



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN AUTONÓMICA
EN LAS LESIONES TRONCOENCEFÁLICAS:
IMPLICACIONES NEUROQUIRÚRGICAS**

Tesis doctoral presentada por

Álvaro Martín Gallego

Dirigida por

Prof. Dr. Marc Stefan Dawid-Milner

Prof. Dr. Miguel Ángel Arráez Sánchez

Departamento de Fisiología Humana, Histología Humana, Anatomía patológica
y Educación Física y Deportiva

Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología


Málaga, 2017





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Álvaro Martín Gallego

 <http://orcid.org/0000-0003-3289-7046>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D. Marc Stefan Dawid-Milner, Profesor Titular de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y **D. Miguel Ángel Arráez Sánchez**, Jefe de Servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Universitario de Málaga y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

CERTIFICAN:

Que D. ÁLVARO MARTÍN GALLEGO, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección el trabajo de Tesis Doctoral titulado **“ESTUDIO DE LA FUNCIÓN AUTONÓMICA EN LAS LESIONES TRONCOENCEFÁLICAS: IMPLICACIONES NEUROQUIRÚRGICAS”**, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo los que subscriben revisado la presente Tesis Doctoral y estando conforme para ser juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expiden el presente certificado en Málaga a 29 de Junio de 2017.



D. Marc Stefan Dawid-Milner



D. Miguel Ángel Arráez Sánchez



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A Carmen, Carol, Rosa y Ventura

GUERRA CIVIL

A mi hermano Juan Víctor

....

Tú, hermano, me puedes matar,
y no podrá el remordimiento consolarte
porque desconocemos la carne desgarrada
por las balas de los fusiles que han puesto
en tus manos, hermano, y en las mías.

....

Pero no, hermano mío;
a ambos nos une por encima de los odios,
el dolor de la madre;
entre el estruendo de la batalla,
sentiremos el llanto de las hermanas,
y una lágrima, filtrándose por la serenidad de nuestro padre
rebotará en nuestros corazones.

....

Apoyo, solamente,
encontrarán todos los hombres,
en tus manos, hermano, y en las mías.

Lázaro Montero de la Puente

(Mi tío abuelo)

Madrid, 5 de Diciembre de 1937



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

A los directores, Dr. Marc Stefan Dawid-Milner por su inestimable tiempo y ayuda, así como, la pasión que transmite en todo lo que hace; y Dr. Miguel Ángel Arráez Sánchez por su apoyo y disposición ilimitados, un ejemplo de trabajo, perseverancia y valores personales y profesionales.

A los profesionales que han participado en esta tesis: Javier Barón, Irene Andrade y Beatriz Camacho. Sin su colaboración hubiera sido imposible terminarla.

Al servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Universitario de Málaga que tanto me ofrece cada día y que me ha formado como profesional. Un grupo humano de valor incalculable.

A mi hermana Carolina y mis padres Ventura y Rosa, porque siempre están ahí, lejos pero tan cerca, eliminando cada bache de tan largo camino.

A Carmen, por perdonar mis ausencias y porque todo esto no sería posible sin ella.

Álvaro Martín Gallego



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1 El Sistema nervioso autónomo: Función y estructura	19
1.1.1 Estructura del Sistema nervioso autónomo	20
1.1.2 Funciones del Sistema nervioso autónomo	24
1.2 El tronco del encéfalo	30
1.2.1 Embriología del tronco del encéfalo	30
1.2.2 Anatomía del tronco del encéfalo	31
1.2.2.1 El bulbo raquídeo	32
1.2.2.2 La protuberancia	34
1.2.2.3 El mesencéfalo	35
1.2.2.4 El IV ventrículo	38
1.2.3 Núcleos y vías autonómicas del tronco del encéfalo	40
1.2.3.1 La red central autonómica.	
The Central Autonomic Network (CAN).....	41
1.2.3.1.1 CAN “superior”	42
1.2.3.1.2 CAN “inferior”	42
1.3 La disautonomía	59
1.3.1 Manifestaciones y fisiopatología	60
1.3.2 Evaluación de la disautonomía	67
1.3.3 Enfermedades que cursan con disautonomía	68
1.3.4 Manejo general y tratamiento de la disautonomía	70
1.4 Estudio de la función autonómica	70
1.4.1 Tests para estudios autonómicos	77
1.5 La neurocirugía y su implicación en el Sistema nervioso autónomo.	92
1.5.1 Procesos expansivos que distorsionan el tronco del	
encéfalo	93
1.5.1.1 Lesiones intrínsecas del tronco del encéfalo	93
1.5.1.2 Lesiones extrínsecas que pueden afectar el tronco	
del encéfalo	101
1.5.1.3 Lesiones que afectan el suelo del IV ventrículo	108

1.5.2 Otras patologías neuroquirúrgicas	109
1.5.3 Cirugía sobre el tronco del encéfalo	110
2. JUSTIFICACIÓN	115
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	119
3.1 Hipótesis de trabajo	121
3.2 Objetivos	121
3.3 Limitaciones del estudio	121
4. MATERIAL Y MÉTODOS	123
4.1 Diseño del estudio	125
4.1.1 Tipo de estudio	125
4.1.2 Población, periodo y otros datos	125
4.1.3 Criterio de inclusión y exclusión	126
4.1.4 Variables registradas	127
4.2 Análisis estadístico	135
5. RESULTADOS	137
5.1 Análisis descriptivo	139
5.1.1 Datos demográficos y clínicos	139
5.1.2 Datos del estudio autonómico	145
5.2 Análisis inferencial	147
5.2.1 Población total vs. población normal referencia	148
5.2.2 Grupos de tipo de respuesta a los tests	153
5.2.3 Grupos de edad	170
5.2.3.1 Variables cualitativas	170
5.2.3.2 Estudio autonómico	172
5.2.3.3 Grupos de edad según tipo de respuesta a la maniobra de Valsalva	187
5.2.4 Grupos de cirugía	188
5.2.4.1 Variables cualitativas	188
5.2.4.2 Estudio autonómico	189

5.2.5 Grupos extrínseco-intrínseco	203
5.2.5.1 Variables cualitativas	203
5.2.5.2 Estudio autonómico	204
5.2.6 Localización cráneo-caudal	219
5.2.6.1 Variables cualitativas	219
5.2.6.2 Estudio autonómico	220
5.2.6.2.1 Estudio cuantitativo	220
5.2.6.2.2 Estudio cualitativo	226
5.2.6.2.2.1 Lesiones no bulbares vs. bulbares	226
5.2.6.2.2.2 Lesiones mesencefálicas vs. protuberanciales	231
5.2.7 Grupo pediátrico	236
5.2.7.1 Variables cualitativas	236
5.2.7.2 Estudio autonómico	237
5.2.8 Grupo de suelo del IV ventrículo según dicotomía: cirugía sí – cirugía no	246
5.2.8.1 Variables cualitativas	247
5.2.8.2 Estudio autonómico	248
5.2.9 Correlación entre núcleo afectado y diagnóstico.....	258
5.3 Casos clínicos destacables	259
6. DISCUSIÓN	271
6.1 La disfunción autonómica en la patología neuroquirúrgica. Análisis de la literatura	273
6.1.1 La patología tumoral	273
6.1.2 La compresión por estructuras vasculares y otras patologías vasculares	283
6.1.3 La patología del LCR	291
6.1.4 La malformación de Chiari	292
6.2 Discusión de los resultados obtenidos	292
6.2.1 Resultados de los tests autonómicos	292

6.2.2 La disfunción de los núcleos autonómicos troncoencefálicos: relación de los núcleos y el diagnóstico	308
7. CONCLUSIONES	321
8. BIBLIOGRAFÍA	325
9. ABREVIATURAS	347
10. ANEXOS	351
10.1 Publicaciones relacionadas con la Tesis Doctoral	353
10.2 Tabla de revisión bibliográfica y tabla de resumen de cada paciente	355
11. ÍNDICE DE FIGURAS	373
12. ÍNDICE DE TABLAS	383

1. INTRODUCCIÓN

En el comienzo de una tesis doctoral sobre complicaciones quirúrgicas se debe resaltar la siguiente frase: no hay método quirúrgico que permita eliminar todos los problemas. Dicho de otra forma, la cirugía puede solucionar gran parte de los problemas de los pacientes, otros no los soluciona y otros los genera ella misma. En la cirugía del tronco del encéfalo (TE) esta afirmación se amplifica en gran medida.

El neurocirujano a la hora de planificar una cirugía sobre el TE, valora y analiza en profundidad las posibles secuelas motoras, sensitivas y vitales que puede generar sobre la que es considerada la estructura más importante del encéfalo. Una lesión en la vía motora, sensitiva o en los núcleos de control de las funciones vitales pueden desencadenar una cuadriplejía, anestesia e incluso el éxitus del paciente. Además de estas importantes secuelas existen otras menos frecuentes, pero no menos trascendentes, que los especialistas de la neurocirugía no conocen en su totalidad e incluso ignoran: los trastornos centrales del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) o disautonomías centrales. La disfunción central del SNA puede generarse al dañar cualquiera de los núcleos o vías que se localizan tanto en el mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo. Estas estructuras pueden estar dañadas previamente a la cirugía por las lesiones ocupantes de espacio, intrínsecas o extrínsecas, que distorsionen el TE. Por lo que la cirugía puede ser el problema o la solución, como se ha afirmado al principio.

Las disfunciones del SNA comportan manifestaciones clínicas múltiples y variables que, a menudo, son infravaloradas en la práctica clínica. Un tumor o una maniobra quirúrgica que lesione el TE puede producir cuadros clínicos como la hipertensión arterial crónica o aguda fulminante, hipotensión ortostática, taquicardias posturales, cefaleas de carácter tensional severas, inestabilidad para el mantenimiento de la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca (FC), entre muchos otros. Esta semiología autonómica debe tenerse siempre en cuenta por su implicación diagnóstica, por la repercusión sobre la

calidad de vida del paciente y por la influencia pronóstica sobre su expectativa de vida.

En la literatura científica existen numerosos estudios de la fisiopatología del SNA llevados a cabo sobre animales que han arrojado destacada información sobre la función y disfunción de los núcleos y vías autonómicas troncoencefálicas^{1,2}. A su vez, las enfermedades neurológicas asociadas a disfunción autonómica en los seres humanos han sido estudiadas y revisadas en profundidad, aunque todavía quedan muchas incógnitas por desentrañar^{3,4}.

Por otra parte, existe escasa literatura sobre la posible disautonomía generada por lesiones troncoencefálicas producidas por afectación tumoral o por noxa quirúrgica, limitada en su mayoría a casos clínicos. No se han publicado estudios randomizados sobre humanos, ni series de casos de patología tumoral. Sólo existen planteamientos teóricos sobre la etiología y la fisiopatología de la disautonomía en casos aislados de tumores con afectación del TE^{5,6}. Tampoco han sido publicados protocolos de estudio del SNA para los pacientes neuroquirúrgicos.

Debido a esta situación de escasez científica y clínica sobre este patología, el autor de esta tesis doctoral y sus directores, se propusieron llevar a cabo esta investigación con el objetivo de estudiar la función del SNA en pacientes con lesiones troncoencefálicas, intervenidos quirúrgicamente o no. El principal propósito es proporcionar información que nunca antes se ha proporcionado sobre el funcionamiento del SNA en los pacientes neuroquirúrgicos. También se pretende evaluar la necesidad de la inclusión del estudio de la función autonómica en el proceso diagnóstico y terapéutico de estos pacientes. Y, finalmente, se espera que esta tesis doctoral sirva de acercamiento entre las especialidades de Neurocirugía y Neurofisiología del SNA.

1.1 El Sistema nervioso autónomo: función y estructura

El SNA o sistema vegetativo, como su propio nombre indica, no está sujeto al control voluntario o consciente. Este sistema es un componente del sistema nervioso constituido por una compleja red neuronal que controla la función de diferentes sistemas viscerales del organismo. Su función global consiste en mantener la homeostasis del organismo y controlar los mecanismos de adaptación que se activan ante situaciones de estrés externo e interno.

Tradicionalmente se han distinguido dos sistemas nerviosos independientes, “autonómico” y “somático”. Actualmente se conoce que estos dos sistemas están integrados y controlados desde el sistema nervioso central (SNC). Las interacciones con el ambiente externo (cocinar y comer alimentos) están coordinados con el ambiente interno (digerir y absorber alimentos). Las estructuras capaces de controlar e integrar estos programas están localizadas en diferentes niveles del SNC, recayendo en el TE el papel de organizar las respuestas integradas complejas⁷.

El SNA a través de los tres componentes eferentes que lo integran - simpático, parasimpático y, la actualmente considerada, división entérica- controla el músculo cardíaco, el músculo liso de todos los órganos y las glándulas endocrinas y exocrinas. Este control le permite regular la circulación, la respiración, la digestión, la secreción glandular, la temperatura corporal, el metabolismo y, además, coordinar todas estas funciones para mantener la homeostasis⁸.

Gaskell y Langley en 1916 y 1921, respectivamente, describieron la estructura y funcionamiento del SNA^{9,10}. Estos autores distinguieron sus dos divisiones principales: el sistema simpático y parasimpático. Además, Langley definió como tercer componente el conjunto de los plexos submucoso de Meissner y mientérico de Auerbach, inmersos en la pared del tracto gastrointestinal que, a partir de 1988, se considera un subsistema independiente y se le atribuye el nombre de sistema nervioso entérico (SNE)⁸.

En la actualidad se acepta que el SNA se diferencia en Sistema nervioso autónomo central y periférico, y está integrado por vías eferentes -simpáticas y parasimpáticas-, vías aferentes y por centros de integración como el hipotálamo, el córtex cerebral y el TE.

1.1.1 Estructura del Sistema nervioso autónomo

Vía eferente del SNA

Las vías eferentes del SNA están formadas generalmente por dos neuronas. Una neurona preganglionar, cuyo soma se localiza en el SNC y cuyo axón establece sinapsis con una neurona posganglionar, con soma en un ganglio autonómico de sistema nervioso periférico y cuyo axón proyecta a un órgano diana. La mayoría de las vísceras del organismo reciben una inervación doble del SNA, parasimpática y simpática, ambos sistemas colaboran en el control visceral ejerciendo efectos opuestos sobre cada órgano. Escapan a este paralelismo el hígado, las suprarrenales, piel y anejos y los vasos sanguíneos.

Sistema nervioso simpático

El Sistema nervioso simpático consta de cadenas de ganglios para- y prevertebrales. Los paravertebrales forman una cadena bilateral paralela a la columna vertebral (24 ganglios con una distribución metamérica en su mayoría). Los prevertebrales están situados alrededor de las ramas de la aorta abdominal formando el plexo solar (**Figura 1**).

Las neuronas preganglionares simpáticas tienen sus cuerpos en la columna intermedio-lateral de la médula espinal, entre los segmentos T1 y L2¹¹. Las fibras preganglionares procedentes de la columna intermedio-lateral proyectan a la cadena de ganglios simpáticos paravertebral, y desde allí pueden seguir 4 vías:

- 1) Establecer sinapsis con neuronas de ganglios paravertebrales del mismo o distinto nivel e inervar vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas y músculos piloerectores de la metámera correspondiente.
- 2) Las fibras torácicas superiores realizan sinapsis con los ganglios cervicales prevertebrales para inervar estructuras craneales u órganos torácicos.
- 3) Las torácicas infradiafragmáticas van a inervar las vísceras abdominales y pélvicas.
- 4) Existen fibras que establecen sinapsis con células neurohormonales de la médula suprarrenal¹².

En general, el objetivo del sistema simpático es preparar al individuo para una situación de defensa ante circunstancias de peligro, es decir, activar funciones corporales destinadas a proteger la integridad del organismo para garantizar la supervivencia. El simpático provoca respuestas generalizadas y de gran amplificación en todo el organismo. Las respuestas principales del sistema simpático son las siguientes:

- Dilatación pupilar, para aumentar el campo visual.
- Piloerección, para simular un mayor tamaño corporal.
- Sudación, para perder calor.
- Aumento de la actividad cardiaca y la PA para proporcionar un mayor flujo sanguíneo a músculos y epitelios, corazón y encéfalo.
- Vasoconstricción intensa de territorios no vitales.
- Broncodilatación.
- Aumento de la glucemia.
- Inhibición de las funciones digestivas.
- Inhibición de las funciones urinarias y sexuales.

Sistema nervioso parasimpático

Las neuronas preganglionares del sistema parasimpático tienen su soma en núcleos del TE o en la columna lateral de la médula sacra. Las neuronas preganglionares del TE se sitúan en los núcleos eferentes viscerales, de donde

distribuyen sus fibras periféricamente por los nervios craneales o pares craneales. Las fibras preganglionares viajan hasta ganglios terminales, cercanos a los órganos efectores, de donde surgen cortas fibras posganglionares que dan inervación a las vísceras¹¹.

Los núcleos parasimpáticos del TE y nervios asociados son los siguientes:

- Núcleo de Edinger-Westphal: nervio motor ocular común (III).
- Núcleo salivatorio superior y lagrimal: nervio facial (VII).
- Núcleo salivatorio inferior: nervio glosofaríngeo (IX).
- Núcleo dorsal del vago y núcleo ambiguo: nervio vago (X).

Las neuronas preganglionares con soma en la porción sacra, ubicadas en las columnas intermediolaterales entre los segmentos S2 y S4, establecen sinapsis en los ganglios del plexo pélvico para inervar al colon descendente y los órganos urogenitales (**Figura 1**).

Al contrario que el sistema simpático, el sistema parasimpático está relacionado con las funciones de conservación y protección, para favorecer el correcto funcionamiento de los órganos viscerales. No tiene la divergencia del sistema simpático, es decir, su irradiación y amplificación es menor, lo que le permite participar en reflejos específicos para promover una actividad visceral concreta.

Las neuronas parasimpáticas van a promover las siguientes respuestas:

- Constricción pupilar, para proteger la retina de un exceso de iluminación.
- Disminución de la FC, para evitar una actividad excesiva.
- Broncoconstricción.
- Aumento de la motilidad y de las secreciones digestivas, para favorecer la digestión.
- Actividad urinaria y micción.
- Actividad genital (erección).

Via aferente del SNA

Las aferencias sensoriales de las vísceras parten de la mayoría de los órganos internos y acompañan a nervios simpáticos y parasimpáticos. Estas fibras tienen sus somas en los ganglios de las raíces dorsales espinales y viajan por el asta dorsal medular, o pueden formar parte de los nervios craneales que proyectan desde o hacia el TE.

Existen dos patrones de conexiones neuronales aferentes: 1) Los circuitos reflejos polisinápticos simples medulares y especialmente del TE (área bulbar) como el reflejo barorreceptor y los respiratorios; y 2) los circuitos polisinápticos complejos que pueden llegar hasta áreas supratentoriales, como por ejemplo el del control del comportamiento alimentario¹³.

La neurotransmisión

Los neurotransmisores clásicos del SNA periférico son la acetilcolina (ACh) y la noradrenalina (NA). Las neuronas preganglionares, tanto simpáticas como parasimpáticas, utilizan ACh. Las posganglionares difieren: las parasimpáticas emplean ACh y las simpáticas liberan NA, excepto en las glándulas sudoríparas donde liberan ACh (**Figura 1**). Algunos autores han demostrado que el hueso también presenta inervación simpática colinérgica¹⁴.

En la actualidad, se conoce que la neurotransmisión del SNA es mucho más compleja y que la componen multitud de otras moléculas como los neuropéptidos, entre los que se encuentran la encefalina/endorfina, la sustancia P, el polipéptido intestinal vasoactivo o VIP, el neuropéptido Y y otras moléculas.

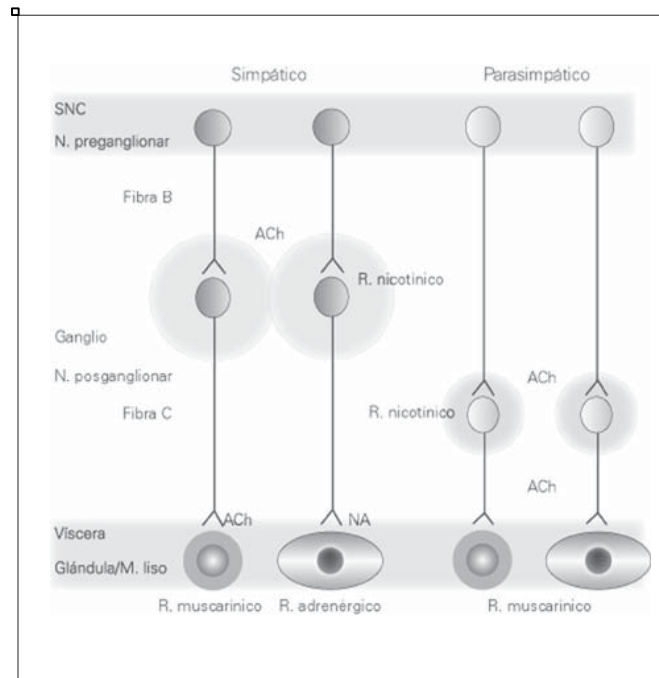


Figura 1. Representación de las vías eferentes del SNA y los neurotransmisores. (Imagen adquirida de Navarro et al.⁸)

1.1.2 Funciones del Sistema nervioso autónomo

Muchas de las funciones viscerales del cuerpo están reguladas por circuitos reflejos autonómicos. Estos reflejos son de enorme complejidad y van a ser modulados por las estructuras centrales que integran las respuestas somáticas y las viscerales ante estímulos externos o internos. Un ejemplo de esta integración es la respuesta evocada por un estímulo nociceptivo, el reflejo de retirada conlleva no sólo la retirada del miembro lesionado, sino también respuestas autonómicas como la taquicardia y el aumento de la PA⁸.

Las funciones de control principales del SNA son las siguientes:

- 1) Cardiovascular
- 2) Respiratoria
- 3) Termorregulación
- 4) Respuestas pupilares
- 5) Micción

- 6) Sexual
- 7) Nociceptiva
- 8) Gastrointestinal

1) Función cardiovascular

El principio de la regulación neural de la función cardiovascular es que los tejidos corporales deben recibir un suplemento sanguíneo apropiado para la realización de sus funciones específicas. Si aumentan su actividad requieren mayor aporte sanguíneo, disminuyendo este con el cese de la actividad. Esta respuesta está mediada por la coordinación del sistema simpático y parasimpático⁷.

En humanos, si la regulación falla durante unos segundos se pierde la consciencia, ya que el patrón cardiovascular está controlado según la adecuación de la PA a los aportes de sangre requeridos por el cerebro. Como receptores que avisan de forma precoz de la situación hemodinámica corporal existen terminales receptoras de PA (barorreceptores) localizados en el origen de la arteria carótida interna (seno carotídeo) y la aorta descendente (cayado aórtico). Estos receptores son mecanorreceptores de distensión que responden con extrema rapidez ante las variaciones de estiramiento de la pared arterial.

El reflejo barorreceptor: respuesta vasomotora

El reflejo barorreceptor es el circuito reflejo autonómico que mantiene a corto plazo la PA en rangos normales ante variaciones súbitas de la misma, como puede ocurrir con el ortostatismo o en situaciones de hipovolemia. Cuando incrementa la PA se produce una vasodilatación periférica refleja y cuando baja, una vasoconstricción. Un repentino aumento de la PA distiende la pared de las arterias y estimula los barorreceptores del seno carotideo y el cayado aórtico, resultando en un potencial excitador que produce un incremento de la frecuencia de descarga de potenciales de acción. Esta información barorreceptora proyecta hacia el TE vehiculizada por el nervio glossofaríngeo (IX) y el nervio vago (X). En los núcleos del TE se procesa y se genera una

respuesta compensadora: una reducción de la excitación de las neuronas de la cadena simpática preganglionar medular, una vasodilatación periférica y, finalmente, un descenso de la PA (**Fig. 2**).

La actuación del reflejo barorreceptor es rápida y regula latido a latido la PA sistémica. Su actuación es fundamental en la regulación de la PA a corto plazo, aunque por otra parte, tiene escasa importancia en la regulación a largo plazo ya que los barorreceptores se adaptan en uno o dos días a cualquier PA a la que están expuestos de manera continuada. La regulación a largo plazo de la PA se realiza mediante una compleja interacción neural, hormonal y mecanismos vasomotores locales que afectan a largo plazo al tono vascular¹⁵.

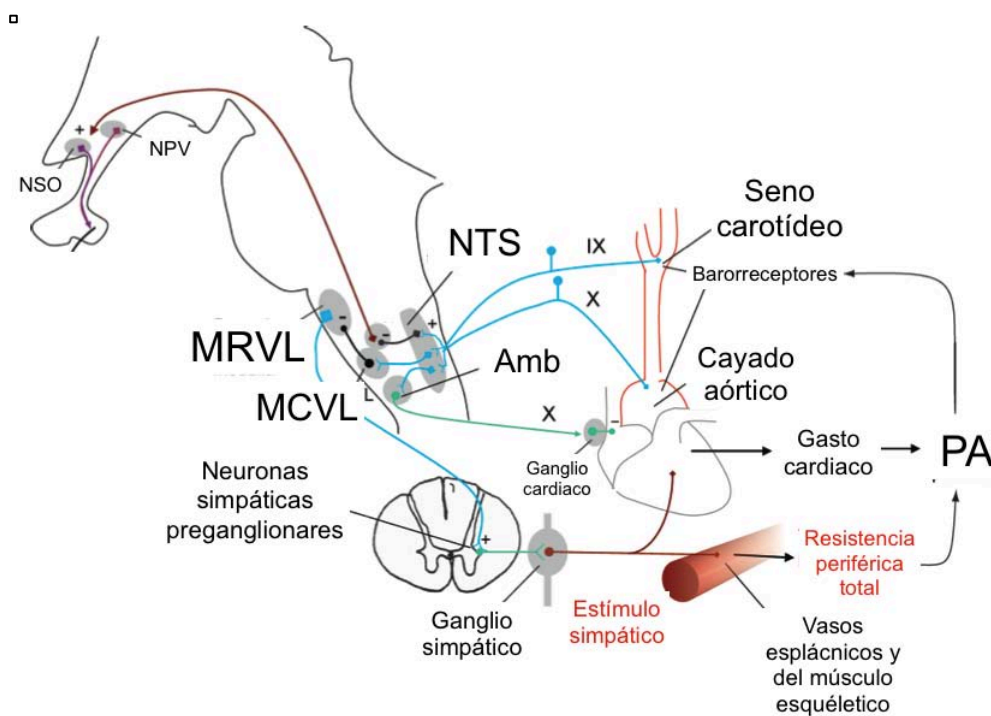


Figura 2: Esquema del reflejo barorreceptor. Adquirido y modificado de Benarroch et al.¹⁶ Núcleo del tracto solitario (NTS), Médula rostral ventrolateral (MRVL), Médula caudal ventrolateral (MCVL) núcleo Ambiguo (Amb), núcleo Supraóptico (NSO) y núcleo Paraventricular (NPV).

Reflejo barorreceptor: respuesta cardiomotora

Ante un incremento de la PA y/o taquicardia también existe una respuesta refleja autonómica que genera una bradicardia en los sujetos normales. Los componentes que producen esa bradicardia, en el llamado *reflejo cardiomotor*, son menos conocidos (se desarrollará en el apartado 1.2.3: Núcleos y vías autonómicas del tronco del encéfalo).

2) Función respiratoria

El ritmo respiratorio depende de la coordinación de los impulsos neuronales inspiratorios, post-inspiratorios y espiratorios. La respiración en los humanos depende de una red neuronal que se localiza en el TE (se explicará en el apartado 1.2.3: Núcleos y vías autonómicas del tronco del encéfalo). Estas neuronas controlan los patrones respiratorios mediante la coordinación de la actividad de los músculos respiratorios. Estos circuitos requieren un estímulo aferente que provienen, entre otros, de los quimiorreceptores periféricos sensibles a los cambios de la PCO₂-PO₂ arterial y PH, de quimiorreceptores centrales o de los mecanorreceptores pulmonares¹⁷.

El daño o el fallo de esta red puede generar una disfunción respiratoria de origen central. La disfunción respiratoria puede representar una manifestación precoz de enfermedades que afectan al SNA, entre las que están los procesos expansivos intracraneales.

Los sistemas respiratorios y cardiovasculares centrales interactúan y se coordinan para generar respuestas autonómicas. Un ejemplo típico es que la actividad barorrefleja espontánea de las neuronas cardiovagales es inhibida durante la inspiración y es máxima durante la espiración. Esto proporciona la base de la arritmia respiratoria sinusal¹⁸.

3) Termorregulación

El reflejo de la termorregulación es un mecanismo complejo que aúna aferencias somáticas y viscerales con eferencias autonómicas, musculares y endocrino-metabólicas. En caso de una disminución de temperatura, la respuesta va a promover la excitación de neuronas vasomotoras para vasoconstricción de la piel, la excitación de neuronas simpáticas pilomotoras para la piloerección, la inhibición de las neuronas simpáticas sudomotoras, una respuesta somatomotora en forma de escalofríos y señales para la activación metabólica y hormonal (hormonas tiroideas)¹⁹.

Los termo receptores periféricos captan las variaciones de temperatura medioambiental con respecto a la temperatura de la piel y envían aferencias a áreas corticales y al hipotálamo (área preóptica, cuerpos mamilares) donde se recibe e integra la información.

En el bulbo raquídeo, existe una subpoblación de neuronas localizadas en los núcleos del Rafe Medio y Rafe Pálido que funcionan como neuronas presimpáticas vasomotoras con función reguladora de la irrigación cutánea y de la producción de calor a partir de la grasa corporal²⁰.

4) Respuestas pupilares

La activación parasimpática produce una miosis pupilar y la simpática una midriasis. La inervación parasimpática procede del núcleo de Edinger-Westphal. Las fibras preganglionares salen de dicho núcleo acompañando al III par craneal y siguen su trayecto hasta llegar al ganglio ciliar de donde parten las fibras posganglionares que van a inervar el músculo ciliar, responsable de la acomodación y el músculo constrictor del iris. La neurotransmisión a este nivel es colinérgica.

Respecto a la inervación simpática, un primer grupo de fibras centrales se originan en el hipotálamo, desde donde descienden hasta alcanzar las astas intermediolaterales de los primeros segmentos torácicos de la médula espinal. Desde allí, tras sinapsis en el ganglio cervical superior simpático, inervan las fibras radiales dilatadoras del iris y el músculo elevador del párpado²¹.

5) Micción

El aumento del volumen vesical induce la relajación del músculo detrusor mediante receptores de distensión localizados en el cuerpo de la vejiga, de manera que la presión intravesical no aumenta y se puede mantener la continencia urinaria. Esta acción refleja es mediada por las fibras simpáticas, que inhiben dicho músculo a la vez que estimulan el músculo liso del trigono vesical y la uretra para permitir la continencia.

Para activar la micción, el estiramiento de la pared uretral estimula mecanorreceptores específicos, el estímulo viaja por los nervios pélvicos sensoriales hasta la médula sacra, donde conectan con neuronas parasimpáticas. El estímulo parasimpático produce la contracción vesical y se produce el reflejo mediante el cual se inhiben las motoneuronas sacras que inervan el esfínter externo uretral, permitiendo la micción.

El reflejo de la micción puede ser inhibido o facilitado por los centros superiores, a nivel del tronco del encéfalo y el lóbulo frontal medial, entre otros²².

6) Función sexual

En el hombre, el sistema simpático, parasimpático y somático participan en el control de las respuestas de la erección, secreción glandular y eyaculación²³.

La erección peneana puede provocarse desde centros supraespinales en respuesta a estímulos visuales, auditivos o ideatorios, o por un reflejo espinal donde participan los nervios pudendos y el segmento sacro S2-S4. Los impulsos parasimpáticos producen vasodilatación de las arterias, aumentando el flujo sanguíneo a los cuerpos cavernosos, generando la erección.

En la mujer la estimulación simpática induce a contracciones de la musculatura lisa de las trompas de Falopio y útero.

7) Función nociceptiva

La información nociceptiva es integrada con proyecciones a los tractos espino-talámicos, espino-solitarios y espino-mesencefálicos participando en los reflejos espinales segmentarios autonómicos que generan respuestas autonómicas al dolor ²⁴.

8) Función gastrointestinal

El control de la motilidad gastrointestinal depende de los reflejos intrínsecos mediados por el SNE y su modulación procedente de los impulsos vagales y simpáticos paravertebrales. La motilidad gastrointestinal de los segmentos superiores está controlada por los reflejos vagales donde están involucrados núcleos del TE. La peristalsis gastrointestinal de los segmentos inferiores dependen primariamente de los reflejos locales del SNE, mientras que su inhibición depende del simpático paravertebral ²⁵.

1.2. El tronco del encéfalo

1.2.1 Embriología del tronco del encéfalo

Todo el SNC tiene un origen ectodérmico. El encéfalo proviene del tubo neural anterior, el cual en un periodo precoz se expande en 3 vesículas que van a formar los dos hemisferios y el TE. Las tres vesículas primarias corresponden al prosencéfalo (hemisferios), el mesencéfalo y el rombencéfalo. El mesencéfalo es el único que no va a desarrollar más segmentaciones. El prosencéfalo se divide y su segmento posterior formará el diencéfalo. El rombencéfalo se divide en 2 estructuras: la anterior, llamada metencéfalo, desarrollará la protuberancia, el cerebelo y la porción intermedia del IV ventrículo; la posterior, el mielencéfalo, formará el bulbo raquídeo y la parte inferior del IV ventrículo ²⁶.

Debido al desarrollo embriológico la disposición de los pares craneales se posiciona de forma constante de la siguiente manera: los más mediales son los núcleos somáticos, laterales a estos los motores viscerales y los más laterales son sensitivos viscerales.

1.2.2 Anatomía del tronco del encéfalo

El TE es la extensión más caudal del encéfalo que conecta con la médula espinal y el cerebelo. Consta de tres regiones de craneal a caudal: el mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo.

La estructura interna del TE está organizada en 3 láminas de dorsal a ventral: el tectum, tegmentum y la base²⁶ (**Figura 3**):

- El **tectum** es la lámina más dorsal o posterior y su composición varía según la región. Contiene la lámina cuadrigémina en el mesencéfalo, el velo medular superior en la protuberancia, y el velo medular inferior en el bulbo. No contiene núcleos, ni tractos, ni formación reticular.
- La **base** es la lámina más ventral o anterior, en contacto con la base del cráneo. Contiene la vía piramidal y la corticobulbar. En la protuberancia es de mayor tamaño ya que contiene los núcleos pontinos, muy numerosos, los cuales proyectan numerosas fibras hacia el cerebelo formando la vía pontocerebelosa.
- El **tegmentum** se sitúa entre las otras dos láminas y se divide en dos capas: la dorsal contiene los núcleos de los pares craneales, motores y sensitivos; la ventral, más cercana a la base, contiene todos los núcleos motores suplementarios: sustancia negra y el núcleo rojo (mesencéfalo), el núcleo olivar inferior (bulbo). En la parte más lateral lo conforman los lemniscos y el resto del tegmentum la formación reticular.

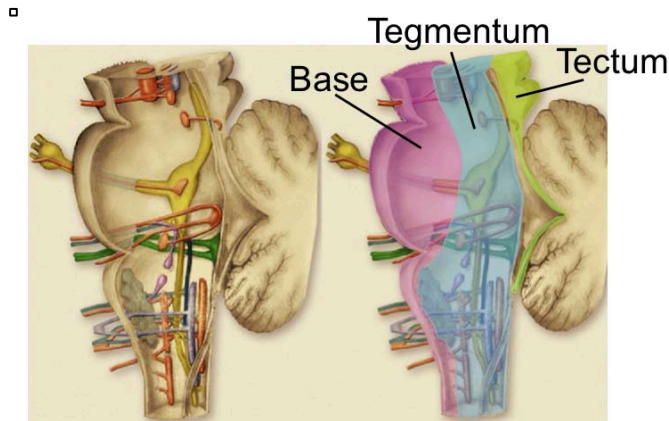


Figura 3: Láminas del TE. Obtenido y modificado de Fernández-Gil et al.²⁶

1.2.2.1 El bulbo raquídeo

El bulbo raquídeo conecta la protuberancia con la médula espinal. En la cara anterior presenta la cisura intermedia que separa los tractos piramidales o corticoespinales. Una parte de estos tractos se decusan en la llamada decusación de las pirámides, cruzando la línea media y formando los tractos corticoespinales laterales. Inmediatamente posterior y lateral a las pirámides, existen dos elevaciones llamadas olivas que contienen los núcleos olivares inferiores.

Entre las pirámides y las olivas existe un surco, el surco preolivar, de donde emerge el XII par craneal o hipogloso. Posterior a este surco, se puede observar el surco posolivar donde se sitúan el glossofaríngeo (IX), el vago (X) y el accesorio (XI). Las estructuras neurales inmediatamente posteriores a las olivas son los pedúnculos cerebelosos inferiores.

La cara posterior del bulbo raquídeo se divide en dos partes: la mitad inferior, donde encontramos el surco posterior medial; y la mitad superior que forma la región inferior del suelo del IV ventrículo. A ambos lados del surco medial posterior se pueden visualizar dos abombamientos que son los tubérculos grácil, y lateral a este los tubérculos cuneiformes, con los núcleos de mismo nombre subyacentes.

En el tegmentum bulbar se localizan los 4 núcleos de los pares craneales “bajos” (IX, X, XI, XII).

Núcleos autonómicos bulbares

Los principales núcleos autonómicos situados en el bulbo raquídeo son: el núcleo Ambiguo (Amb), el Núcleo del tracto solitario (NTS), el núcleo motor dorsal del vago (NMDV) y la medula ventrolateral (MVL) (**Figura 4 y Figura 5**).

El núcleo **Ambiguo (Amb)** se localiza ventrolateral al triángulo del vago, dorsal a la oliva y caudal al núcleo del facial, a 4 mm de la superficie del surco posolivar. Caudalmente se extiende hasta el nivel de la decusación de las pirámides²⁷.

El **Núcleo del tracto solitario (NTS)** es un núcleo longitudinalmente extenso localizado en la región dorso-lateral del bulbo raquídeo, muy cercano a la superficie del IV ventrículo, adyacente al núcleo motor dorsal del vago y el área postrema. Se extiende desde la porción caudal del núcleo facial hasta la porción caudal de la decusación piramidal. Se sitúa entre el NMDV y los vestibulares en el bulbo “alto”, y entre el NMDV y el grácil en el bulbo “bajo”^{13,28}.

El Amb se sitúa más anterior y ventrolateral, mientras que, el NTS se sitúa más superficial, a escasos milímetros del suelo del IV ventrículo y es más susceptible de ser dañado durante la cirugía de tumores que asientan e infiltran en el suelo.

El núcleo **motor dorsal del vago (NMDV)** protruye en el suelo del IV ventrículo, inmediatamente lateral al núcleo del hipogloso y medial al NTS.

La Médula rostral ventro-lateral (MRVL), como su propio nombre indica, se localiza en el área ventrolateral del bulbo en su porción superior. Se sitúa adyacente al surco bulboprotuberancial, muy cercano a la salida del IX y X par craneal. Al igual que el NTS y el NMDV presenta una localización muy

superficial y puede ser dañado por procesos expansivos extrínsecos del área ventrolateral del bulbo, como el ángulo pontocerebeloso, así como con cirugía sobre la superficie del TE.

La Médula caudal ventro-lateral (MCVL) se sitúa en el bulbo ventrolateral cercano a la unión bulbo-medular y rodeando al núcleo Ambiguo en su parte más caudal.

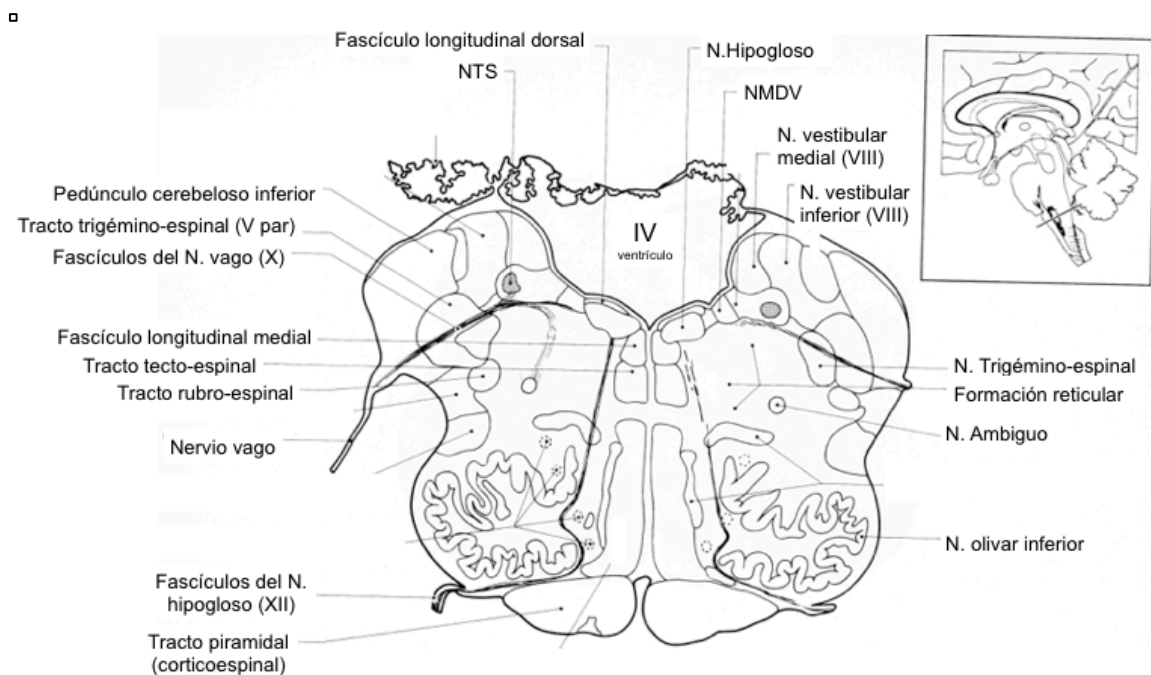


Figura 4: Corte axial del bulbo raquídeo. Núcleos y tractos destacables (Obtenido y modificado de DeArmond et al.²⁹).

1.2.2.2 La protuberancia

La protuberancia está localizada entre el mesencéfalo y el bulbo raquídeo. La salida de los nervios trigéminos delimita su punto más lateral, donde comienzan los pedúnculos cerebelosos medios, que la conectan con el cerebelo en su cara posterior. En su cara anterior presenta un surco medial para la arteria basilar.

El lemnisco medial la divide en ventral (base) y dorsal (tegmentum). Entre el bulbo y la protuberancia existe un surco del cual emergen los pares craneales VI, VII y VIII. La cara posterior de la protuberancia forma la mitad superior del suelo del IV ventrículo.

Las fibras de sustancia blanca más importantes que cruzan la protuberancia son: las corticoespinales y corticobulbares en la región anterior; posteriormente a estos el lemnisco lateral que cruza horizontalmente la protuberancia y el fascículo medial justo anterior al IV ventrículo.

Cuatro núcleos de pares craneales se localizan en la protuberancia: V, VI, VII y VIII. El único puramente motor, el VI se sitúa en la línea media. El V y VII, mixtos, laterales y, el VIII, puramente sensitivo, es el más lateral y posterior (**Figura 5**)²⁶.

Núcleos autonómicos protuberanciales

El núcleo autonómico a destacar situado en la protuberancia es el núcleo **Parabraquial (PB)**. Este núcleo constituye una estructura neural localizada en la región dorso-lateral de la protuberancia rodeando el pedúnculo cerebeloso superior. El mismo pedúnculo divide en tres áreas o divisiones al PB: la medial, la lateral y la ventrolateral (o Kölliker-Fuse)³⁰. Se localiza en proximidad con el locus ceruleus y el IV ventrículo.

1.2.2.3 El mesencéfalo

El mesencéfalo conecta la protuberancia con el diencefalo. El acueducto de Silvio lo atraviesa para comunicar el III ventrículo con el IV.

En la superficie anterior presenta una profunda depresión en línea media llamada fosa interpeduncular, área perforada por numerosos vasos que forman la sustancia perforada posterior. La región posterior al acueducto de Silvio conforma el tectum mesencefálico y en su superficie existen 4 colículos

cuadrigéminos (lámina cuadrigémina), dos colículos superiores y dos inferiores (**Figura 5**).

El lemnisco medial divide el mesencéfalo en la parte dorsal y la ventral. En la parte ventral se pueden reconocer los pedúnculos mesencefálicos, los cuales forman la base del mesencéfalo. Detrás de los pedúnculos se localizan el lemnisco medial, el tracto espinotalámico y parte del lemnisco trigeminal. Por delante del acueducto de Silvio se encuentra el fascículo longitudinal medial. Rodeando al acueducto de Silvio se localiza la Sustancia gris periacueductal, En la región más cefálica de los pedúnculos se sitúan los núcleos rojos. Los pedúnculos y el tegmentum están separados por la sustancia negra²⁶.

Núcleos autonómicos mesencefálicos

La **Sustancia gris periacueductal (SGP)** rodea al acueducto de Silvio en todo su trayecto por el mesencéfalo. Es una estructura susceptible de ser dañada por procesos expansivos pineales, gliomas tectales y lesiones intraventriculares, entre otras.

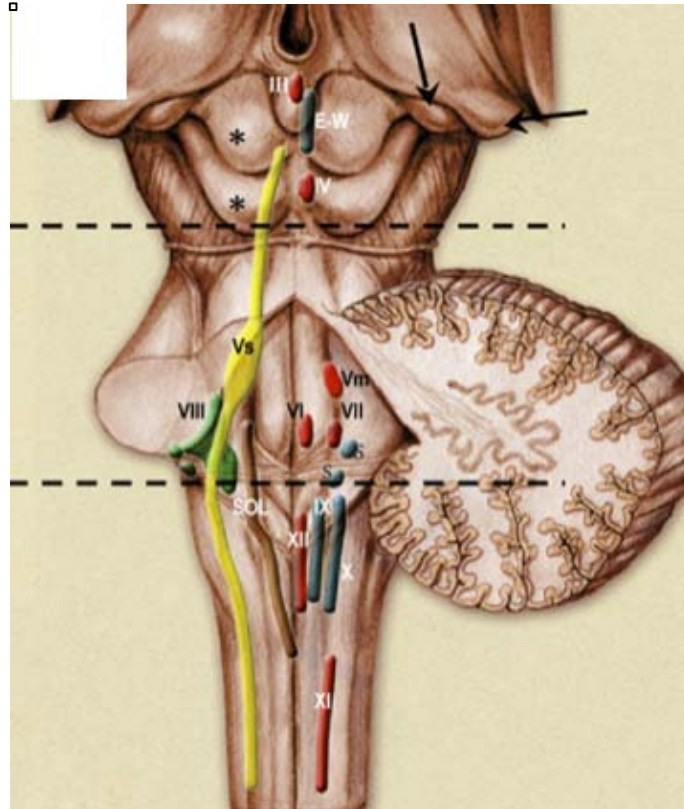


Figura 5: Núcleos del TE (III: núcleo del motor ocular común, E-W: Edinger-Wesphal, V: núcleo del trigémino, Vs.: tracto trigémino-espinal, Vm: núcleo trigémino medial, VII: núcleo del facial, VI: núcleo del motor ocular externo, SOL: NTS, VIII: núcelo del estato-acústico, IX: núcleo del glossofaríngeo, V: núcleo del vago, XI: núcleo del espinal, XII: núcleo del hipoglosso, asteriscos: tubérculos cuadrigéminos mesencefálicos, las líneas discontinuas muestran la frontera de cada región del TE). Obtenido de Fernández-Gil et al.²⁶.

1.2.2.4 El IV ventrículo

Es una estructura tubular que aloja líquido cefalorraquídeo, esta situada anterior al cerebelo y detrás de la protuberancia y de la mitad superior del bulbo raquídeo. Por encima se continúa con el acueducto de Silvio para conectarse con el III ventrículo, y por debajo se continúa con el canal central medular. Posee un techo (dorsal) y un suelo (ventral) (**Figura 6**).

Debido a su interés en esta tesis se procede a analizar en más profundidad la anatomía del suelo del IV ventrículo.

El suelo del IV ventrículo

Este área anatómica representa un lugar destacado en esta tesis doctoral. Un importante número de procesos expansivos que distorsionan externamente o crecen dentro del TE se sitúan en esta región, región en contacto íntimo con importantes centros de control del SNA. Un porcentaje no desdeñable de los pacientes estudiados presentan lesiones con distorsión del suelo del IV ventrículo y han sido evaluados y comparados con el resto de grupos en busca de un comportamiento autonómico distinto.

Con forma romboidal, el suelo del IV ventrículo esta conformado en sus dos tercios rostrales por la superficie posterior de la protuberancia, y en su tercio caudal por la mitad superior del bulbo raquídeo (**Figura 6**). La pared superficial está compuesta por una fina capa de sustancia gris, con núcleos importantes inmersos en ella y el epitelio ciliado del epéndimo. Se puede dividir en tres partes: una superior (pontina), intermedia (“junctional”) e inferior (medular)³¹.

En la parte central se puede observar la fosa romboidal, dividida por un surco medial longitudinal en dos mitades simétricas. A ambos lados se encuentran las eminencias medias delimitadas lateralmente por el surco limitante o de Monro. En la parte superior de la fosa romboidal, en su límite lateral, se sitúa una agrupación de sustancia gris llamada el locus ceruleus, un órgano circumventricular. En la región inferior de la eminencia media se localiza el colículo facial, formado por las fibras procedentes del núcleo del facial cuando rodean dorsalmente el núcleo del VI par craneal. Lateral al colículo del facial, más allá del surco limitante, existe una depresión llamada fosa superior, que representa un importante punto anatómico ya que señala la altura del núcleo del facial (ápex de la fosa) y, en profundidad, la localización del núcleo del trigémino (borde superolateral). Inferior a la fosa y lateral al surco limitante se encuentra el área vestibular (o acústica), adyacente al receso lateral del ventrículo.

Los núcleos del facial y abducens son especialmente susceptibles a la lesión durante la cirugía debido a que son estructuras muy cercanas a la superficie del suelo.

Cruzando la eminencia media y el área acústica, existen unas cuerdas finas de sustancia blanca llamada “estría medular”, formada por fibras del nervio acústico (división coclear). Esta “cuerda” divide el suelo del IV ventrículo en superior (protuberancia) e inferior (bulbo raquídeo). En la parte inferior del suelo, la eminencia media, asume una forma triangular que corresponde al trígono del hipogloso. Lateral a este se encuentra el área acústica. Entre el trígono del hipogloso y la mitad inferior del área acústica existe un área triangular oscura, el ala cinérea, que corresponde con el núcleo del vago y del glossofaríngeo. En éste área también podemos encontrar el área postrema, que junto a las prominencias del vago y el ala cinérea forman el *calamus scriptorius* (**Figura 6**).

El tracto piramidal se encuentra a 2 cms de la superficie del suelo del IV ventrículo.

El NTS y el MDV, se encuentran a escasos milímetros de la superficie con una disposición más lateral en el bulbo rostral, “centralizándose” según descienden al bulbo más caudal. En el área del óbex los núcleos más superficiales del suelo, de medial a lateral son: el hipogloso-fascículo longitudinal dorsal, el NMDV y el NTS.

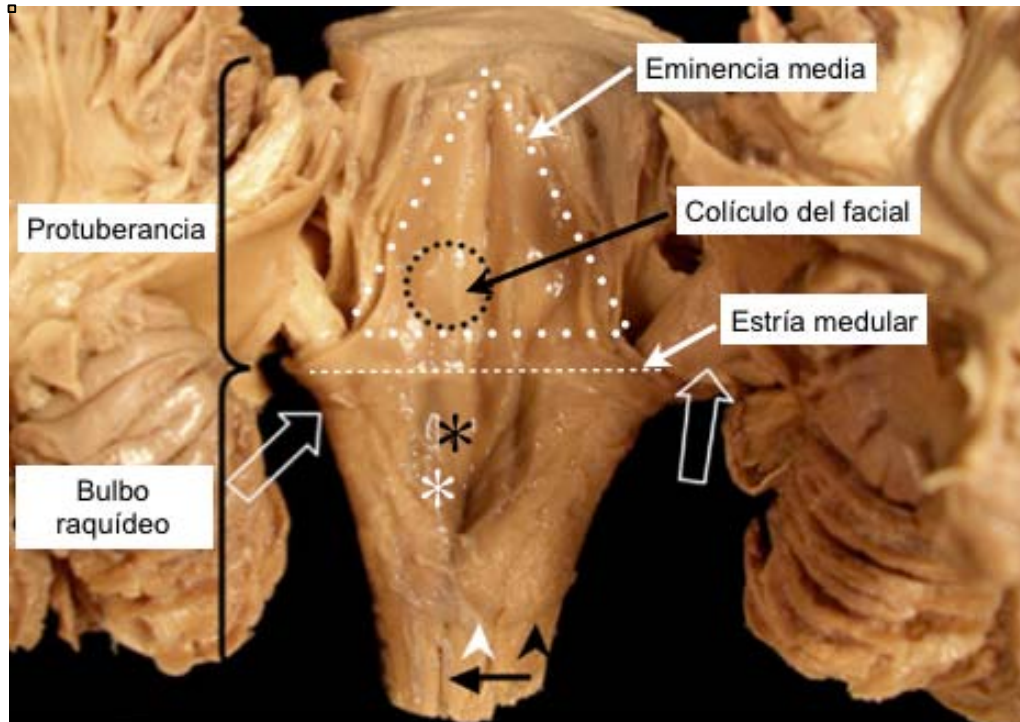


Figura 6: Anatomía del suelo del IV ventrículo obtenido y modificado de Fernández-Gil et al.²⁶. Triángulo punteado: eminencia media; círculo punteado negro: colículo del facial; línea punteada blanca: estría medular; flechas anchas: pedúnculos cerebelosos inferiores; asterisco negro: trígono del hipogloso; asterisco blanco: trígono del vago; cabeza de flecha blanca: tubérculo grácil; cabeza de flecha negra: tubérculo cuneiforme, flecha negra: surco medial posterior medular.

1.2.3 Núcleos y vías autonómicas del tronco del encéfalo

El estudio anatómico y funcional del TE, pese a los avances tecnológicos, continúa ofreciendo grandes dificultades e incógnitas a científicos y profesionales de la salud. Existe una importante especulación y controversia sobre la organización funcional y anatómica de los circuitos del TE en humanos, y esta controversia es aún mayor en la organización de los núcleos y vías del SNA.

Aun así, autores de enorme influencia en el campo del SNA han publicado artículos de revisión y estudios donde han conseguido categorizar y estructurar gran parte de las vías y núcleos del SNA.

1.2.3.1 La Red Central Autonómica. *The Central Autonomic Network (CAN)*.

Los impulsos simpáticos y parasimpáticos están integrados por una red neuronal autonómica central estudiada en profundidad en las últimas dos décadas. Nombrada por Benarroch como “red central autonómica” o CAN (“Central Autonomic Network”), consiste en un grupo de áreas interconectadas entre el telencéfalo, diencéfalo y TE que controla los estímulos preganglionares simpáticos y parasimpáticos visceromotores³².

La CAN esta formada por la ínsula y las cortezas prefrontales, la amígdala y los núcleos de la estría terminalis y el hipotálamo, como áreas superiores. Los componentes inferiores son: la SGP del mesencéfalo, el Pb de la protuberancia, el NTS, la formación reticular ventrolateral bulbar (núcleos rostrales y caudales), el núcleo Ambiguo y el NMDV en el bulbo raquídeo (**Figura 7**).

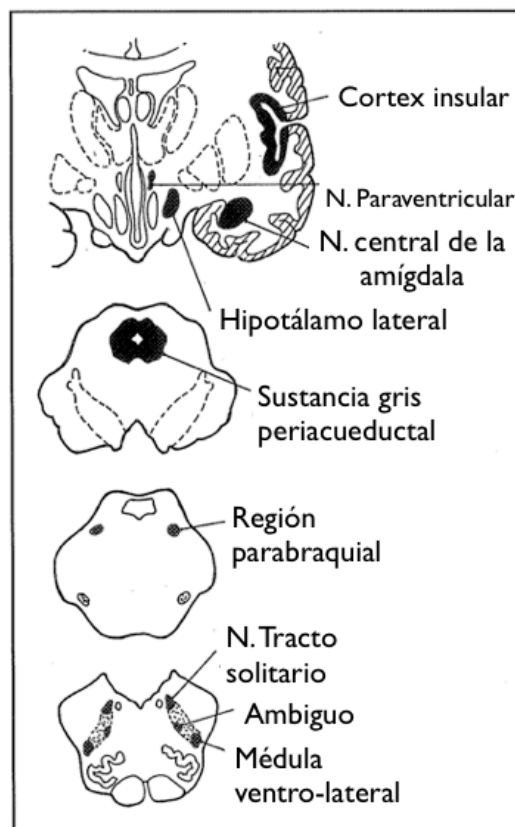


Figura 7: Núcleos del SNA central: Obtenido y modificado de Benarroch³².

1.2.3.1.1 CAN “superior”

La corteza del cíngulo anterior integra las respuestas autonómicas del comportamiento³³. La corteza insular está involucrada en la integración de la sensación visceral, del dolor y la temperatura³⁴. El núcleo central de la amígdala y la estría terminalis tienen un papel importante en la expresión autonómica de los estados emocionales³⁵. Varias áreas hipotalámicas (núcleo paraventricular, el área lateral hipotalámica y el núcleo dorsomedial) inician y coordinan las respuestas autonómicas, las neuroendocrinas y del comportamiento ante los estímulos de estrés³⁶. En concreto, la región anterior del hipotálamo parece estar implicada en la regulación parasimpática, mientras que las regiones posteriores y lateral lo estarían en el control de las respuestas simpáticas.

1.2.3.1.2 CAN “inferior”

Los núcleos autonómicos del TE son los siguientes:

- La sustancia gris periacueductal en el mesencéfalo
- El núcleo Parabraquial de la protuberancia
- El núcleo del tracto solitario, la formación reticular ventro-lateral, rostral y caudal, como núcleos simpáticos del bulbo raquídeos.
- El Ambiguo y el motor dorsal del Vago del bulbo raquídeo, como núcleos parasimpáticos.

Sustancia gris periacueductal

La SGP constituye la interfase entre el prosencéfalo y el TE y su papel es la integración de respuestas autonómicas y somáticas al estrés y la modulación del dolor³⁷. Sus principales funciones descritas son la modulación y procesamiento del dolor, el miedo y la ansiedad, la vocalización y el control cardiovascular³⁸.

Es la principal estructura responsable de la organización de los comportamientos y respuestas de defensa frente al peligro. Se ha descrito su papel como modulador de respuestas cardiovasculares asociadas a los comportamientos de defensa y modulación del dolor, mediante sus conexiones con el NTS y la MRVL³⁹. Otras funciones estudiadas más recientemente son: la termorregulación⁴⁰, coordinación del reflejo de micción⁴¹ y las respuestas de defensa y emocionales⁴². Estudios experimentales indican también que la SGP podría tener un papel en los mecanismos de arousal⁴³ y de regulación del sueño REM⁴⁴.

Estas funciones múltiples dependen de las interconexiones con el córtex prefrontal y del cíngulo anterior, amígdala, hipotálamo, y áreas autonómicas, motoras y moduladoras del dolor del TE.

La SGP está formada por diferentes columnas longitudinales, las cuales tienen conexiones distintas y coordinan diferentes patrones de comportamiento. Originalmente fue dividida en tres regiones: dorsal, medial y ventral⁴⁵. Posteriormente, Beitz las subdividió en dorsal, dorsolateral, ventrolateral y medial⁴⁶.

En lo que se refiere al procesamiento del dolor, el papel de la SGP es controvertido, ya que la estimulación de una u otra región puede generar dolor o analgesia. Nashold et al. en 1969 publicaron que la estimulación de la SGP en humanos produce sensación de “dolor quemante, vibración, movimientos oculares y miedo”⁴⁷. Reynolds en el mismo año afirmó que la estimulación de este núcleo producía “tal analgesia que se podría realizar una laparotomía sin necesidad de anestésicos químicos”⁴⁸.

En cuanto al control del comportamiento, la estimulación eléctrica de la región dorsal induce signos y síntomas relacionados con los ataques de pánico como aumento de la FC y PA, palpitaciones, rubor facial e incluso parada respiratoria e hiperventilación, así como correr y saltar en las estimulaciones de mayor intensidad⁴⁹. Por otra parte, la región ventral de la SGP reproduce una respuesta contraria. Está involucrada en los comportamientos de “freezing”

o parálisis ante los estímulos de miedo inevitable que produce una simpaticoinhibición, relajación muscular e inmovilidad⁵⁰.

Para la regulación cardiovascular la SGP proyecta hacia todos los núcleos de control cardiovascular y respiratorio del bulbo raquídeo, y mediante estas interconexiones integran las respuestas cardiovasculares y las emocionales⁵¹. Los primeros estudios sobre este efecto mostraron que la estimulación de este área aumentaba la PA⁵². Posteriormente, Carrive y Bandler⁵³ en 1991 demostraron que la estimulación de la columna dorsomedial y dorsolateral producía un aumento de la PA y taquicardia además de una respuesta de comportamiento defensiva en ratas y gatos, mientras que, la estimulación de las columnas más ventrales generaba una hipotensión arterial con bradicardia de larga duración. Estas respuestas no son debidas a un cambio generalizado en las resistencias vasculares periféricas, si no a un cambio regional, ya que la estimulación de las áreas laterales está asociada a un aumento del flujo sanguíneo en las extremidades y un descenso en las vísceras y la cara.

Han sido identificadas las proyecciones de la SGP con el MRVL^{54,55}, los núcleos parabraquiales⁵⁶ y el NTS⁵⁷. También se ha descrito la modulación de la SGP sobre el reflejo barorreceptor, demostrándose que su estimulación atenúa la función barorrefleja sobre la FC, disminuyendo la reactividad cardiomotora barorrefleja⁵⁸.

Finalmente, ha sido estudiado su papel sobre el control de la respiración. La estimulación química en ratas de la región dorsal producen aumentos de la PA, FC y disminuye la duración de la inspiración y expiración produciendo taquipnea. Estas respuestas están mediadas por el NTS⁵⁷.

Complejo parabraquial y regiones adyacentes de la protuberancia

El Pb constituye, según Benarroch, el mayor centro de coordinación del SNA. Recibe impulsos viscerales, nociceptivos y termorreceptivos de la médula espinal y el bulbo, y transmite esta información al hipotálamo, amígdala y

tálamo⁵⁹. Este núcleo convierte los impulsos sensoriales en información que se difunde a los núcleos superiores.

Como ya se comentó en el apartado de Anatomía, el pedúnculo cerebeloso superior divide al PB en tres áreas o divisiones: la medial, la lateral y la ventrolateral (o Kölliker-Fuse).

Su división **medial** participa en el control de los reflejos respiratorios, cardiovasculares y gastrointestinales.

El PB **lateral** es reconocido como el mayor lugar de recepción de la información procedente del NTS (subdivisiones intermedia y caudal) , y está relacionada con el control de la PA, sed y apetito (requerimientos de sodio)^{60,61}. Esta región juega un papel crucial en la inhibición o activación de la ingesta de agua y sodio en respuesta a los cambios de PA y volumen sanguíneo. Su estimulación eléctrica o química provoca un aumento de la PA, taquicardia e hiperactividad simpática⁶². También se ha demostrado su implicación en la modulación del reflejo barorreceptor a través de sus conexiones con el NTS y los impulsos aferentes procedentes del seno carotídeo. Su estimulación disminuye las respuestas cardiovasculares barorreceptoras originando una respuesta similar a la vista en la SGP^{62,63}.

La influencia del Pb en la respuesta compensatoria a la hipotensión hemorrágica ilustra cómo este núcleo contribuye al circuito autonómico trabajando en concierto con otros núcleos. Inicialmente la pérdida de sangre reduce la PA, disminuyendo las descargas de los barorreceptores, con la activación final de la MRVL. Si continúa la pérdida de sangre, la SGP genera una bradicardia y una disminución del flujo simpático⁶⁴. Finalmente , en la tercera fase de la respuesta, las neuronas de Pb ventrolateral restauran la PA mediante la restitución del impulso simpático, presumiblemente a través de la activación de la MRVL⁶⁵.

Se debe resaltar que el Pb es un núcleo muy heterogéneo y con numerosas subdivisiones. Se han descrito subnúcleos del núcleo lateral cuya

estimulación produce hipertensión arterial (HTA) y taquicardia, mientras que otros generan bradicardia. Por lo que es difícil predecir sus respuestas ante estímulos groseros como puede ser la afectación tumoral.

A su vez, es necesario destacar el papel del Pb en la respiración⁶⁶. Al complejo formado por el núcleo parabraquial medial y el Kölliker-Fuse (complejo parabraquial/Kölliker-Fuse) se le ha denominado como grupo respiratorio pontino, localizado en la región rostral dorsolateral de la protuberancia. Este complejo proporciona tonicidad respiratoria, estabiliza el patrón respiratorio, enlentece el ritmo y tiene influencia en el ciclo de las fases respiratorias. Se han descrito funciones de mantenimiento de los patrones normales de respiración, mientras que, no son esenciales en la génesis del ritmo respiratorio⁶⁷. Conocido tradicionalmente como el “centro pneumotáxico” de la respiración, se ha demostrado en animales de experimentación su interacción con las aferencias vagales para determinar la duración de las fases espiratorias e inspiratorias. Son conocidas sus conexiones con las motoneuronas laríngeas del núcleo Ambiguo que controlan los músculos laríngeos y vías aéreas altas^{68,69}. La estimulación química específica de la subdivisión medial produce inspiración e hipernea^{62,67}, así como dilatación laríngea⁷⁰.

Para finalizar, nombrar que el tegmento dorsal pontino también contiene el centro de micción pontino (núcleo de Barrington) que es crítico para la coordinación del reflejo de micción y participa en el control de las funciones gastrointestinales bajas y de los órganos sexuales⁷¹.

El núcleo del tracto solitario

El NTS ocupa una posición clave en la CAN. Constituye el principal punto de relevo de la información visceral sensorial, por lo tanto, recibe la información autonómica de todos los órganos y tejidos.

La principal función del NTS es constituir la “primera parada” de las aferencias viscerales: barorreceptoras, cardíacas, pulmonares, quimiorreceptoras (gusto) y vagales-glossofaríngeas³⁷. La segunda función principal es la iniciación e integración de varios reflejos medulares que controlan la función cardiovascular incluyendo el reflejo barorreceptor (Ver *Reflejo barorreceptor*), los reflejos cardíacos⁷², respiratorios, que incluyen los reflejos mecanorreceptores carotídeos y pulmonares, y la motilidad gastrointestinal, particularmente del esófago y estómago⁷³.

El NTS presenta conexiones extensas con otros núcleos bulbares como el Amb para el control de la frecuencia cardíaca (reflejo cardiomotor), y la médula ventrolateral para el control del reflejo barorreceptor⁷².

El NTS está organizado en varios subnúcleos⁷⁴: la porción **rostral** recibe los impulsos gustativos; el tercio **intermedio**, que se sitúa al nivel del área postrema, las aferencias barorreceptoras, algunos de los receptores pulmonares de adaptación lenta, y las aferencias gastrointestinales; la **caudal** o **“comisural”** (caudal al *calamus scriptorius*) recibe las aferencias quimiorreceptoras y de los receptores pulmonares de adaptación rápida⁷⁵.

La porción intermedia y la caudal podrían denominarse “NTS cardiovascular”, según Colombari et al.⁷⁶, por las siguientes razones: 1) Es el principal lugar de terminación de las fibras aferentes barorreceptoras, y media la acción inhibitoria de los barorreceptores en la descarga simpática; 2) la estimulación eléctrica del núcleo provoca respuestas “barorreceptoras like”, como hipotensión, apnea y bradicardia; 3) las lesiones en animales abolen las respuestas barorreceptoras; 4) contiene varios neurotransmisores importantes en el control cardiovascular; 5) la porción intermedia del NTS está inervada copiosamente con fibras que provienen de diferentes núcleos centrales conocidos por su importante papel en el control cardiovascular como son el Pb, el hipotálamo medial y la amígdala.

En recientes publicaciones se está comenzando a destacar no solo el papel en la regulación del NTS en los reflejos cardiovasculares, sino en la

integración y coordinación de los reflejos cardiorrespiratorios⁷⁴. Los cambios en el funcionamiento normal de las neuronas del NTS tienen un gran impacto en el control de las actividades cardiovasculares y respiratorias, como se ha observado en modelos animales de HTA^{77,78} y en animales expuestos a hipoxia crónica⁷⁹. Durante la hipoxia, la reducción de la PaO₂ es detectada por las células quimiosensitivas, localizadas en los cuerpos carotídeos, desde donde parten los impulsos excitatorios hacia el NTS caudal. Este subnúcleo es el responsable de la integración y la transmisión de la información a otros centros, generando una activación simpática que provoca un aumento de la PA (respuesta simpática), una disminución de la FC (respuesta parasimpática cardiomotora) y un aumento de la ventilación^{80,81}.

Las proyecciones ascendentes de NTS transmiten un amplio abanico de información visceral a los núcleos superiores como el hipotálamo, amígdala, sistema límbico, córtex cerebral insular y somestésico; y conecta con la formación reticular del TE, principalmente con el PB, Kölliker-Fuse y SGP^{74,82}.

La médula ventro-lateral

La región ventro-lateral del bulbo raquídeo contiene dos regiones funcionalmente diferentes. En su área más rostral, en el límite rostral del surco retroolivario detrás del núcleo olivar inferior, cercano a la salida de los IX y X pares craneales, se localizan las neuronas presimpáticas de **la médula rostral ventro-lateral (MRVL)** considerada y demostrada la mayor fuente de impulsos excitatorios preganglionares simpáticos para el control de la PA^{83,84} (**Figura 8**). Por otra parte, en el área caudal, cercana a la unión bulbo-medular, se han localizado neuronas gabaérgicas que establecen un tono inhibitorio sobre la MRVL, proporcionando el control inhibitorio del reflejo barorreceptor⁸⁵. Esta es la llamada **médula caudal ventro-lateral (MCVL)** (**Figura 9**).

La médula rostral ventro-lateral (MRVL)

La MRVL está considerada el área clave para la regulación de la PA y ha sido establecido como el centro excitador presimpático que mantiene la actividad periférica vasomotora y cardiomotora^{72,86}.

Este grupo neuronal conecta directamente con las neuronas simpáticas preganglionares de la columna intermediolateral y medial de la médula espinal, a través del tracto tegmental principal. El resultado final de este circuito es el control del impulso cardíaco y el flujo sanguíneo al músculo esquelético y los órganos viscerales, preferentemente los vasos esplácnicos, renales y cardíacos²⁰.

Adicionalmente, el MRVL media todos los reflejos que controlan la PA, como el barorreflejo⁸⁷, el reflejo somatosimpático⁸⁸ y reflejos vestibulosimpáticos⁸⁹. Estas últimas vías proveen mecanismos que contribuyen al mantenimiento de la PA con el ortostatismo. También está involucrada en una gran variedad de impulsos que viajan desde el TE hasta el prosencéfalo⁸⁶ como la respuestas hipotalámicas de defensa⁹⁰, la hipertensión neurogénica⁹¹ y respuestas quimiosensitivas que aumenta su actividad en respuesta a la hipoxia local⁹².

Estudios en animales han demostrado que la estimulación eléctrica de la MRVL produce elevación de la PA mediada por la vasoconstricción, el aumento del gasto cardíaco y la secreción de catecolaminas^{93,94}. Estas señales también modulan la excreción de sodio renal y la secreción de renina.

Las neuronas de la MRVL están ricamente inervadas por el NTS, especialmente por fibras procedentes de la comisura que, a través de la MCVL, ejerce un efecto inhibitor sobre las descargas simpáticas de la MRVL⁹⁵.

Para finalizar, se debe destacar que la superficie ventral del bulbo raquídeo ha sido señalado como el lugar principal de interacciones sinápticas entre las neuronas simpáticas y las respiratorias, junto con el NTS⁷⁴. Estudios

recientes intracelulares de las neuronas de la MRVL muestran potenciales excitatorios e inhibitorios relacionados con el ritmo respiratorio⁹⁶, apoyando las teorías que defienden que el MRVL es un lugar importante de convergencia de impulsos respiratorios. También, entremezcladas con las neuronas de la MRVL, se encuentran las neuronas del grupo respiratorio ventral, y más concretamente las neuronas del complejo Pre-Bötzinger y Bötzing (ver “Núcleo Ambiguo”), considerado el lugar de génesis del patrón y ritmo respiratorio. Esta proximidad anatómica permite la conexión entre la actividad cardiovascular del MRVL y la respiratoria responsable de la arritmia sinusal⁹⁶.

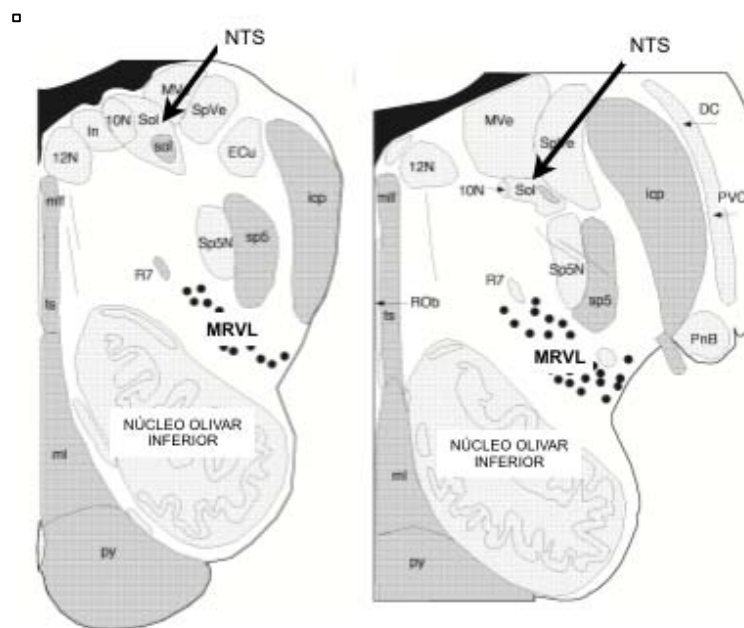


Figura 8. Localización de la MRVL. A la izquierda se muestra un corte más rostral y a la derecha más caudal. Imagen obtenida y modificada de Blessing⁷.

La médula caudal ventro-lateral (MCVL)

Dado que las aferencias barorreceptoras primarias excitan el NTS debe de existir una interneurona inhibitoria entre este y la MRVL. El consenso actual para animales de experimentación es que este papel inhibitorio lo llevan a cabo las interneuronas de la MVLC que liberan Gaba sobre la MRVL.

Este área ventrolateral cercana a la unión bulbo-medular es considerada el mayor área vasodepresora del TE⁷⁶. Esta formada por células que se distribuyen de forma dispersa alrededor del núcleo Ambiguo en el tegmentum medular desde el borde del MRVL hasta la unión del bulbo a la médula. Contiene neuronas GABA que mantienen el tono inhibitorio sobre la MRVL, por efecto de impulsos excitatorios procedentes del NTS, por lo que constituyen el componente inhibitorio simpático del arco barorreceptor⁷².

Debemos mencionar que no existen estudios de la distribución de estas neuronas en humanos por lo que es difícil interpretar el comportamiento de este núcleo en nuestra especie. A diferencia de la MRVL, el conocimiento sobre la médula caudal ha progresado lentamente y en menor cuantía. En animales de experimentación, en dicha región existe un grupo de interneuronas sintetizadoras de GABA que inhiben el núcleo rostral descrito anteriormente. Mientras que la localización de las neuronas simpaticoexcitatorias en la MRVL es restringida y bien definida, las vasodepresoras del MCVL se distribuyen dispersas por un área amplia en el axis rostrocaudal del bulbo raquídeo⁷⁶. Pese a esto, con la estimulación eléctrica se ha demostrado que este núcleo contiene 3 áreas presoras: la caudal, intermedia y la medulocervical⁹⁷.

La estimulación química de estas neuronas con glutamato produce hipotensión y bradicardia debido a la reducción de la carga simpática^{98,99}, con la consecuente vasodilatación renal, mesentérica y en las extremidades¹⁰⁰.

Inicialmente existían estudios con resultados contradictorios sobre su función, pero Cravo et al. demostró que esta controversia puede ser atribuida a la heterogeneidad dentro del núcleo. Este autor consiguió describir bloqueos del reflejo barorreceptor de forma constante tras lesiones que involucran áreas desde 0,5 a 1,5 mm rostral al *calamus scriptorium*⁹⁹.

Colombari et al.⁷⁶ destacó que los estudios hasta la fecha confirman que las neuronas de la mitad rostral del MCVL son candidatos ideales a ser interneuronas barorreceptoras inhibitorias ya que, según el autor: “estas células son activadas por estimulación eléctrica de aferencias barorreceptoras,

proyectan directamente al MRVL y las latencia entre la estimulación barorreceptora y la excitación de la MCVL es bastante similar a la latencia entre el estímulo barorreceptor y la inhibición del MRVL“.

Finalmente, se ha descrito su relación con el control respiratorio. También contiene un grupo de neuronas magnocelulares involucradas en la secreción de vasopresina como respuesta a la hipovolemia e hipotensión¹⁰¹.

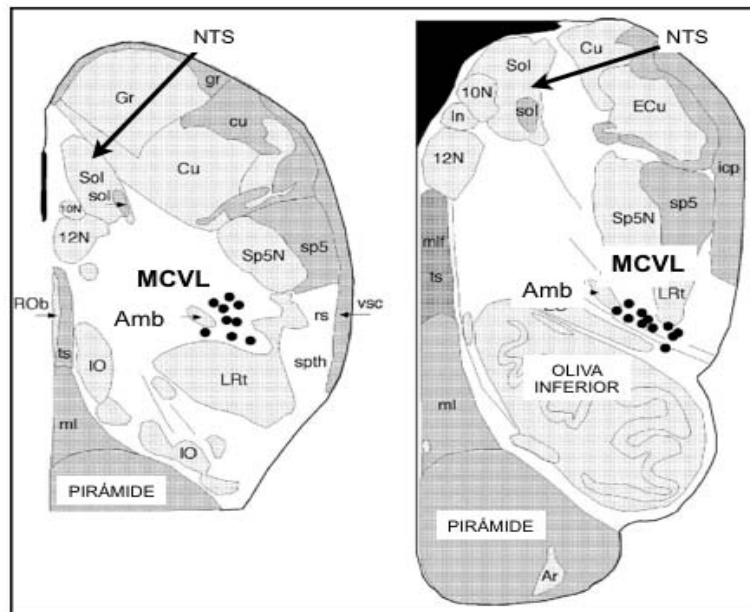


Figura 9: Localización de la MCVL. A la izquierda se muestra un corte más rostral y a la derecha más caudal. Imagen obtenida y modificada de Blessing⁷.

Núcleos involucrados en el reflejo barorreceptor-vasomotor

Como ya se comentó con anterioridad, un aumento brusco de la PA distiende la pared de las arterias y estimula los barorreceptores del seno carotideo y el cayado aórtico, lo que produce un incremento de la frecuencia de descarga en las aferencias barorreceptoras que proyectan al TE vehiculizadas por el nervio glosofaríngeo (IX) y del nervio vago (X).

El consenso actual en animales de experimentación es que al aumentar la actividad barorreceptora por aumentos de PA, se estimulan las interneuronas glutamatergicas del NTS que a su vez proyectan a interneuronas GABAérgicas inhibitorias de la MCVL, aumentando su frecuencia de descarga tónica. Esta descarga inhibe la actividad de las neuronas excitatorias presimpáticas vasomotoras y cardiomotoras de la MRVL, produciendo como efecto final una disminución de la excitación de las neuronas de la cadena simpática preganglionar medular, una vasodilatación periférica y, finalmente, un descenso de la PA (**Figura 10**).

□

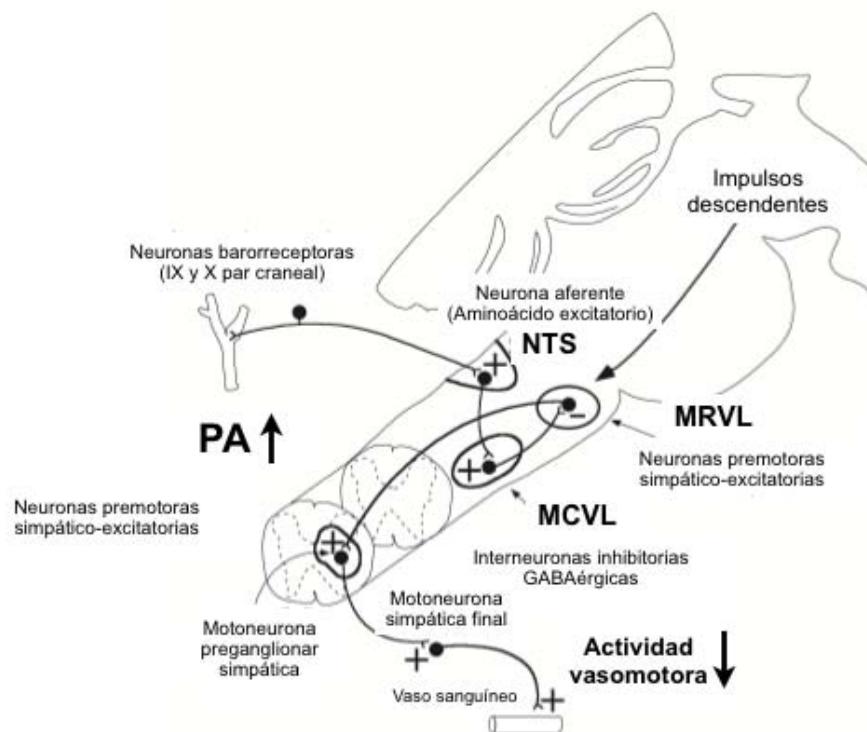


Figura 10: Esquema del reflejo barorreceptor. Obtenido y modificado de Blessing⁷.

Núcleos involucrados en el reflejo barorreceptor - cardiomotor

También señalado con anterioridad, ante un incremento de la PA y/o taquicardia también existe una respuesta refleja autonómica que genera una bradicardia en los sujetos normales. Los componentes que producen esa

bradicardia, en el llamado reflejo cardiomotor, son menos conocidos. Presumiblemente, la vía del SNC relevante es la vía excitatoria directa procedente del NTS hacia las pre-motoneuronas cardiomotoras parasimpáticos-vagales. En animales, estas neuronas cardiomotoras están concentradas en el núcleo Ambiguo y a nivel del obex. La localización de dichas neuronas no han sido identificadas en humanos pero presumiblemente están ubicadas en la región de dicho núcleo Ambiguo.

Los núcleos y vías vagales

El nervio vago o X par craneal es el mayor elemento efector de información parasimpática procedente del TE y, en concreto, del bulbo raquídeo. La información aferente procede de los receptores cardiovasculares, gastrointestinales y respiratorios que van a proyectar en el NTS^{73,102}. La eferencia vagal proviene de neuronas preganglionares localizadas en el NMDV y en la porción ventrolateral del Amb del bulbo raquídeo. El primero inerva el tracto gastrointestinal y el segundo tiene una función cardiomotora inhibitoria.

El NTS y los núcleos de la médula ventrolateral tiene relaciones estrechas, tanto anatómicas como funcionales con los núcleos vagales. Estas conexiones entre neuronas simpáticas y parasimpáticas han sido descritas como “la red cardiorrespiratoria medular”³², que controlan los reflejos cardiacos y respiratorios. Un ejemplo de estos reflejos es la “arritmia respiratoria sinusal”.

Los efectos cardiacos vagales son los siguientes: disminución de la FC, reducción de la conducción aurículo-ventricular y la disminución de la excitabilidad del sistema Hiss-Purkinje con la consecuente disminución de la contractilidad miocárdica.

Otra de las funciones parasimpáticas generadas en el bulbo es el circuito responsable del vómito. El área postrema, el NTS, el NMDV y el parvocelular de la formación reticular están involucrados en la ejecución del vómito. El área postrema es quimiosensible e inicia la respuesta del vómito, el NTS recibe

impulsos viscerosensitivos intestinales y tiene una relación de cercanía anatómica y funcional con el área postrema. El mecanismo efector es mediado por el NMDV y otros grupos respiratorios bulbares. Las neuronas parabraquiales de la protuberancia que reciben impulsos del NTS, podría ser un centro integrador del vómito¹⁰³.

El núcleo ambiguo

Reconocido por Meynert hace más de un siglo con el nombre de “Complejo vagal ventral”, fue denominado por Kraus como núcleo ambiguo, por su ambigüedad. Resultaba difícil concretar su organización y la creencia errónea de que no proyectaba al sistema nervioso periférico. Y es que este núcleo es una estructura difusa que se extiende rostralmente en una columna desde el bulbo caudal hasta el núcleo facial¹⁰⁴.

El Ambiguo está formado mayoritariamente por neuronas preganglionares sintetizadoras de Ach y sus principales funciones son la cardioinhibición y el control respiratorio. Se divide en una porción **dorsal** que contiene motoneuronas eferentes viscerales (esófago, faringe y laringe) y una porción **ventral** que contiene las motoneuronas que inervan el corazón, pulmones y otras vísceras supradiafragmáticas¹⁰⁴.

La porción **ventral o ventrolateral** contiene el componente regulador del ritmo cardiaco. Este área emite estímulos cardiovagales que inhiben el automatismo del nodo sinoatrial y la conducción aurículo-ventricular, controlando latido a latido el ritmo cardiaco. Son los responsables de la bradicardia refleja del reflejo barorreceptor, en el ya comentado reflejo cardiomotor. Estas neuronas se localizan en la porción más caudal, a la altura del obex. Las neuronas más rostrales de esta porción ejercen un papel de control sobre la vía respiratoria formando parte del Grupo respiratorio ventral¹⁰⁵.

Estudios en animales y humanos demuestran que la FC normalmente baja de los sujetos sanos esta determinada por el estímulo tónico y el control reflejo del Amb, con contribución del NMDV¹⁰⁶. Las tres áreas bulbares que

contienen neuronas cardiomotoras parasimpáticas son: el núcleo ventrolateral del Ambiguo, el NMDV y una zona intermedia entre estos dos núcleos.

Las dos influencias principales que controlan la actividad del Amb ventrolateral son: la excitación procedente de las neuronas barorreceptoras del NTS y la inhibición procedente de las neuronas inspiratorias del grupo respiratorio dorsal. Estas últimas son responsables de la arritmia respiratoria sinusal mediante el *reflejo Hering-Breuer* desencadenado desde los mecanorreceptores pulmonares, la cual consiste en un aumento de la FC durante la inspiración.

El núcleo motor dorsal del vago

EL NMDV es el núcleo parasimpático de mayor tamaño del TE. Se sitúa en la sustancia gris de la región dorsomedial inferior del bulbo raquídeo, alrededor del área postrema y a ambos lados del obex, formando parte del suelo del IV ventrículo.

Este núcleo va a ejercer un control sobre la motilidad y secreción del tracto gastrointestinal (desde el esófago hasta la porción proximal del colon), el hígado-páncreas, el tracto respiratorio. Algunas fibras regulan la actividad cardíaca³.

Comparado con el núcleo Amb, la organización viscerotópica del NDMV es menos clara y definida. Las neuronas que proyectan al tórax se observan en la porción caudal y lateral, las subdiafragmáticas se pueden visualizar en la región rostral¹³. Fox et al. en 1992 describió su organización viscerotópica en columnas donde las fibras y somas que controlan el páncreas, hígado y antro se posicionan dorsalmente, y las del fundus gástrico, ciego y corazón ventralmente¹⁰⁷.

Este núcleo media los reflejos vago-vagales, recibiendo la información del NTS para el control de la motilidad y secreción gastrointestinal, activando las neuronas mientéricas y del plexo submucoso del SNE. Sus estímulos regulan

la correcta digestión en todo el sistema gastro-intestinal. La influencia vagal central es más prominente en el esófago y el estómago, mientras que en intestino son más importantes los circuitos locales de regulación. También genera estímulos para la secreción de glucagón e insulina del páncreas.

Paralelamente, el NDMV también contribuye a la inervación de los ganglios cardíacos con pequeños efectos en la FC, la conducción aurículo-ventricular y la contractilidad¹⁰⁸. La inervación cardíaca es diferente a la del Amb. EL NMDV no recibe información del reflejo barorreceptor y sus descargas no están influenciadas por la modulación respiratoria¹⁰⁹. La estimulación de sus aferencias produce una bradicardia de lenta inducción y disminuye la conducción entre atrio y ventrículos, así como, la contractilidad¹¹⁰. Estas neuronas de control cardiomotor se localizan a la altura del obex.

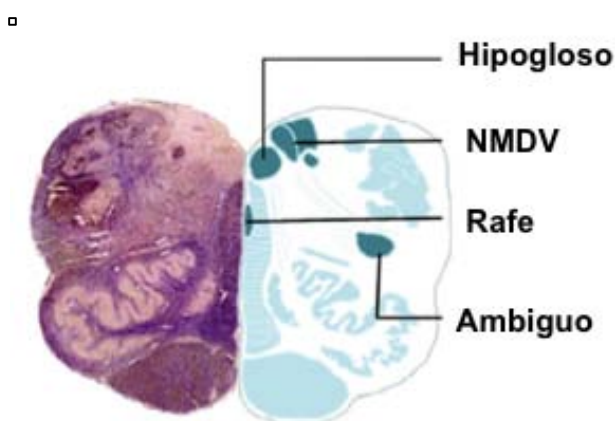


Figura 11: Ilustración donde se muestra la localización de los núcleos Ambiguo y NMDV en el área bulbar (corte axial). Obtenido y modificado de Miller et al¹¹¹.

Núcleos involucrados en la función respiratoria

Varios grupos neuronales participan en la ritmogénesis respiratoria y la quimiorrecepción de la hipoxia e hipercapnia^{112,113}. Los grupos respiratorios troncoencefálicos están localizados en la protuberancia dorsal (grupo respiratorio pontino, GRP), el NTS ventrolateral (grupo respiratorio dorsal, GRD) y la médula ventrolateral-núcleo Ambiguo y Retroambiguo (grupo

respiratorio ventral GRV). La generación de la respiración automática se encuentra en los grupos dorsales y ventrales bulbares.

La porción ventrolateral del NTS (GRD) constituye el primer punto de proyección de los quimiorreceptores y mecanorreceptores respiratorios periféricos. Contiene neuronas inspiratorias que reciben aferencias vagales de los receptores pulmonares y constituye la principal estación de integración de los reflejos respiratorios y cardiovasculares.

El grupo respiratorio ventral o GRV conforma una columna longitudinal que se extiende por la cara ventrolateral del bulbo desde el nivel C1 a la altura de la terminación del núcleo facial. Se distribuye colocalizado con las neuronas cardiovasculares de la MRVL. Presenta 3 porciones:

- La **rostral**, que incluye el complejo Bötzing, contiene interneuronas espiratorias que inhiben las neuronas inspiratorias del GRV (de la región intermedia), e interneuronas que proyectan a la porción caudal o núcleo para-ambiguo que contiene las pre-motoneuronas de la musculatura de la prensa abdominal espiratoria.
- La región **intermedia** está localizada en el bulbo ventro-lateral, en el mismo nivel que el GRD , ventral al núcleo Ambiguo y se denomina para-ambiguo. Contiene el complejo pre-Bötzing y las neuronas inspiratorias bulbo-espinales localizadas caudal a estas. El complejo pre-Bötzing consiste en unas neuronas propiobulbares que juegan un papel crítico en la generación del ritmo respiratorio¹¹⁴. Su destrucción produce una abolición de la génesis del ritmo respiratorio¹¹⁵.
- La región **caudal** corresponde al núcleo Retroambiguo que se extiende desde el obex a C1. Esta región proyecta a las motoneuronas de los músculos intercostales internos y abdominales, y tiene función espiratoria.

Todo este complejo respiratorio bulbar esta encargado de generar el patrón respiratorio normal de inspiración-postinspiración y espiración¹¹⁵, bajo control y modulación de la protuberancia.

El grupo respiratorio pontino o GRP esta conformado por el PB y el núcleo adyacente llamado *Kölliker-Fuse*, el cual modula la red respiratoria bulbar y controla los patrones respiratorios normales, así como, la resistencia de las vías aéreas superiores^{70,116}.

Las estructuras suprapontinas, incluyendo la corteza (premotora, primaria motora y suplementaria), hipotálamo, amígdala y la SGP del mesencéfalo, juegan un papel en el control de la respiración durante el habla, locomoción y la respuesta frente a agentes estresantes.

1.3 La disautonomía

Las enfermedades del SNA se pueden manifestar como un fallo-hipofunción del sistema o una hiperactividad, que puede ser generalizado o focal. La alteración autonómica puede afectar tanto al simpático, el parasimpático o el SN Entérico, de forma aislada o combinada. La lesión puede estar localizada en el SNC o en el periférico.

La disfunción simpática se puede manifestar como una hipotensión ortostática, una inestabilidad de la PA, una anhidrosis, etc... El fallo parasimpático central lo puede hacer como una intolerancia a la luz, ojo seco o xeroftalmia, boca seca o xerostomía y taquicardia postural. Si la alteración afecta al parasimpático sacro puede cursar con retención urinaria y disfunción eréctil. La disfunción del SNE se manifiesta como una gastroparesia y/o estreñimiento.

Las enfermedades con fallo autonómico puede ser clasificadas según el tipo y la severidad de las manifestaciones clínicas, los síntomas neurológicos asociados y el perfil temporal. Los grupos de enfermedades se pueden clasificar en: fallo autonómico aislado, fallo autonómico progresivo asociado a enfermedades degenerativas y fallo asociado a neuropatías periféricas. El perfil temporal tiene importantes implicaciones para el diagnóstico y para guiar las

evaluaciones en el laboratorio. Por ejemplo, el fallo autonómico aislado agudo o subagudo sugiere una causa inmune mientras que, el fallo autonómico progresivo sugiere etiología degenerativa como ocurre en la enfermedad de cuerpos de Lewy o la enfermedad de Parkinson.

El fallo autonómico puro consiste en el desarrollo lento y progresivo de una disfunción autonómica generalizada en ausencia de afectación de las vías motoras o sensitivas.

A su vez, la disautonomía puede ser una manifestación de varios tipos de neuropatías periféricas, incluyendo la neuropatía periférica sensorimotora distal, ganglionopatías sensoriales, neuropatías dolorosas distales de pequeña fibra o polirradiculopatías agudas motoras como el Guillain-Barré.

1.3.1 Manifestaciones y fisiopatología

Las manifestaciones más frecuentes son:

- Hipotensión ortostática
- Taquicardia postural ortostática (POTs)
- Alteraciones barorreflejas
- Hiperactividad autonómica
- Inestabilidad en el control autonómico
- Otros: Disfunción de la sudoración, vejiga neurógena y disfunción sexual, dismotilidad gastrointestinal.

Hipotensión ortostática

La HO entra dentro de las manifestaciones de intolerancia ortostática, en la que los expertos incluyen tres subtipos: hipotensión ortostática, POTs y síncope neurocardiogénico (vasovagal y vasodepresor). La intolerancia ortostática es una entidad más genérica que aúna todos los síndromes que se caracterizan por el desarrollo de unos síntomas tras adoptar la bipedestación, con mejoría al retornar al decúbito supino o sedestación. Se caracteriza por el desarrollo de

síntomas recurrentes de hipoperfusión cerebral a pesar de una adecuada perfusión sistémica. Los síntomas típicos son: pérdida de visión o borrosidad visual, dificultades cognitivas, cervicalgia, cansancio; así como síntomas derivados de hiperactividad adrenérgica como palpitaciones, sudoración y temblor. Los factores agravantes o precipitantes son: la edad, la exposición a calor o humedad, las primeras horas del día (por la mañana), la ingesta de comida y/o alcohol, las comidas o la exposición al calor/humedad, decúbitos prolongados y los fármacos (diuréticos, vasodilatadores, etc...). Puede no producir síntomas, como ocurre frecuentemente en los ancianos, siendo en estos mayormente multifactorial y de instauración lenta, o puede generar cuadros sincopales cuando su instauración es severa y brusca.

La hipotensión postural u ortostática (HO) es un signo clínico visible en un grupo numeroso y diverso de enfermedades neurológicas y no-neurológicas. Se han estimado más de 80.000 hospitalizaciones relacionadas con HO en 2004 en EE.UU, siendo la HO el diagnóstico primario en 35% de los casos¹¹⁷. También se ha identificado como causa del 24% de los eventos sincopales tratados en Urgencias¹¹⁸. De forma característica, es muy frecuente y de causa multifactorial en las personas mayores de 70 años (14-26%)¹¹⁹.

La HO se define como una caída de la PA sistólica mayor de 20mmHg o de la diastólica de 10 mmHg dentro de los primeros 3 minutos del ortostatismo o de la elevación de la cabeza al menos 60° durante el test de mesa basculante¹²⁰. Estos datos varían dependiendo de la PA basal de los paciente, requiriendo una caída mayor de 30mmHg de forma rutinaria en pacientes hipertensos.

Se puede clasificar en HO inicial y retardada (o retrasada). La inicial supone una caída de PA en los primeros 15 segundos, siendo esta una causa frecuente de síncope de etiología desconocida. En la retardada se produce la caída después de los 3 minutos.

La HO puede ocurrir en ausencia de un fallo autonómico y el objetivo del laboratorio es determinar si el origen es neurogénico (fallo barorreceptor) o

cardiogénico u otros orígenes. En el cardiogénico se genera por una caída excesiva del gasto cardíaco y/o un defecto de los mecanismos de vasoconstricción periférica. La HO neurogénica, específicamente, es debida a un fallo de la vasoconstricción simpática. La ausencia o disminución de la vasoconstricción de los vasos del músculo esquelético y espláncnicos en respuesta al ortostatismo es debida a una disfunción del reflejo barorreceptor. Puede estar asociada a una imposibilidad de aumentar la FC y la NA en plasma. También puede existir un fallo en la simpaticoexcitación compensatoria en respuesta a la contracción muscular isométrica, la vasodilatación de la piel o durante la maniobra de Valsalva. La HO neurogénica es considerada la manifestación más incapacitante del fallo autonómico¹²⁰.

Consecuentemente, la HO se va a producir en las enfermedades que afectan a las neuronas simpáticoexcitatorias barosensitivas de la MRVL (Atrofia multisistémica), las neuronas reguladoras intermediarias del reflejo barorreceptor como el NTS (atrofia multisistémica o enfermedad de Parkinson), las vías descendentes (lesiones por encima de T5), ganglios autonómicos (ganglionopatía autonómica autoinmune y fallo autonómico puro), axones postganglionares (neuropatía de fibra pequeña), en la falta de noradrenalina (deficiencia de dopamina B-hidroxilasa), o el bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos como ocurre en los efectos secundarios a fármacos¹⁶.

El manejo de este síndrome es, de inicio, no farmacológico. Se requiere una educación del paciente consistente en el reconocimiento de la sintomatología y una minuciosa educación postural, así como la enseñanza de maniobras posturales. Por otro lado, la expansión del volumen plasmático es esencial y crítica. Los pacientes deben incluir en su dieta al menos 10 g de sodio con un aumento de la ingesta de líquidos de al menos 2-2,5 litros. El tratamiento farmacológico consiste en la administración de mineralocorticoides como la fludrocortisona, simpaticomiméticos como la midodrina, y otros como la piridostigminina, desmopresina o eritropoyetina.

Síndrome de taquicardia postural ortostática (POTs)

El POTs es una de las manifestaciones más comunes de la intolerancia ortostática y se ha definido como un incremento de más de 30 lpm de la FC dentro de los primeros 5 minutos durante el test de mesa basculante o Tilt test en adultos, y debe estar asociado a síntomas de intolerancia ortostática¹²¹. En niños y jóvenes no se siguen los mismos criterios y se requiere un aumento de al menos 40 lpm¹²².

Esta entidad aparece más frecuentemente en mujeres (ratio 4,5-5:1) y entre los 15 y 25 años. Se asocia a un antecedente de enfermedad viral en un 50% de los casos y muchos de los paciente presentan múltiples síndromes crónicos asociados como fibromialgia, disfunciones vesicales, cefaleas crónicas y trastornos del sueño¹²³.

Basándose en los niveles de NA en plasma se puede subclasificar en POTs neuropática y POTs hiperadrenérgica, aunque existen otras subclasificaciones. El tipo neuropático consiste en una denervación simpática de los miembros inferiores, mientras que el hiperadrenérgico presenta un aumento de la actividad adrenérgica central. Esta última es la que se ha estudiado en esta tesis y supone entre el 30-60% de los pacientes con POTs¹²⁴.

El laboratorio es esencial para diagnosticar y demostrar el incremento de la FC en ausencia de HO. En los tests se pueden observar aumentos de la FC en el Tilt test con aumentos y oscilaciones de la PA. En la maniobra de Valsava se puede detectar una reducción de la fase II tardía y un aumento del “overshoot” o sobretiro de la fase IV. También se pueden hallar descensos en la sudoración en las pruebas sudomotoras.

El manejo del POTs incluye la educación del paciente, restitución del volumen sanguíneo y tratamiento farmacológico con mineralocorticoides, simpaticomiméticos y beta-bloqueantes.

Fallo barorreflejo

Como ya ha sido descrito con anterioridad, el reflejo barorreceptor es un mecanismo crítico para prevenir las fluctuaciones agudas de la PA. El síndrome del fallo barorreflejo consiste en las manifestaciones cardiovasculares resultantes de la interrupción de las aferencias del arco barorreflejo, mientras que el fallo autonómico es una manifestación de la interrupción de las aferencias¹⁶.

Sus principales causas son la denervación bilateral del seno carotídeo y la irradiación del cuello (radioterapia).

Las manifestaciones principales del fallo barorreflejo son la HTA aguda y la inestabilidad autonómica (fluctuación o labilidad hipertensiva). Ambas son secundarias a estados de hiperreactividad e hiperactividad adrenérgica debido a la ausencia de control barorreceptor. Otras manifestaciones asociadas son la HO, el POTs y bradicardias e hipotensiones arteriales episódicas¹⁶.

La inestabilidad autonómica es la manifestación más constante del fallo barorreflejo y puede ser desarrollada en los primeros días tras la lesión, o evidenciarse varios meses o años tras la lesión. Esta inestabilidad es debida a la alteración del control de la PA por los circuitos barorreflejos, la cual crea un estado de hipertensión fluctuante con oscilaciones de la línea basal de PA.

En este síndrome la PA en reposo puede permanecer normal pero, durante el estrés, mental o tras ejercicio, se produce una respuesta de hipertensión arterial exagerada que puede ir acompañada con taquicardia, mareo, cefalea severa, temblor, diaforesis y ansiedad. Las crisis hipertensivas agudas tras la denervación de las aferencias barorreflejas puede ser severas, fulminantes y desembocar en una encefalopatía hipertensiva y en el fallecimiento de los pacientes. Tras unos años de evolución, con el desarrollo de mecanismos de compensación neural, estos pacientes pueden desarrollar una HO de forma progresiva¹⁶.

En los estudios de laboratorio se pueden detectar los siguientes hallazgos: una reducción del Valsalva ratio, un aumento exagerado de la PA en la maniobra de Valsalva (fase II y IV), un aumento exagerado de la PA en la contracción isométrica, una disminución de la variabilidad de la FC en los test de estrés, una FC normal en la respiración profunda.

El manejo del fallo barorreflejo es similar al de las demás manifestaciones incluyendo la evitación de los fármacos vasoactivos.

Hiperactividad autonómica

La hiperactividad autonómica es un síndrome caracterizado por la activación excesiva del sistema simpático. Puede generarse de forma aislada o asociada a la hiperactividad parasimpática.

La fisiopatología de este síndrome es pobremente conocida. Se han descrito como causas la activación de las vías simpáticoexcitatorias descendentes, la desinhibición de los reflejos simpáticoexcitatorios o ambas¹²⁵. La causa más frecuente de hiperactividad central es la falta de la modulación de los centros superiores, tanto los supratentoriales como los troncoencefálicos, como ocurre con la disfunción de la SGP mesencefálica o el Pb protuberancial o con la desinhibición de la MRVL bulbar.

La hiperactividad simpática puede manifestarse como HTA, taquicardia, hipertermia, hiperhidrosis, piloerección y dilatación pupilar, mientras que la hiperactividad parasimpática se asocia a bradicardia, hipotensión arterial, sialorrea, hipo y miosis pupilar, entre otros.

Otros

- **Disfunción sudomotora:** La **anhidrosis** es la ausencia de la sudoración. Dependiendo de la distribución y la severidad, puede ser asintomática, generar una intolerancia al calor o desarrollar hiperhidrosis compensadora (en áreas no afectadas). La anhidrosis del fallo autonómico refleja un fallo

que puede provenir de las vías termorreguladoras centrales, las unidades sudomotoras preganglionares espinales, las neuronas de los ganglios simpáticos colinérgicos, desmielinización axonal periférica o de los receptores M3 de la unidad sudomotora¹²⁶.

La **hiperhidrosis** se define como la sudoración excesiva frente a un estímulo termorregulatorio o emocional. Puede ser generalizada o localizada, y puede ser generada por una disfunción hipotalámica, una hiperactividad autonómica central, estados hipersimpáticos (fallo barorreceptor) u otras disfunciones.

- **Vejiga neurógena y disfunción sexual:** La vejiga neurogénica puede manifestarse con una hiperactividad o hipoactividad del músculo detrusor. La hiperactividad del detrusor produce urgencia urinaria con o sin incontinencia, frecuencia urinaria y nicturia. La hipoactividad del detrusor puede cursar con vaciamiento vesical incompleto con aumento del residuo vesical, retención urinaria y posible incontinencia urinaria por desbordamiento.

El fallo de la micción puede resultar de la afectación de los terminales aferentes de la vejiga, las neuronas parasimpáticas sacras y sus axones o de los neurotransmisores muscarínicos colinérgicos.

La vejiga neurogénica está comúnmente asociada a la disfunción eréctil y eyaculatoria en hombres y a la disminución lubricación vaginal en mujeres. La disfunción eréctil refleja una lesión del parasimpático sacro y de la liberación de NO en el tejido eréctil.

- **Dismotilidad gastro-intestinal:** Los síntomas de dismotilidad incluyen la disfagia y la regurgitación, retraso en el vaciamiento gástrico que produce saciedad precoz, anorexia, náusea, vómitos postprandiales y dolor gastro-intestinal. La dismotilidad inferior cursa con estreñimiento y, en ocasiones, con diarrea.

1.3.2 Evaluación de la disautonomía

Clínica

Además de una historia clínica cuidadosa y una exploración física y neurológica minuciosa, la evaluación clínica de los pacientes con sospecha de fallo autonómico debe incluir la exploración del tamaño pupilar (simetría y reactividad), la medición de la PA y de la FC después de 2 minutos en decúbito supino y en el primer y segundo minuto tras la bipedestación; un examen de la piel para identificar áreas de disfunción sudomotora, cambios de coloración y temperatura de la piel, sobre todo en las extremidades.

Tests de laboratorio

Se deben llevar a cabo un análisis de sangre que incluyan: glucosa, hormona tiroidea y niveles de vitamina B12. A esto se debe añadir un cribaje de amiloidosis con electroforesis del plasma y de orina; un análisis de Anticuerpos SSA y SSB para descartar el síndrome de Sjögren; Anticuerpos (gnAChR) y anticuerpos paraneoplásicos para diagnóstico en pacientes con síntomas subagudos; finalmente, una determinación de catecolaminas, incluyendo NA, dopamina y adrenalina, en bipedestación y después de 5-10 minutos de decúbito.

Estudio de la función autonómica

Se exponen en profundidad en el apartado “1.4 Estudio de la función autonómica”.

Otros tests

La electromiografía está indicada en pacientes con ganglionopatía o neuropatía periférica, y la resonancia magnética craneal y espinal debe ser realizada para descartar patología del SNC como los tumores cerebrales, ictus cerebral o lesiones degenerativas.

Los estudios de motilidad gastro-intestinal y los test urodinámicos pueden estar indicados en algunos casos.

La polisomnografía para detectar apnea del sueño debe ser solicitada si se sospecha MSA.

Biopsia tisular

La biopsia tisular con análisis de la densidad de la fibra nerviosa intraepidérmica puede ser útil en la evaluación de SFN. Los marcadores inmunocitoquímicos permiten la cuantificación de la densidad de inervación de las glándulas sudoríparas y los nervios sudomotores. La biopsia del nervio sural o la aspiración de grasa abdominal puede estar indicado para la evaluación de la amiloidosis.

1.3.3 Enfermedades que cursan con disautonomía

Existe un importante número de enfermedades, neurológicas y no neurológicas, que pueden asociar un cuadro disautonómico. Las más destacables son la Atrofia multisistémica, la enfermedad de Parkinson y la Diabetes Mellitus¹²⁷.

Estas enfermedades son las siguientes:

- **Enfermedades neurodegenerativas autonómicas**
 - o **Atrofia multisistémica:** Puede cursar con HO, apnea del sueño, disfunción urinaria y trastornos de la sudoración.
 - o **Enfermedades de cuerpos de Lewy**

- *Fallo autonómico puro*: Asociada a HO sintomática, disfunción gastrointestinal, sudomotora, vesical y sexual, en ausencia de déficits motores.
 - *Enfermedad de Parkinson*: Puede cursar con dismotilidad gastrointestinal, hipotensión ortostática y disfunción vesical.
 - *Otros*: Enfermedad de cuerpos de Lewy, degeneración gangliónica corticobasal, Síndrome atáxico X frágil, etc...
- **Enfermedades autonómicas autoinmunes:**
- **Ganglionopatía autonómica autoinmune**: Caracterizada por el fallo autonómico severo que se desarrolla en unos días o semanas en una persona previamente sana. El inicio de la disautonomía puede ser posterior a una infección viral, una cirugía menor o una vacunación. Las manifestaciones más comunes son secundarias a un fallo generalizado simpático, parasimpático y del SNE. Los pacientes pueden recuperarse espontáneamente, pero solo un tercio recuperan su funcionalidad de forma sustancialmente íntegra.
 - **Neuropatía autonómica paraneoplásica**: Secundaria a neoplasias como el carcinoma microcítico de pulmón asociado a anticuerpos anti-Hu, o menos frecuentemente, el timoma y otras neoplasias.
 - **Neuropatía autonómica y sensitiva aguda**
 - **Síndrome de Sjögren**
- **Neuropatías periféricas**
- **Neuropatía autonómica diabética**: Es la neuropatía autonómica más importante y prevalente. Puede afectar al sistema cardiovascular (taquicardia, intolerancia al ejercicio, HO, etc...), gastrointestinal (estreñimiento), urogenital (vejiga neurógena y disfunción eréctil) y sudomotor en distintos grados.
 - **Neuropatía amiloidótica**

- **Neuropatía de fibra pequeña dolorosa**
- **Otras enfermedades:** Esclerosis múltiple, sección medular, esclerosis tuberosa, síndrome de Leigh y encefalitis.

1.3.4 Manejo general y tratamiento de la disautonomía

Los principios de manejo incluyen la retirada de los fármacos potencialmente facilitadores, la inmunoterapia de los cuadros autoninmunes, el manejo óptimo de la diabetes, amiloidosis y otras causas tratables, la educación del paciente y fármacos dirigidos a la fisiopatología de los cuadros.

La educación del paciente es el pilar fundamental del tratamiento de las disautonomías. Por ejemplo, un paciente con HO debería ser instruido para el reconocimiento de síntomas atípicos y la evitación de factores precipitantes. Deben desarrollar y protocolizar una serie de hábitos diarios como: levantarse de la cama lentamente, evitar el calor, orinar en posición sentada, etc... Otras medidas como el aporte de líquidos y sodio, ajustes dietarios y ejercicio regular puede ser beneficioso en la mayoría de los casos de disfunción autonómica.

1.4 Estudio de la función autonómica

Las enfermedades que cursan con disfunción autonómica son poco reconocidas en la práctica clínica, pero son frecuentes y el proceso diagnóstico debe ser conocido por neurólogos y neurocirujanos.

Los tests autonómicos cuantitativos son herramientas de enorme valor para la evaluación de las disfunciones del SNA, tanto en la clínica como en la investigación¹²⁸. Los laboratorios que estudian la función del SNA están aumentando en número y calidad, en parte debido a la mejoría y el incremento de las técnicas no invasivas, cada vez más fiables. Sin embargo, la formación o entrenamiento de los especialistas del SNA es restringida, por lo que su

difusión a nivel nacional e internacional es mucho más limitada que otras especialidades¹²⁹.

Existe un numeroso grupo de tests autonómicos, sin embargo, solo unos pocos están validados para su aplicación clínica. El consenso internacional recomienda usar una batería de tests estandarizados controlados¹³⁰. Los exámenes autonómicos actuales no invasivos permiten evaluar la severidad y la distribución del fallo autonómico. Tienen la suficiente sensibilidad para detectar incluso la disautonomía subclínica y son útiles para definir la presencia de fallo autonómico, su historia natural y la respuesta al tratamiento, así como, de proporcionar un diagnóstico diferencial para ciertas enfermedades frecuentes que cursan con una afección autonómica relevante como los son la enfermedad de Parkinson, la diabetes y la Atrofia Multisistémica.

Las pruebas estándar evalúan las funciones adrenérgicas, cardiovagales y sudomotoras. La función adrenérgica es evaluada mediante las respuestas de la PA latido a latido y de la FC a la maniobra de Valsalva y a los cambios de posición cefálica (test de ortostatismo activo y test de mesa basculante o Tilt test). La función cardiovagal se evalúa estudiando la respuesta de la FC a la respiración profunda, a la maniobra de Valsalva y a los cambios de presión y FC que se dan en los primeros 30 segundos del ortostatismo activo. La función sudomotora puede ser estudiada con la cuantificación del reflejo sudomotor axo-axónico y el test de termorregulación sudomotora. La función adrenérgica y cardiovagal se pueden explorar también de forma combinada mediante el estudio de la sensibilidad barorreceptora adrenérgica y vagal.

Indicaciones

Las indicaciones más comunes son las neuropatías, como las asociadas a la diabetes mellitus, amiloidosis sistémicas, a inmunopatías, el Parkinson y la Atrofia multisistémica. Otras indicaciones son las enfermedades específicas de la especialidad como el fallo autonómico puro. También se indican en el estudio de la intolerancia ortostática y de síncope de origen desconocido. Las indicaciones por patologías relacionadas con la neurocirugía son mucho menos

frecuentes, casi inexistentes, incluso en patología que afecta regiones tan comprometidas como el TE. Debido a la escasez de indicaciones en el campo neuroquirúrgico surge la idea de la realización de esta tesis.

Las indicaciones estipuladas en el protocolo de la Unidad de SNA del centro CIMES (Centro de investigaciones médico-sanitarias) de la Universidad de Málaga, que a su vez se recogen de los protocolos de la Academia Americana de Neurología, son las siguientes:

1. Sospecha de fallo autonómico generalizado
 - a. Neuropatía autonómica diabética
 - b. Neuropatía autonómica amiloidótica
 - c. Atrofia multisistémica
 - d. Fallo autonómico puro
 - e. Esclerosis lateral amiotrófica
 - f. Síndrome de Sjörgen
 - g. Neuropatías panautonómicas (idiopáticas o paraneoplásicas)
2. Diagnostico de fallos autonómicos benignos que imitan enfermedades autonómicas generalizadas
 - a. Sincopes benignos vasovagales
 - b. Sincopes benignos post miccionales
 - c. Hipotensión postprandial
 - d. Anhidrosis crónica idiopática
 - e. Hiperhidrosis
 - f. Taquicardia postural ortostática
3. Diagnóstico de neuropatías autonómicas parciales, evaluación de intensidad, clasificación (cardiovagal, adrenérgica o sudomotora) y distribución (regional o distal)
4. Sospecha de neuropatía periférica de fibra fina
5. Diagnóstico de síndromes de intolerancia ortostática (Ejemplo: taquicardia postural ortostática, taquicardia sinusal inapropiada, fallo autonómico puro, etc.)
6. Diagnóstico de síncope neurocardiogénico
7. Monitorización de la evolución clínica de una neuropatía

8. Evaluación de la respuesta a la terapia de una neuropatía
9. Evaluación del compromiso autonómico en enfermedades neurodegenerativas
10. Detección del compromiso autonómico en el síndrome de dolor simpático
11. En estudios clínicos de intervención

Equipo, adquisición y procesamiento de datos.

El laboratorio autonómico de señales fisiológicas consta de un sillón de exploración neurológica, una camilla eléctrica abatible para monitorización de Tilt (AGA Sanitätsartikel GmbH EKAT-1062/E), un monitor de PA latido a latido no invasivo (Nexfin de BMeye), un sistema poligráfico con convertidor analógico digital para registro de variables fisiológicas (Biopac MP 150) que incluye módulos de electrocardiograma (ECG), espirometría, electrogastrografía, electromiografía, electroencefalograma, electrooculografía, Potenciales evocados, temperatura y respuesta electro-dérmica. Para la evaluación de las funciones sudomotoras existe otro laboratorio específico con Cámara de sudor (Milner-Cole), camilla eléctrica y cámaras de registro de superficie cutánea. Dispone también de escáner para moldes cutáneos y lupa quirúrgica para contaje de glándulas sudoríparas.

Las señales obtenidas son estudiadas mediante software específico: AcqKnowledge, Matlab o HRV Kubios.

En cada paciente se registró de forma continuada el ECG en DII (electrocardiógrafo Digital Multicanal Cardioline), la PA latido a latido, la actividad electro dérmica (GSR/EDA 100C Biopac) y el flujo respiratorio (TSD137 Biopac). Los datos obtenidos online se almacenaron en ordenador mediante sistema analógico/digital (A/D Biopac MP150). El estudio offline se realizó mediante el software de análisis de señales AcqKnowlwedge de Biopac, el Software de desarrollo Wigner-Wille realizado en entorno Matlab en nuestra Unidad de Neurofisiología del Sistema Nervioso Autónomo y el Software

especifico de análisis de variabilidad cardiaca (Kubios HRV) desarrollado por el Departamento de Análisis de Señales del Departamento de Física de la Universidad de Kuopio (Finlandia).

A partir de las señales recogidas online se obtuvieron los siguientes parámetros cardiorrespiratorios: presiones arteriales medias, sistólicas, diastólicas, dP/dt y FC instantánea. De estos parámetros se obtuvo análisis de variabilidad de la FC (FFT, AR, Wigner Ville y HRV Kubios) y de PA sistólica (VLF, FF, HF y LF/HF). Se registraron también los valores de flujos respiratorios y volumen corriente, la frecuencia respiratoria, tiempos inspiratorios y espiratorios y las relaciones Ti/Tt y Vt/Ti . Se evaluó también el componente de amplitud de respuesta electro dérmica a cada respuesta.

Protocolo utilizado

El protocolo utilizado y que se expone a continuación esta estandarizado por la Academia Americana de Neurología y recogido por Mathias y Banister en 2013¹³¹ (**Figura 12**).

Todos los estudios deberán ser realizados a 24° con una humedad relativa del 30%. La temperatura cutánea del paciente, en región frontal, deberá ser de unos 35-36°.

- 1.- Información e instrucciones de las maniobras. Consentimiento informado
- 2.- Colocación de instrumentación y material de registro en posición supina (ECG, PA, respiración (SKT100B) y actividad electro dérmica.
- 3.- 20 minutos descanso supino (control)
- 4.- 3 minutos de reposo
- 5.- Test de Respiración profunda con neumotacografo (TSD 117)
- 6.- 3 minutos de reposo
- 7.- Ortostatismo activo con 5 minutos de pie
- 8.- 3 minutos sentado en reposo
- 9.- Tilt con 5 minutos en ortostatismo pasivo
- 10.- 3 minutos sentado en reposo

- 11.- Maniobra de Valsalva (sentado, 40 mmHg durante 15 seg) con transductor de presión (TSD 120)
- 12.- 3 min reposo
- 13.- Contracción isométrica (30% fuerza máxima durante 2 minutos) con dinamómetro (TSD 121C)
- 14.- 3 minutos de reposo
- 15.- Estrés por frío (2 minutos mano en agua con hielo picado) con termistor TSD202B
- 16.- 3 min de reposo
- 17.- Estrés mental (restar de 400 a 1 de 7 en 7, durante 3 minutos)
- 18.- FIN

Nota: El estrés por frío y el estrés mental no se ha incluido en el presente estudio.

ESTUDIO CONTROL	■	SIMPATICO COLINERGICO	
		DEPSA (Cuantificación directa e indirecta del reflejo axónico sudomotor)	□
SIMPATICO ADRENERGICO		Densidad de glándulas sudoríparas	□
Variación de PA y FC durante el ortostatismo activo	■	TST (Test de termorregulación sudomotora)	□
Variación de PA y FC durante la contracción isométrica	■	Temperatura cutánea en reposo	□
Estrés mental	□		
Respuesta al frío cutáneo	□	PARASIMPATICO	
Respuesta a la ingesta de líquido	■	Respiración profunda: Índice R6	■
Maniobra de Valsalva	■	Ortostatismo activo: R-R 30:15	■
Estudio electrogastrográfico	□	Maniobra de Valsalva: Índice VR	■
TILT	■		

Figura 12: Protocolo de estudio de SNA llevada a cabo por la unidad de SNA del CIMES de Málaga y utilizada en esta tesis. Se muestran los test realizados en un paciente ejemplo. Las pruebas llevadas a cabo se indican con un recuadro negro. Las pruebas que el paciente no ha podido completar se muestran con un recuadro blanco.

Preparación del paciente para los estudios autonómicos

Un paso no menos importante en la realización del estudio autonómico es la preparación del paciente. Cualquier toma de alimentos, bebidas estimulantes o medicación pueden modificar los resultados del estudio y disminuir su valor predictivo. En las unidades de SNA existe un protocolo específico y minucioso para la preparación de los pacientes. Este debe ser explicado detenidamente al paciente con 48 horas de antelación, como mínimo.

En la unidad de del SNA del centro CIMES de la Universidad de Málaga se lleva a cabo el siguiente protocolo de preparación en todos los pacientes:

1. Se requiere que el paciente se encuentre en ayuno al menos en las cuatro horas previas al estudio. Tampoco debe fumar durante las 4 horas anteriores al estudio. Se recomienda evitar el consumo de bebidas alcohólicas, café, té o la ingesta de chocolate 24 horas antes de los procedimientos.
2. El paciente no debe presentar ninguna enfermedad aguda durante las 48 horas previas y se debe evitar el ejercicio físico exagerado 24 horas antes del estudio.
3. La ropa debe ser cómoda. Se debe evitar ropa ajustada, medias de compresión o fajas durante la mañana de la prueba.
4. Con el consentimiento de su médico se deben suspender durante 48 horas algunos medicamentos que actúan sobre la función autonómica para garantizar la fiabilidad de los resultados y/o evitar enmascaramientos diagnósticos. Los medicamentos que pueden interferir en la respuesta del SNA se resumen en la siguiente lista:
 - Anticolinérgicos: incluidos antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, antieméticos (clorpromazina), antihistamínicos (dimenhidranato), antitusígenos, relajantes musculares (ciclobenzaprina, orfenadrina) y medicamentos para el resfriado común.

- Simpaticomiméticos o simpaticolíticos: Alfa y beta agonistas o antagonistas centrales y periféricos
- Parasimpaticomiméticos o parasimpaticolíticos
- Diuréticos
- Analgésicos (Barbitúricos, opiodes y AINES)
- Inhibidores de recaptación de serotonina tipo mixto (venlafaxina y trazodona). -No hace falta suspender los inhibidores selectivos-.
- Calcio antagonistas
- Capsaicina

1.4.1 Tests para estudios autonómicos

A continuación se procede a explicar las pruebas autonómicas realizadas en los pacientes de esta investigación. Se muestran unos valores normativos para cada test para ofrecer una aproximación de los datos en la población normal.

REGISTRO CONTROL

El registro continuo durante 20 minutos de parámetros cardiorrespiratorios permite que el paciente se relaje y termine de adaptarse a las condiciones ambientales estándar del laboratorio de estudios autonómicos (24° 30% de humedad). Los últimos 10 minutos de registro se utilizan para realizar off-line un estudio completo de variabilidad cardiaca y de PA.

TESTS DE FUNCIÓN ADRENÉRGICA

1. Variación de la PA durante el ortostatismo activo (OA)

Esta prueba analiza latido a latido el cambio que se produce de la PA y de la FC desde la sedestación a la bipedestación. El paciente permanece 3 minutos

en sedestación, se incorpora al ortostatismo durante 5 minutos y vuelve a sentarse durante otros 3 minutos.

Las respuestas cardiovasculares al ortostatismo se pueden dividir en dos fases: fase inmediata (0-30 seg) y un periodo de estabilidad (30 seg a 5 min). La respuesta inmediata en adultos jóvenes sanos está caracterizada por un descenso súbito de la PA sistémica de 5 a 10 seg, seguido de un rápido incremento “rebote” de la misma. Paralelamente se produce un incremento de la FC en los primeros 3-5 seg, con posterior bradicardia a los 20 segundos. En el periodo de estabilidad (30 seg- a 5 min) las variables hemodinámicas permanecen estables con un aumento medio de la FC y la PA diastólica (resistencias vasculares periféricas). Estas respuestas son mediadas por el reflejo barorreceptor y deben de ser analizadas cada minuto durante 5 minutos. De manera estándar se tabulan los valores a los 2 y 5 minutos comparándolos con datos estándar para distintos rangos de edad.

- **Objetivo:** Desenmascarar una intolerancia ortostática. La presencia de sintomatología ortostática o un descenso de 20 mmHg de la PA sistólica o de 10 mmHg en la PA diastólica en los 5 primeros minutos es considerada significativa.

El ortostatismo produce una hipotensión arterial refleja transitoria. La contracción de los músculos de los miembros inferiores activa la bomba venosa y minimiza la caída de presión hidrostática con la finalidad de recuperar la PA mediante la vasoconstricción periférica, entre otros mecanismos. Si este reflejo falla, el ortostatismo mantenido desenmascara la intolerancia ortostática. Los pacientes normales suelen volver a la normalidad a los primeros 2 minutos pero en los pacientes con patología la recuperación puede retrasarse hasta los 2-15 minutos.

2. Test de la mesa basculante o Tilt test (TT)

Esta prueba analiza latido a latido el cambio que se produce de la PA y la FC desde el decúbito a la bipedestación pasiva sin componente de contracción

muscular en EEII. El paciente permanece 3 minutos en decúbito, es incorporado al ortostatismo durante 5 minutos y vuelve al decúbito durante otros 3 minutos.

El TT evalúa predominantemente la función adrenérgica y complementa al estudio de la Maniobra de Valsalva. Este test estimula el sistema autonómico con estrés ortostático mediante el movimiento pasivo desde la posición de decúbito supino hasta conseguir la posición vertical cefálica. Para este movimiento se utiliza un mesa basculante que modifica la posición del individuo sin que este tenga que realizar ninguna contracción muscular significativa.

Ofrece una evaluación de la PA y la FC en respuesta a los cambios posturales y así permite la valoración de la integridad del reflejo barorreceptor.

Los mecanismos fisiológicos de esta prueba son diferentes a los del ortostatismo activo. Comparado con este, el TT es más controlable, reproducible, consigue diferentes angulaciones ortostáticas, es fácil de realizar para los pacientes lo que ayuda en pacientes con escasa colaboración y simplifica la monitorización. En este test, a diferencia del OA, no se produce una contracción significativa de los músculos de los miembros inferiores, por lo que desaparece el componente de la bomba venosa muscular de las EEII.

- **Técnica**

1. Adquirir la PA basal durante 5-10 minutos en decúbito supino.
2. Levantar la cabeza del paciente hasta los 70° aproximadamente (60-90°). La transición del cambio de posición debe de realizarse de forma ligera y de 5-10 segundos de duración.
3. Obtener la PA del paciente cada minuto.
4. La duración del *tilt* debe ser de 10 minutos. Puede prolongarse si no se detectan anormalidades y la historia clínica es fuertemente sugestiva de disautonomía.
5. Volver a la posición inicial.

- **Objetivo:** El TT se realiza para detectar si existe HO neurogénica, así como cuadros de POTs o para el estudio de cuadros sincopales.
 - En los pacientes con afectación de la vía barorreceptora central, se pueden observar caídas importantes de la PA con el cambio postural sin variación compensatoria de la FC. La HO puede ocurrir en ausencia de fallo autonómico y el papel del laboratorio es determinar si es neurogénico (fallo barorreceptor), cardiogénico u otros orígenes. Típicamente el neurogénico puede estar asociado a una atenuación del incremento de la FC.
 - En el caso del POTS se puede observar un aumento súbito de la FC sin HO debido a una hiperactividad adrenérgica. El laboratorio es esencial para demostrar el incremento de la FC y descartar HO.
 - Los síncope neurocardiogénicos ocurren típicamente en sujetos con reflejos autonómicos normales. El más común es el síncope vasovagal con caída de la PA y bradicardia. En el síncope vasodepresor por disfunción autonómica existe una caída de la PA sin caída asociada de la FC. La confirmación de un síncope vasovagal benigno y recurrente, que comprende la mayoría de los casos de síncope inexplicables, supone la indicación más frecuente de los TT “cardiológicos”.

- **Valores normativos:**

Las respuestas normales de la FC durante el TILT presentan un modesto incremento de la FC entre 10 y 30 lpm. La máxima FC debe de ser menor de 120 lpm. Las respuestas normales de la PA son caídas de la PA sistólica menores de 30 mmHg o caídas de la PA media menores de 20 mmHg¹³².

De manera estándar se tabulan los valores a los 2 y 5 minutos comparándolos con datos estándar para distintos rangos de edad

3. Variación de la PA durante la Maniobra de Valsalva (MV)

La MV es un método fiable y fácilmente reproducible que evalúa dos respuestas: 1) Los componentes simpático-adrenérgicos del reflejo barorreceptor evaluando la respuesta de la PA latido a latido a la maniobra y, 2) el componente parasimpático cardiovagal mediante la medición de la respuesta de la FC a la maniobra (Ver “Tests de función cardiovagal”).

- **Técnica**

1. En sedestación, el paciente deberá respirar profundamente y espirar contra un manómetro de presión intentando mantener una presión de 40 mmHg durante 15 segundos. Si la presión es subóptima se deberá repetir la maniobra. Dejar al paciente realizar al menos un Valsalva durante unos segundos hasta que se encuentre cómodo con el procedimiento.
2. Esperar aproximadamente 1 minuto para conseguir la relajación del paciente.
3. Esperar 3 minutos.
4. Repetir la maniobra 2 veces, en total 3 veces.
5. Seleccionar la medida más valorable.

Puede ser una maniobra dificultosa para los pacientes, sobre todo los que presentan secuelas neurológicas (parálisis facial) y en ocasiones no se consiguen datos óptimos. Si su realización es correcta, sus resultados son más sensibles que los del Tilt test. A su vez, puede verse influenciada y sesgada por los siguientes factores: edad, género, posición del paciente, presión de espiración, duración del esfuerzo, volumen inspiratorio, volumen estático y medicación.

- **Fases de la MV:** Existen 4 fases principales de la PA durante la MV (**Figura 13 y 14**):

- La **fase I** consiste en un aumento transitorio de la PA debido a que la espiración forzada produce compresión mecánica de los grandes vasos intratorácicos.
- La **fase II temprana** representa un descenso súbito de PA debido a la disminución del retorno venoso causado por la gran presión positiva intratorácica espiratoria.
- **Fase II tardía** la activación del reflejo barorreceptor por la caída de PA en la fase II temprana produce un aumento de la presión arterial por activación simpática con vasoconstricción periférica y taquicardia.
- La **fase III** consiste en un nuevo descenso de la PA de 1-3 segundos de duración debido a la desaparición brusca de la presión positiva intratorácica que libera de la compresión a los grandes vasos intratorácicos
- La **fase IV** refleja el aumento final de la PA debido al incremento de la resistencia periférica total por el mantenimiento de la activación simpática vasomotora y cardíaca secundario a la sobre activación del reflejo barorreceptor. En los primeros segundos suele exceder el límite basal de PA para posteriormente volver a la normalidad.

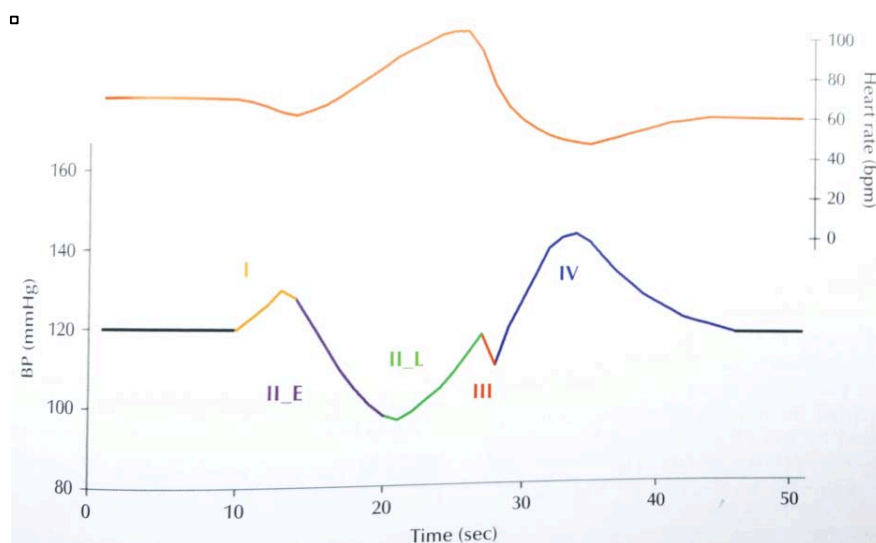


Figura 13: Curva de la PA durante la MV. En el eje de coordenadas se muestra la PA y en el eje de abscisas el tiempo en segundos. Se

ha señalado cada fase de la curva. I: Fase 1; II_E: Fase 2 precoz; II_L: fase 2 tardía; III: fase 3; IV: fase 4. En la parte superior de la imagen se muestra el cambio de la FC.

- **Objetivo:** Con el procesamiento de los datos se deben conseguir los siguientes parámetros:
 1. Presencia e integridad de todas las fases
 2. PAS, PAM y PAD en todas las fases
 3. Ratio de Valsalva.
 4. Caída máxima de la PAM durante la fase II precoz
 5. Valor máximo de PAM durante la recuperación de la fase II tardía.
 6. Valor máximo de PAM durante el sobretiro de la fase IV.
 7. Máxima caída de la presión de pulso durante la fase II.
 8. Tiempo de recuperación de la PAS.

La PA durante la MV proporciona información importante de la función vasoconstrictora simpática periférica y de la simpática cardíaca. La recuperación de la PA durante la fase II tardía es una consecuencia de la vasoconstricción periférica, así como la fase IV es de la vasoconstricción y del aumento del gasto cardíaco.

- **Interpretación (medida de la variación de la PA):**
 - La pérdida o atenuación de la fase II tardía y la fase IV puede informar de un fallo vasoconstrictor adrenérgico que puede desembocar en una HO. En recientes estudios se ha demostrado que la diferencia entre la PA basal y la PA del final de la fase II es el mejor índice de actividad simpática¹²⁸.
 - Evaluación del componente barorreceptor adrenérgico y vagal: El análisis de regresión lineal entre los valores de presión latido a latido y el intervalo RR del ECG son un índice de la sensibilidad barorreceptora. Actualmente también se evalúa el tiempo de

recuperación en segundos de la PAS desde la fase III a la línea basal del paciente. En un proceso disautonómico puede ocurrir que la fase II tardía y la IV (fases de recuperación) estén ausentes o que sean más lentas debido a una disfunción del reflejo barorreceptor.

- **Valores normativos:**

La mayoría de los expertos interpretan la MV según los cambios en la curva de la PA y del la FC (**Figura 13**), analizando las modificaciones de cada fase.

Novak et al.¹²⁸ ha ofrecido unos valores que permiten cuantificar los valores normales para cada rango de edad. Los criterios de normalidad aceptados son los siguientes (**Figura 14**):

- Máxima caída de la PAM durante la fase 2 precoz: Mayor o igual a 20 mmHg.
- PAM en la fase 2 tardía: Mayor o igual a la línea basal.
- PAM en la fase 4: > de la línea basal.
- Máxima caída de la presión de pulso: Mayor o igual al 50% de la línea basal.
- Tiempo de recuperación de la PAS: Menor de 4 segundos.

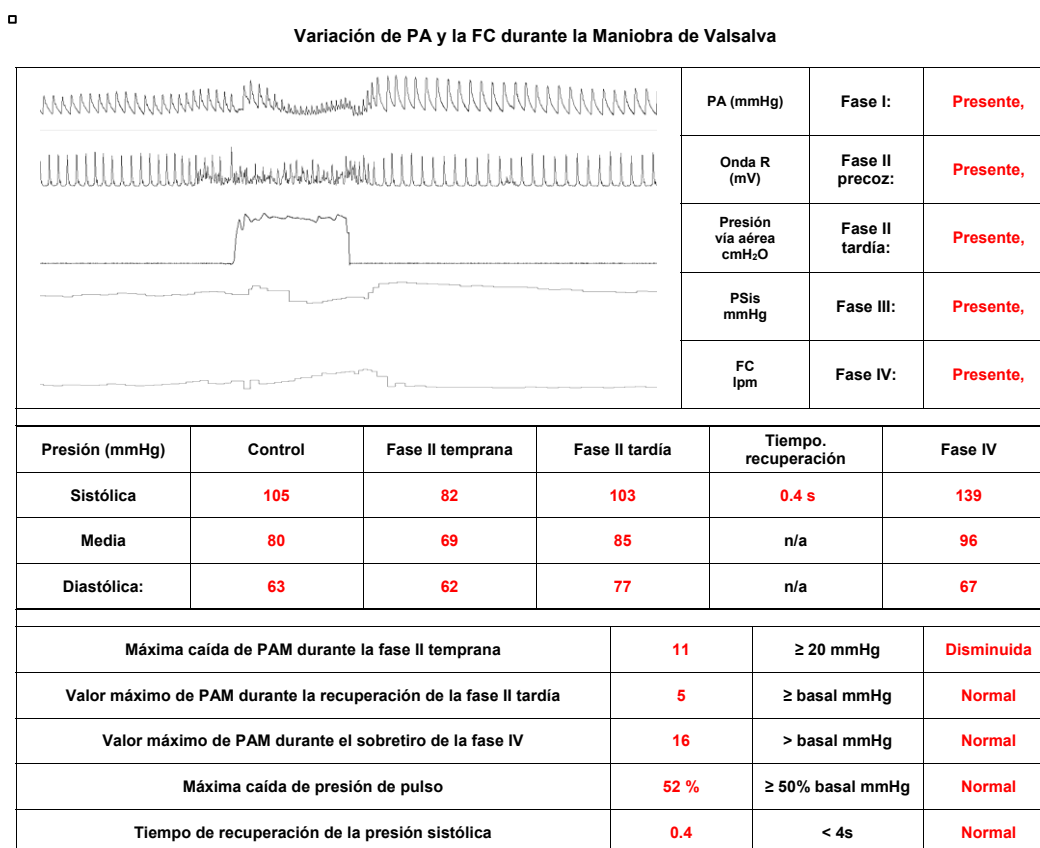


Figura 14: Plantilla de la MV que se utiliza en la Unidad de SNA del CIMES. En el tercio superior se puede observar el análisis de las fases de la MV. En el tercio media los cambios de PAS, PAM y PAD en cada fase. En el tercio inferior se muestra la recogida de los valores normativos de Novak et al¹²⁸.

4. Variación de la PA durante la contracción isométrica (CI)

El estudio se realiza manteniendo una contracción isométrica con dinamómetro de mano al 30% de la fuerza máxima durante 2 minutos.

- **Objetivo:** La CI produce la estimulación de nociceptores musculares cuya información es integrada a nivel protuberancial provocando a nivel bulbar un aumento de la actividad simpática cardiaca y periférica con aumento de las resistencias vasculares periféricas y de FC. Por lo que el objetivo es analizar la modulación e integración de la respuestas a nivel protuberancial y mesencefálico.

- **Valores normativos:** Una respuesta normal sugerida por los expertos es un incremento de la PAD mayor o igual a 16 mmHg. 11-15 mmHg de incremento son valores en el límite de la normalidad. Los datos también están tabulados según rango de edad.

TESTS DE FUNCION CARDIOVAGAL

Los test utilizados en el presente estudio para medir la función cardiovagal son los siguientes:

1. Respuesta de la FC a la respiración profunda.
2. Respuesta de la FC en la maniobra de Valsalva
3. Respuesta de la FC al ortostatismo activo

1. Respuesta de la FC a la respiración profunda (RP) (test cardiovagal)

El test de RP examina las funciones parasimpáticas cardíacas y es probablemente el método más fiable de medición de la función autonómica cardiovascular¹³². Evalúa cambios en la FC instantánea provocada por la respiración, con una frecuencia de 6 respiraciones por minuto.

- **Técnica:** Se indica al paciente que inspire durante 5 segundos y expire durante otros 5 segundos. Este ciclo respiratorio de 10 segundos debe ser repetido en 6 ocasiones. El paciente debe respirar de forma continua y regular. Inspiraciones/espирaciones repentinas y súbitas deben ser evitadas. Se debe evitar en la medida de lo posible la hiperventilación.
- **Objetivo:** Medir la respuesta de la FC durante la RF nos informa sobre la integridad de los circuitos cardiovagales centrales.

Los índices de función cardiovagal son los siguientes: La FC máxima y mínima, el intervalo RR, y el ratio E:I (ratio entre el intervalo RR más corto durante la inspiración y el más largo durante la espiración).

- **Valores normativos (figura 15)**

En condiciones normales la FC aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración. En una disfunción autonómica con fallo cardiovagal puede observarse un descenso de la variabilidad de la FC en la RP, es decir, una pérdida de las oscilaciones normales de la FC durante esta prueba.

Existen factores que pueden influir en los resultados como la edad, hipocapnia, medicación (salicilatos), obesidad ...

Age range (years)	Minimum for normal RSA (beats/min)
10-29	≥14
30-39	≥12
40-49	≥10
50-59	≥9
60-69	≥7

Figura 15: Valores normativos para la RP según rango de edad obtenidos de Novak et al.¹²⁸ Los valores se muestran en FC (latidos por minuto).

2. Respuesta de la FC a la maniobra de Valsalva o Valsalva ratio (VR)

- **Objetivo:** La evaluación del componente parasimpático cardiovagal barorreceptor. Este componente se analiza mediante el Índice VR o Valsalva ratio, que deriva del cociente entre la máxima y la mínima FC generada por la MV. El Valsalva Ratio depende de la función cardiovagal, pero está influenciado por la actividad simpática, esto hace que el test de respiración profunda sea más fiable que el VR como índice de función cardiovagal.
- **Valores normativos:** El valor normal del Valsalva ratio se modifica con la edad y el sexo. En hombres varía de un valor mínimo normal de 1,46

lpm desde los 10 años de edad a 1,39 lpm entre los 60-69 años. En mujeres de 1,59 a 1,29 (Novak et al.¹²⁸).

3. Respuesta de la FC al OA

La respuesta inicial al OA es una taquicardia entre los 3 y 12 segundos seguida de una bradicardia a los 20 segundos.

Para cuantificar la respuesta se utiliza la ratio 30:15 (Intervalo R-R en el latido 30) / (Intervalo R-R en el latido 15).

Este test es inferior en discriminación a la RP porque es más complejo, fisiológicamente hablando, y existen más número de variables que pueden alterarlo o sesgarlo.

TESTS DE FUNCIÓN SUDOMOTORA: SIMPÁTICO COLINÉRGICO

Nota: Estos tests no se han realizado en la presente tesis doctoral.

1. Preganglionar

- a. Test de sudoración termorreguladora

2. Posganglionar

- a. Test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor (DEPSA)
- b. Test cuantitativo directo e indirecto reflejo del reflejo axónico sudomotor (QDIRT)
- c. Test de la impronta de silastic (simpático colinérgico)

1. Test de sudoración termorreguladora (TST)

El TST es un test donde la sudoración es inducida mediante el aumento de la temperatura corporal. La sudoración fisiológica ocurre cuando la temperatura

corporal excede el punto de termorregulación del hipotálamo. Esta prueba valora la integridad de la vía simpática termorreguladora desde el hipotálamo hasta la glándula ecrina sudorípara, por lo tanto, evalúa si existe una lesión en algún punto de esta vía.

El método consiste en situar al paciente desnudo y cubrir su cuerpo con un polvo indicador. El cuerpo es calentado hasta una temperatura de 38°C, el sudor es reconocido por un cambio de color en el indicador. La distribución del sudor es documentado por una fotografía digital. El patrón de sudoración puede variar desde la normalidad hasta un patrón de anhidrosis. Algunos patrones son altamente característicos relativos a neuropatías, gangliopatías o a fallo autonómico generalizado. La imagen digital es procesada por un contador de píxeles proporcionando un valor para el área y porcentaje de anhidrosis, siendo este valor un número útil para seguir cuantitativamente el curso de un desorden autonómico.

2. Test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor (DEPSA)

El DEPSA evalúa las funciones posganglionares colinérgicas simpáticas, es decir, la integridad funcional del axón simpático posganglionar sudomotor, cuyo terminal alcanza y regula la actividad sudomotora de la piel. Esta función es activada por la Ach. Se induce el reflejo estimulando la piel del paciente con Ach. El impulso viaja a través de la fibra posganglionar, inicialmente de manera antidrómica para posteriormente activar el reflejo axonal viajando de forma ortodrómica, finalizando con la producción de Ach en el terminal nervioso la cual activa los receptores muscarínicos en la glándula sudorípara. El resultado de la respuesta es evaluado en cuatro lugares (antebrazo, pierna proximal, pierna distal y en el pie). Las glándulas denervadas no realizan su función. Los resultados son interpretados mediante comparación con la normativa derivada de estudios en 223 sujetos sanos¹³⁰.

- **Interpretación:** Un patrón normal indica integridad del axón sudomotor posganglionar. En los fallos centrales y preganglionares el DEPSA es

normal, por consiguiente, en las patologías que afectan al TE los pacientes deben presentar normalidad en este test. Esta prueba nos ayuda a descartar patología periférica del SNA.

Existen varios patrones de anormalidad en el DEPSA. La respuesta puede ser reducida, ausente, excesiva o persistente (pacientes con hiperalgesia en neuropatías diabéticas dolorosas). Se han demostrado DEPSAS anormales en enfermedades como la neuropatía diabética, AMS, Sjögren, fallo autonómico progresivo, Parkinson, etc...

GRADACIÓN DEL DAÑO AUTONÓMICO

En el presente estudio se ha utilizado para la gradación del daño autonómico el **Composite Autonomic Severity Score (CASS)** de Low et al.¹³² y su modificación posterior de Novak et al.¹²⁸. Esta escala proporciona una cuantificación de la gravedad de las disfunciones autonómicas de los dominios cardiovagales, adrenérgicos y sudomotores. El resultado total de este cálculo tiene un significado clínico directo ya que clasifica la disautonomía general en leve, moderada y severa.

El CASS tienen las siguientes subdivisiones: 1) Cardiovagal 2) Adrenérgica 3) Sudomotora. Las sumas de cada subdivisión proporciona un número que representa el grado de gravedad total del fallo autonómico sobre un total de 10 puntos. Para el cálculo del resultado cardiovagal son requeridos tanto el test de RP como la MV. Los resultados adrenérgicos requieren tanto la MV como el TT. El sudomotor puede ser calculado tanto con el QSART como con el test de termorregulación del sudor (TST).

Para el cálculo específico de los tres resultados por separado se puntúa con un punto a cada alteración de los valores de cada prueba (un valor anómalo en un test es igual a 1 punto). Estos parámetros son expuestos en la **Tabla 1**. El resultado cardiovagal se calcula sobre un total de 3, el adrenérgico sobre 4 y el sudomotor sobre 3 (total 10).

Tabla 1

□

DOMINIOS DE LOS TESTS AUTONÓMICOS

Grado	Cardiovagal	Adrenérgico	Sudomotor
Normal 0 puntos	Normal	Normal	Normal
Leve 1 punto	RP o VR disminuidos Resultado \geq 50% de normal	Una alteración en maniobra de Valsalva*	1 lugar anormal*****
Moderado 2 puntos	RP o VR disminuidos Resultado $<$ 50% de normal	2 alteraciones en maniobra de Valsalva**	1 lugar anormal*****
Severo 3 puntos	Ambos disminuidos Resultado $<$ 50% de normal	Alteración en Tilt test*** ó 3 alteraciones en MV	2 o más lugares anormales $<$ 50% del límite inferior
4 puntos		Alteración en Tilt test**** + 3 alteraciones en MV	

* Fase II precoz con caída de PA entre 40-20 mmHg ó fase II tardía que no recupera la línea basal ó reducción de la presión de pulso $<$ 0 = de la línea basal ó tiempo de recuperación de la presión sistólica de 4-5 segundos.

** Fase II precoz con caída de PA entre 40-20 mmHg + ausencia de Fase II tardía ó ausencia de fase IV ó tiempo de recuperación de la presión sistólica de 6-9 segundos.

*** Tilt test: Hipotensión ortostática (Reducción de PAS=30 mmHg; PAM=20mmHg) ó fase II precoz con caída de PA entre 40mmHg + ausencia de Fase II tardía + ausencia de fase IV ó Tiempo de recuperación de la presión sistólica de 6-9 segundos.

**** Tilt test: Hipotensión ortostática (Reducción de PAS=30 mmHg; PAM=20mmHg) + fase II precoz con caída de PA entre 40mmHg + ausencia de Fase II tardía + ausencia de fase IV ó Tiempo de recuperación de la presión sistólica de 6-9 segundos.

***** Un lugar anormal \geq del 50% de límite más bajo o con una reducción del volumen de la sudoración distal mayor que 1/3 de la proximal ó persistencia de la actividad de sudoración.

***** Un lugar reducido $<$ 50% del límite inferior ó dos o más lugares reducidos \geq del límite inferior.

Los resultados son interpretados en términos de fallo autonómico general (FAG). Esta cifra se consigue a partir de la sumación de los resultados de las tres variables calculadas con anterioridad. El resultado final es nombrado como normal (resultado total = 0) o anormal (resultado total $>$ 0). Los rangos anormales se consideran leves (CASS total 1-3), moderados (CASS total 4-6), o severos (CASS total 7-10). Un FAG leve con un resultado de 1 es incierto o en el límite de la significación clínica. Por encima de 1 se considera clínicamente significativo y normalmente indica la presencia de disfunción autonómica.

1.5 La neurocirugía y su implicación en el SNA

El TE es una estructura neural del SNC de pequeño volumen, en relación con la base craneal y en proximidad con la médula cervical. Proporciona una vía de comunicación entre los centros neurales altos supratentoriales y bajos medulares, y es responsable de numerosos mecanismos necesarios para la supervivencia. Contiene una alta densidad de vías y núcleos, muy heterogéneos, interconectados y muy próximos unos a otros. Estas características hacen que una noxa de escaso tamaño y cuantía puede generar una disfunción neural severa. Por esta razón, puede llegar a ser una tarea muy complicada la asociación de las lesiones objetivadas en las pruebas radiológicas y la sintomatología generada por estas. Hay lesiones de pequeño tamaño que producen una disfunción neurológica severa y lesiones de gran tamaño de crecimiento lento que, debido a la neuroplasticidad neuronal y el desplazamiento progresivo de fibras, no producen ninguna sintomatología. Por último, podemos concluir que el TE es una estructura de difícil manejo y estudio, en el que cualquier lesión puede generar consecuencias clínicas impredecibles.

Los tumores intrínsecos y los extrínsecos que distorsionan al TE forman un grupo muy heterogéneo de neoplasias, gliales y no gliales, las cuales representan un reto para los neurocirujanos debido a la dificultad de su abordaje y los potenciales riesgos vitales que existen. Esto, asociado a que las lesiones de lento crecimiento no generan déficits neurológicos preoperatorios, hace que la decisión sobre la necesidad de tratamiento quirúrgico sea de extrema dificultad.

Las lesiones extrínsecas, a priori más fácilmente abordables, en ocasiones se adhieren a la superficie del TE o incluso lo infiltran, complicando la disección y resección tumoral. La compresión del TE, aunque sea mínima, ejercida durante la cirugía puede no ser tolerada por el parénquima sano. Estas maniobras pueden dañar de forma aguda y gravemente el TE, generando complicaciones incluso más graves que en los procesos intrínsecos, ya que, al

contrario de estos, el tronco no desarrolla neuroplasticidad o migración de las áreas funcionales a zonas alejadas de la lesión ocupante de espacio.

Todos estas características citadas hacen que las secuelas neurológicas y, en concreto, las autonómicas, sean complicaciones que se puedan generar frecuentemente durante el abordaje quirúrgico del TE. Se requiere un conocimiento profundo de su anatomía, de la técnica microquirúrgica, de las vías de abordaje seguras y de las posibles consecuencias motoras, sensitivas, autonómicas y vitales, para poder reducir al mínimo las consecuencias negativas que puede producir esta cirugía sobre la esperanza y calidad de vida de los pacientes.

1.5.1 Procesos expansivos que distorsionan el tronco del encéfalo

1.5.1.1 Lesiones intrínsecas del tronco del encéfalo

Gliomas

Antes de la introducción de la RMN en la evaluación de las lesiones intrínsecas del SNC, los gliomas de tronco eran agrupados en un grupo patológico de lesiones de pronóstico fatal, independientemente de su histología. En 1939 Bailey et al. describió el tratamiento de los gliomas como “un capítulo pesimista” en la historia de la neurocirugía¹³³ y en 1969, Matson¹³⁴ afirmó que, “los gliomas del TE deben ser clasificados como tumores malignos desde que su localización los hace inoperables”, además añadió que la exploración para la confirmación diagnóstica hay que evitarla porque “esa cirugía no es útil”. En 1968, Pool¹³⁵ fue el primer neurocirujano en abogar por la cirugía de estas neoplasias en un estudio donde mostró unos resultados sobre 7 niños intervenidos con una supervivencia de 10-25 años.

Los gliomas troncoencefálicos son neoplasias de origen astrocitario. Relativamente comunes en la infancia, constituyen un 10-20% de los tumores de SNC de la población pediátrica y el 1% de las neoplasias de los adultos.

Son uno de los tres tumores del SNC más frecuentes en la infancia y su incidencia anual en USA es de 150-300 casos. Russel y Rubinstein afirmaron que el 77% de estas neoplasias ocurren en pacientes menores de 20 años, con una edad media al diagnóstico de 7-9 años y sin predominio del género¹³³.

En 1986, Epstein y McCleary¹³⁶ clasificaron los gliomas en: focales medulares, dorsales exofíticos, difusos y tumores cervicomedulares. Estos autores hallaron que los tumores difusos eran, invariablemente, astrocitomas malignos y que la resección de estos no ofrecía ningún beneficio. Sin embargo, los tumores focales y cervicomedulares eran frecuentemente astrocitomas de bajo grado y sugirieron que la resección radical debía ser considerada en estos casos. Esta fue la base de la importante clasificación desarrollada por Epstein sobre los patrones de los gliomas de tronco, la cual marcó el principio de una nueva concepción del tratamiento quirúrgico y no quirúrgico de estas neoplasias. Su clasificación ha proporcionado un marco para predecir los patrones de crecimiento, la resecabilidad y el pronóstico de estas lesiones.

A partir de esta clasificación, se han realizado intentos de nueva categorización, sobre todo por grupos radiológicos, basados en CT y RMN^{137,138,139}. En general, todas estas clasificaciones dividen estos tumores en dos grupos: focales o difusos, independientemente del epicentro. A estos esquemas se han añadido otros más complejos que incluyen la localización, el patrón de captación de contraste, la presencia de crecimiento exofítico, hidrocefalia o hemorragia. Una de las más recientes clasificaciones ha sido publicada por Choux¹⁴⁰ basado en TAC Y RMN, y que divide los tumores de tronco en 4 tipos:

- **Gliomas difusos o tipo I:** Son las neoplasias troncoencefálicas más frecuentes (58-78%). La mayoría son de alto grado (Grado III o IV) e infiltran el parénquima cerebral. El epicentro de la lesión está en la protuberancia y con frecuencia se extiende hacia caudal y rostral. Estos pacientes raramente sobreviven más de dos años a pesar de terapia agresiva. Es frecuente encontrar metástasis leptomeníngeas en las

autopsias. El tratamiento de elección actual es radioterapia y quimioterapia paliativa.

- **Gliomas focales o tipo II:** Son lesiones localizadas, sólidas o quísticas, con bordes definidos no infiltrantes. Comprenden el 20% de los gliomas de tronco. Son más comunes en el mesencéfalo (tegmentum). Las lesiones de tegmentum tienen mejor pronóstico, seguidas por las bulbares y por último las protuberanciales. Especial atención se debe tener con los bulbares por la posibilidad de desarrollo de parálisis respiratoria, problemas cardiovasculares y autonómicos. Tras la resección el 60% no van a requerir tratamiento adyuvante, mientras el 40% restante si lo requieren por recidiva. Presentan mejor pronóstico que los difusos (**Figura 16**).
 - o **Gliomas focales de tegmentum mesencefálico:** Son un tipo focal de glioma troncoencefálico, benigno en su mayoría que comprende menos del 6% de los gliomas de tronco tratados quirúrgicamente en niños. Histológicamente suele ser astrocitomas de bajo grado, ependimomas, oligodendrogliomas y, los malignos, astrocitomas de grado III. Se requiere realizar un diagnóstico diferencial con las lesiones pineales. Debido a su curso indolente el tratamiento quirúrgico se suele limitar al tratamiento de la hidrocefalia y a la realización de una biopsia, si es viable. En caso de progresión (15-25%) se debe ofrecer radioterapia.
- **Gliomas exofíticos o tipo III:** Los tumores exofíticos dorsales son un grupo de tumores que emergen del tejido glial subependimario. Algunos autores los consideran un tipo de glioma focal. Con localización más frecuente en el bulbo raquídeo, suelen protruir en el IV ventrículo debido a que invaden hacia los lugares de menor resistencia, incluso hacia el ángulo ponto-cerebeloso (APC). Generalmente bien definidos, en su mayoría son tumores de bajo grado: astrocitoma pilocítico y gangliogliomas. Se requiere el diagnóstico diferencial con ependimomas y plexo-papilomas. Han sido el primer tipo de gliomas de tronco tratados

con resección radical^{139,141}. La resección total o subtotal es el tratamiento electivo, con buenos resultados. La expectativa de vida es larga y la respuesta a tratamiento radioterápico buena.

- **Gliomas cérvico-medulares:** Similares a los gliomas medulares, su epicentro está en la unión cérvico-medular. La mayoría son benignos pero pueden tener distintos comportamientos¹⁴². Estos pacientes pueden desarrollar de forma muy precoz problemas respiratorios, disautonomía o disfunción de pares craneales bajos. Se pueden conseguir buenos resultados a largo plazo con resecciones radicales.

Con una implicación más neuroquirúrgica y menos radiológica, diversos autores han publicado nuevas clasificaciones enfocadas a la planificación quirúrgica que no han supuesto grandes modificaciones al manejo clásico¹⁴³.

Existen otras lesiones focales menos frecuentes pero que hay que considerar en el diagnóstico diferencial como los PNET, linfomas, oligodendrogliomas, tuberculomas o metástasis (más frecuentemente de adenocarcinoma), etc...

Manejo quirúrgico

La selección cuidadosa de los pacientes debe ser el principio básico para una cirugía exitosa. La cirugía de los gliomas difusos generalmente no está indicada, y va a estar dirigida a los focales, dorsales exofíticos y cérvico-medulares. Los gliomas focales tectales de mesencéfalo son un caso especial, debido a su curso indolente, por lo que no suelen requerir un abordaje quirúrgico.

El objetivo de la cirugía debe ser la disminución de la masa tumoral con el menor tasa de complicaciones neurológicas. En la actualidad, la utilización de la monitorización neurofisiológica intraoperatoria es de obligación e imperiosa necesidad en todos los casos.

Las complicaciones más frecuentes de estas cirugías son los déficits de pares craneales y vías largas sensitivo-motoras, trastornos de la mirada conjugada, trastornos respiratorios y otros síndromes troncoencefálicos. En las revisiones quirúrgicas de estas lesiones no se encuentran descritas las disfunciones del SNA como complicaciones.

La reintervención de los gliomas suele estar indicada en recrecimientos de tumores benignos con repercusión clínica (los tumores benignos suelen recurrir sin malignización) y re-exploraciones tras cirugías no completadas por lesiones intraoperatorias transitorias destacadas por la neuromonitorización.

Pese al intento de realizar clasificaciones y una sistematización más óptima, el tratamiento neuroquirúrgico de estas neoplasias sigue siendo controvertido, la morbilidad continúa siendo alta y sigue siendo muy difícil de evaluar el riesgo-beneficio en términos de supervivencia y calidad de vida.

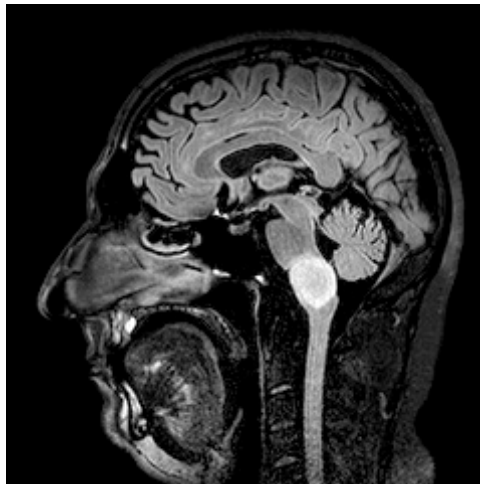


Figura 16: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Sospecha de glioma focal que afecta al bulbo raquídeo.

Cavernomas

También llamados angiomas cavernosos, son unas anomalías relativamente infrecuentes que ocurren en un 0,1-4% de la población y comprenden un 8-15% de las malformaciones vasculares del SNC. Es difícil determinar la

proporción de cavernomas de TE ya que producen síntomas con más frecuencia, y esta se puede sobreestimar. Se ha estimado que entre un 9 y 35% se localizan en el TE, la mayoría en la protuberancia, con una ratio de sangrado de 6% por año¹⁴⁴.

Estas lesiones hemorrágicas hamartomatosas consisten en espacios con forma de caverna, sinusoidales, cubiertos de colágeno y células epiteliales, y con áreas vasculares de flujo lento. Son consideradas malformaciones vasculares angiográficamente ocultas, aunque otros autores reconocen su comportamiento tumoral. No están formados por parénquima neural, ni por arterias. Sí están asociados a una vena anómala de drenaje. Las cavernas están llenas de material hemorrágico en diferentes estadios.

Los cavernomas de TE tienen una mayor tasa de sangrado, re-sangrado y morbilidad neurológica que los situados en otras localizaciones¹⁴⁵.

Varias publicaciones han mostrado resultados de morbimortalidad quirúrgica aceptables^{146,147,148}.

Manejo quirúrgico

Aunque la resección de los cavernomas de TE continúa siendo un reto de enorme dificultad, numerosas publicaciones han informado de excelentes resultados en los últimos años. Ante la mayor experiencia adquirida en esta cirugía y el desarrollo de nuevo instrumental y pruebas diagnósticas, la resección quirúrgica con aceptables resultados es posible en la actualidad, comparados con los riesgos de déficits neurológicos después de múltiples sangrados. Sin embargo, no existe todavía consenso en los criterios quirúrgicos, debido a la escasez de información de la historia natural y morbilidad permanente a largo plazo.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que los cavernomas incidentales o asintomáticos del TE no deben de ser abordados, especialmente si la lesión es pequeña y está rodeada de gran cantidad de parénquima. Existe

mayor consenso entre los expertos en la cirugía de las lesiones sintomáticas, que contactan con la piamadre o superficie ependimaria, que se abordan sin necesidad de manipular gran cantidad de tejido elocuente. En estos casos, la resección quirúrgica debe llevarse a cabo antes de que el efecto de masa o el resangrado causen déficits severos. También hay acuerdo en que los cavernomas que han sangrado en al menos una ocasión debe de intentarse su resección. El desacuerdo entre expertos aparece con los cavernomas sintomáticos profundos, los cuales deben ser abordados a través de pequeñas neurotomías en “zonas de entrada seguras” que pueden conllevar mayor morbimortalidad¹⁴⁵ (**Figura 17 y 18**).

Para la toma de decisión se debe analizar minuciosamente la historia natural y el riesgo de la cirugía. La historia natural de estas lesiones es impredecible. Aunque se presume que los cavernomas tienen el mismo comportamiento en todas las localizaciones, en el TE se comportan de forma diferente que las supratentoriales: las hemorragias, por muy pequeñas que sean, causan clínica y esta es más severa. Adicionalmente, debido al efecto acumulativo, del riesgo de sangrado es mayor en pacientes con mayor expectativa de vida, como en los jóvenes.

El objetivo de la cirugía es la resección radical. Se recomienda la cirugía diferida 2-3 semanas tras el sangrado en lesiones sintomáticas con sangrados recientes , ya que la licuefacción del sangrado ayuda a la resección de la lesión. Por otro lado no se debe dilatar la cirugía demasiado ya que la retracción y organización del hematoma dificulta la misma¹⁴⁵.

Por último, existen varios trabajos que informan sobre la utilización de la radioterapia en los cavernomas no susceptibles de tratamiento quirúrgico pero este tratamiento requiere mayor validación¹⁴⁹.

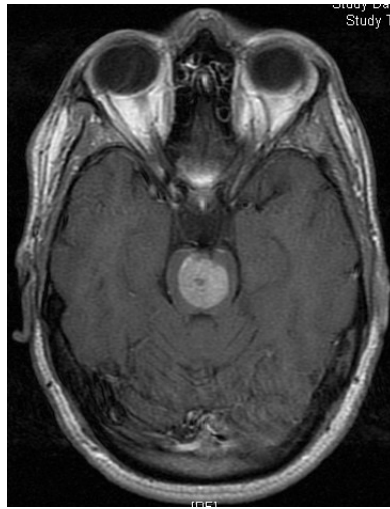


Figura 17: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Cavernoma que afecta al mesencéfalo.

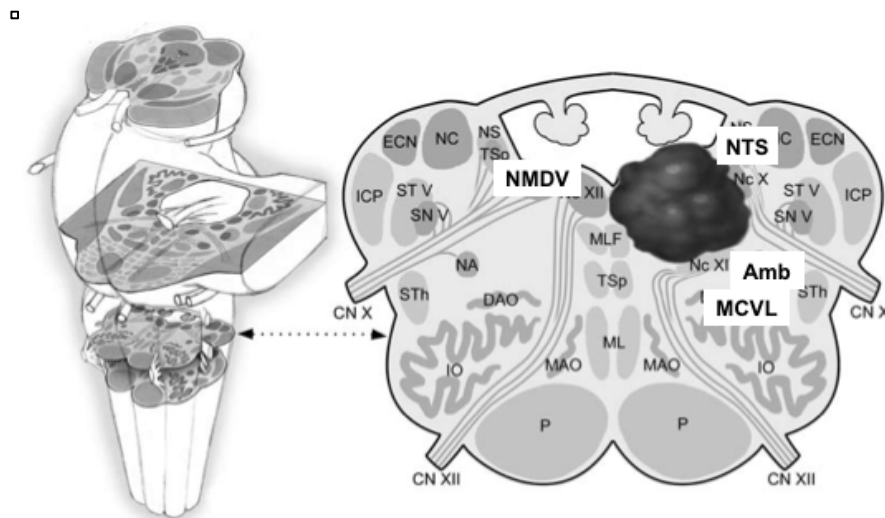


Figura 18: Ilustración que muestra la posible localización de un cavernoma de bulbo raquídeo dorsal. Se ha destacado en recuadros blancos la localización de los núcleos autonómicos bulbares analizados en nuestro estudio. Obtenido y modificado de Giliberto et al.¹⁴⁵.

Gangliocitoma/ganglioglioma

Son tumores de bajo grado (WHO I) (aunque el ganglioglioma puede tener células anaplásicas), que aparecen en adultos jóvenes con predominancia en mujeres. Más comunes en los hemisferios cerebelosos pero pueden aparecer

en lóbulos supratentoriales, glándula pineal, hipotálamo y TE. La resección quirúrgica se asocia a buen pronóstico¹⁵⁰.

1.5.1.2 Lesiones extrínsecas que pueden afectar el tronco del encéfalo

El efecto de masa sobre el TE es un hallazgo común de los tumores extrínsecos de fosa posterior. La mayoría de estas lesiones están situadas en el APC y en el IV ventrículo.

Meningiomas

Los meningiomas son los tumores no gliales más comunes del SNC (15%) y las neoplasias extraaxiales más frecuentes. En su mayoría benignos, crecen a partir de las células meningoteliales de la aracnoides. Aproximadamente un 9%-15% de estas neoplasias están localizados la fosa posterior, incluyendo el APC (5-7%) (**Figura 19**), el clivus (<1%), la convexidad cerebelosa (5%), o el tentorio (2-4%). En el APC los meningiomas son los segundos procesos expansivos en frecuencia tras los schwannoma vestibulares. Los meningiomas de APC son los más frecuentes localizados en la fosa posterior. Son siete veces menos frecuentes que los neurinomas de dicha localización, presentan mayor probabilidad de preservación de la audición postquirúrgica (67% Vs. 39%) y mayor tasa de recurrencia.

De crecimiento lento, los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante un largo periodo de tiempo. Los primeros síntomas son cefalea (75%), manifestaciones cerebelosas (60%), afectación de pares craneales (40%), trastorno de la audición (15%)¹⁵¹.

La cirugía de los meningiomas de fosa posterior están asociados a una mayor morbimortalidad postoperatoria que el resto de meningiomas, especialmente las lesiones que afectan al área clival¹⁵². Las adherencias e infiltración de estructuras vasculares, pares craneales y el TE incrementa la posibilidad de secuelas postquirúrgicas.

Roberti et al.¹⁵³ reportaron una mortalidad perioperatoria más alta en los meningiomas de foramen yugular (14,3%) y los de foramen magnum (95%). Este autor también mostró que los déficits neurológicos persistentes son frecuentes con un 41% de los casos, con una mayor frecuencia en la afectación de los pares craneales III a VI. Sammi et al.¹⁵² en 1992 mostraron una tasa de afectación neurológica del 38% de los IV, V, VI pares craneales, mientras que otros autores como Al-Mefty et al. han reportado una afectación del VII par craneal entre 10,5% y 30%¹⁵⁴.

En cuanto a las secuelas postquirúrgicas de los meningiomas de APC aparecen con más frecuencia los déficits del VII par craneal (30%), seguida del V par craneal (15%)¹⁵⁵.

Ninguno de estos autores ha descrito disfunciones del SNA en este tipo de tumores.

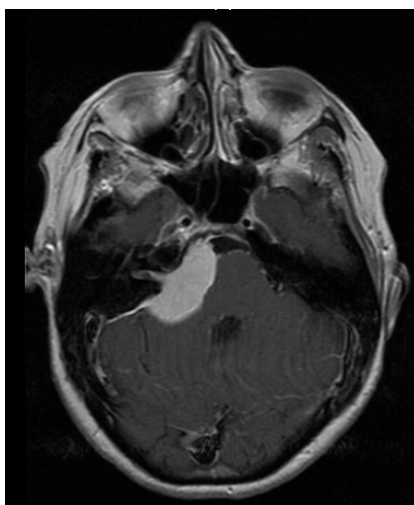


Figura 19: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Meningioma de APC derecho que comprime la protuberancia.

Neurinoma del acústico/vestibular

Histológicamente benignos, crecen a partir del VIII par craneal (división coclear o vestibular). Comprenden uno de los tumores intracraneales benignos más comunes (8-10%) y son los tumores de APC más frecuentes. La clínica de

debut más frecuente es la pérdida de audición (95%), seguida de tinnitus y desequilibrio posicional. La tasa de preservación de audición tras la cirugía es mucho menor que la de los meningiomas de esta localización (39%) (**Figura 20**).

Cuando son de mediano o gran tamaño comprimen el tronco del encéfalo en su cara ventrolateral, con posibilidad de compresión de la médula ventrolateral y génesis de alteraciones cardiovasculares, como hipotensión ortostática¹⁵⁶.

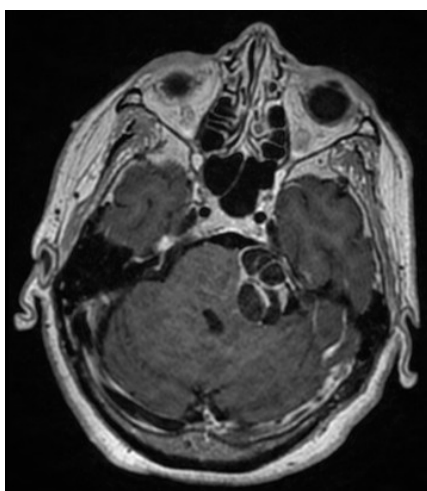


Figura 20: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Neurinoma de APC izquierdo que comprime la protuberancia.

Quistes epidermoides

También conocidos como colesteatomas primarios, emergen de la acumulación progresiva y lenta de colesterol y queratina procedente de la descamación del tejido epitelial escamoso que se produce del cierre del tubo neural.

Se localizan preferentemente en las cisternas de la base craneal y en el sistema ventricular. Suponen el 7% de los procesos expansivos del ángulo pontocerebeloso, y se localizan frecuentemente en el IV ventrículo y región basilar con la consecuente afectación del TE. Histológicamente benignos,

debido a su crecimiento lento la clínica suele ser insidiosa, progresiva e intermitente, presentando un tamaño mediano o grande en el momento del diagnóstico y generar una considerable distorsión de las estructuras colindantes.

En muchas ocasiones si la clínica no genera una clara disminución de la calidad de vida de los pacientes y la compresión del TE no es crítica se puede optar por tratamiento conservador y seguimiento neuro-radiológico estricto. Si no, la cirugía radical de la lesión es el tratamiento de elección¹⁵⁷ (**figura 21**).

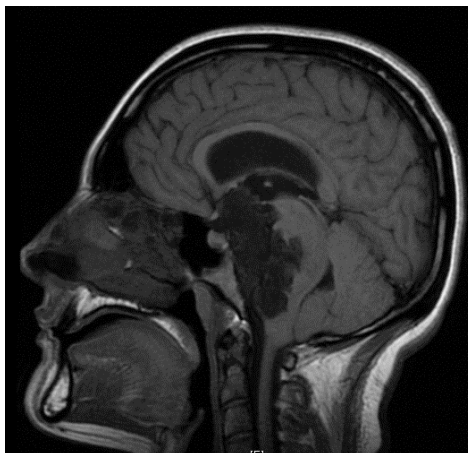


Figura 21: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Quiste epidermoide que distorsiona todas las regiones del TE en su cara dorsal.

Meduloblastoma/PNET

Son tumores embriológicos malignos, altamente agresivos e invasivos del cerebelo. Mucho más frecuentes en la infancia con una mediana de 9 años, son los tumores malignos más comunes de la fosa posterior en la infancia (38%). Mientras que en adultos representan <1% de las neoplasias intracraneales¹⁵⁸.

El vermis cerebeloso es el lugar más usual de origen en los niños y en los hemisferios cerebelosos en adultos-jóvenes. La infiltración del TE ha sido reportada hasta en un 33% de los casos en algunas series (**Figura 22**).

El diagnóstico diferencial principal ha de realizarse con los ependimomas.

Debido a su agresividad y la tendencia a la infiltración de estructuras cercanas (TE, cerebelo, pares craneales, estructuras vasculares), las secuelas postquirúrgicas son más elevadas que otros tumores de la misma localización y con comportamiento más benigno .



Figura 22: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Meduloblastoma que comprime el bulbo raquídeo en su cara dorsal.

Papiloma/Carcinoma de plexos coroideos

Son más frecuentes en la edad pediátrica con una prevalencia de 1,5-6%, mientras que en la edad adulta es menor al 1 %. El 70% aparecen antes de los 2 años¹⁵⁹. En adultos es más frecuente la localización infratentorial y en la infancia supratentorial. Es frecuente la localización en el IV ventrículo y APC con la consecuente afectación del TE (**Figura 23**).

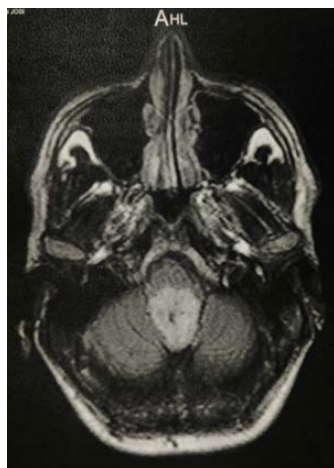


Figura 23: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Papiloma de plexos coroideos que comprime el bulbo raquídeo en su cara dorsal, en el suelo del IV ventrículo.

Ependimoma

Son tumores que derivan de las células ependimarias que constituyen la pared del sistema ventricular. Aparecen con más frecuencia en la edad pediátrica (6-10%), constituyendo el tercer tumor más frecuente. El 60-70% son infratentoriales y tienen su origen más común en el suelo del IV ventrículo, comprenden el 25 % de los tumores de la región del IV ventrículo y aproximadamente 2/3 de ellos tienen relación con el suelo del IV ventrículo¹⁶⁰.

Aunque son lesiones extraaxiales pueden simular un tumor intrínseco de tronco por el efecto de compresión e infiltración. Dada su frecuente localización en el IV ventrículo la mayor parte de los pacientes debutan con semiología de hidrocefalia obstructiva, déficits de pares craneales, cerebelosos o troncoencefálicos.

En la edad pediátrica son más frecuentes los ependimomas anaplásicos de IV ventrículo, los cuales pueden invadir el suelo del IV ventrículo (**Figura 24**), dificultando su resección radical sin génesis de disfunciones troncoencefálicas. Puede ser frecuente la necesidad de traqueostomía y sonda nasogástrica/gastrostomía postoperatoria por lesión del NTS y NMDV.

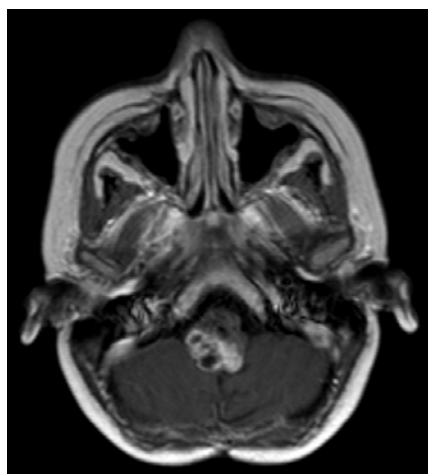


Figura 24: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Ependimoma anaplásico con invasión de la cara dorsal del bulbo raquídeo.

Astrocitomas pilocíticos cerebelosos

Comprenden un grupo de astrocitomas con mejor pronóstico que los astrocitomas fibrilares. Clasificados por la WHO como grado I, el 75% aparecen antes de la segunda década de vida y con frecuencia son quísticos¹⁶¹.

Los cerebelosos son uno de los tumores cerebrales pediátricos más comunes (10%) y comprenden el 27-40% de los tumores pediátricos de fosa posterior.

La formación de grandes quistes puede generar importante distorsión del tronco del encéfalo, siendo en ocasiones imposible la resección de la cápsula ya que se puede encontrar íntimamente adherida a la superficie pial del TE (**Figura 25**).

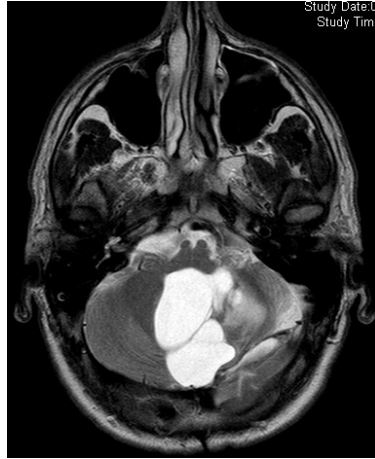


Figura 25: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Astrocitoma cerebeloso multiquístico que comprime el bulbo raquídeo en su cara dorsal.

Otros tumores (intrínsecos y extrínsecos)

- Hemangioblastoma
- Subependimomas
- Adenomas hipofisarios y craneofaringiomas: Los más agresivos pueden destruir la base del cráneo y comprimir la cara anterior del TE.
- Cordomas y condrosarcomas
- Quistes aracnoideos
- Paragangliomas
- Germinoma¹⁶²
- Lipomas
- Linfomas primarios
- Metástasis

1.5.1.3. Lesiones que afectan el suelo de IV ventrículo

Se debe prestar especial atención a esta área dada su constitución, florida de núcleos y vías elocuentes, y su frecuente afectación por procesos expansivos.

Cuando los tumores de IV ventrículo contactan o invaden el TE, el plano entre tumor y tronco pueden no estar bien definido. La disección puede ser muy laboriosa y la manipulación de la superficie del TE puede ser potencialmente fatal para el paciente. La elección entre el intento de resección tumoral total asumiendo las posibles secuelas neurológicas o la resección parcial la cual puede aumentar la tasa de recurrencia tumoral, es extremadamente complicada.

Pese a los avances en monitorización neurofisiológica intraoperatoria e imagen, no existe un método capaz de prevenir totalmente las secuelas potenciales en el área del suelo del IV ventrículo.

1.5.2. Otras patologías neuroquirúrgicas

- **Siringobulbia:** La siringobulbia es la dilatación del canal endodimario bulbar debido a la retención de LCR. Esta se produce en su mayoría por obstrucciones primarias o secundarias de dicho canal. Esta dilatación puede tabicarse y generar múltiples quistes que producen efecto de masas sobre el bulbo raquídeo. El NTS, el Ambiguo y los núcleos respiratorios pontinos pueden estar dañados por compresión directa, produciendo disfagia, disfonía y anomalías cardio-respiratorias. Pueden asociarse con debilidad uni o bilateral diafragmática, apneas breves despierto, apneas centrales del sueño, apnea obstructiva del sueño con desaturaciones de O₂ e invariabilidad cardíaca y muerte súbita¹⁶³.
- **Malformación de Chiari:** El descenso de las amígdalas cerebelosas puede generar compresión en el área perimedular y bulbar. El cuadro clínico desarrollado va a depender del grado de descenso y la anatomía de la charnela occípito-cervical.

El distress respiratorio y la apnea pueden causar el fallecimiento en niños con malformación de Chiari, sobre todo en los tipos mayores al

tipo 1. Estos cuadros también pueden desarrollarse tras la cirugía descompresiva. Un 68% de los niños con malformación de Chiari que presentan insuficiencia respiratoria y déficits de pares craneales bajos muestran hemorragias o necrosis del tegmento troncoencefálico en la autopsia³.

En adultos, el Chiari y otras anomalías de la unión occípito-cervical como la impresión basilar, pueden producir episodios de apnea obstructiva, central o mixtos con arousals frecuentes, así como cefaleas, *flushing* facial y aumentos de PA súbitos seguidos de hipotensión severa¹⁶⁴. Los mecanismos fisiopatológicos descritos en la literatura son el descenso en el aporte vascular del bulbo y la pérdida de la función quimiorreceptora periférica por compresión del IX y X par. Menos frecuentemente, la compresión de las aferencias ascendentes y descendentes de las vías ventrolaterales producidas por el Syrx o el Chiari tipo I pueden producir apnea del sueño¹⁶⁵.

Se ha descrito que la descompresión quirúrgica puede producir una marcada mejoría de la apnea y de las fluctuaciones de la PA³.

- **Compresión vascular:** Esta puede ser producida por aneurismas, malformaciones arterio-venosas, “*loops*” anatómicos de arterias o venas, etc... Se detallará en mayor profundidad en la discusión.

1.5.3 Cirugía sobre el tronco del encéfalo

En la actualidad existen grandes avances en el campo de la neurocirugía para la cirugía sobre el TE. Hoy en día, muchas lesiones consideradas inoperables en el pasado se pueden abordar sin generar una morbimortalidad inasumible. El desarrollo de instrumentos quirúrgicos de nueva generación, los avances en las técnicas de imagen con RMN craneal de alta resolución y tractografía, la monitorización neurofisiológica de vías motoras y sensitivas, etc..., han

contribuido a realizar resecciones quirúrgicas que hace 25 años era inconcebible.

Las lesiones troncoencefálicas que se han abordado con más frecuencia desde hace décadas han sido los cavernomas debido a su naturaleza no invasiva, a la generación de planos de abordaje debido a los episodios hemorrágicos y, en ocasiones, a la necesidad emergente de tratamiento quirúrgico por la pobre situación vital de algunos pacientes. Y como ya se ha comentado con anterioridad, en las últimas dos décadas, han comenzado a aparecer publicaciones en la literatura científica donde se exponen resultados positivos de resección parciales o completas de tumores gliales del TE.

Abordaje quirúrgico

La cirugía de lesiones intrínsecas del TE, la cual puede generar importante morbilidad y mortalidad, requiere un entendimiento de la arquitectura del tronco y las relaciones anatómicas entre zonas seguras de abordaje y las estructuras elocuentes. El conocimiento profundo de la anatomía externa e interna de las fibras y núcleos es necesario para optimizar los abordajes quirúrgicos¹⁶⁶.

La selección del abordaje es dependiente de la localización de la lesión y de la experiencia del neurocirujano. El abordaje debe ser elegido según un solo objetivo: la minimización del daño a las estructuras elocuentes del TE. El abordaje más seguro suele ser el más corto y directo desde la superficie. Las lesiones que afloran a la superficie muestran el plano de abordaje y facilitan la toma de decisiones¹⁶⁷.

Para las lesiones profundas del tronco del encéfalo, la literatura ha descrito varias zonas seguras de abordaje. Estas zonas representan pequeñas regiones troncoencefálicas en las cuales se puede incidir en el parénquima con relativa impunidad y suelen corresponder a áreas donde las estructuras neurales críticas están dispersas y no existen arterias perforantes. La monitorización neurofisiológica intraoperatoria provee una importante ayuda a localizar las áreas elocuentes que hay que evitar. Se debe tener en cuenta que

la anatomía en los tumores de TE puede estar distorsionada y provocar enormes dificultades para localizar los puntos clave o estructuras anatómicas guía de estos abordajes. A la hora de la planificación quirúrgica se ha recomendado el “*2-point method*” para hallar el trayecto más corto a la lesión. Se señala el punto en el centro de la lesión y otro punto en la superficie pial más cercana o en el lugar más seguro de entrada. Conectando esos dos puntos y extendiéndolo a la superficie craneal se puede elegir la craneotomía más adecuada¹⁶⁸.

La craniectomía suboccipital y abordaje transventricular, con o sin variación telovelar, es el abordaje más frecuentemente usado para las lesiones intrínsecas y los tumores de IV ventrículo.

A continuación se mencionan los abordajes “seguros” hacia las lesiones intrínsecas del TE.

Lugares seguros de entrada al tronco del encéfalo (“*safe entry zones*”)^{145,169} (Figura 26)

- **Mesencéfalo**
 - Ventral
 - *Surco mesencefálico lateral*
 - Dorsal
 - *Abordaje supracolicular*
 - *Abordaje infracolicular*
 - *Zona perioculomotora*

- **Protuberancia**
 - Ventral
 - *Zona peritrigeminal*

- Dorsal
 - *Abordaje suprafacial*
 - *Abordaje infrafacial*
 - *Abordaje por el surco medial*
- **Bulbo raquídeo:** El abordaje al bulbo puede considerarse más peligroso que el resto regiones troncoencefálicas debido a la alta densidad de fibras y estructuras neurales que contienen en un volumen escaso.
 - Ventral
 - *El surco preolivar*
 - *El surco posolivar*
 - Dorsal
 - *Abordaje medular dorsal:* Tres zonas seguras medulares se han propuesto, ninguna bulbar.

□

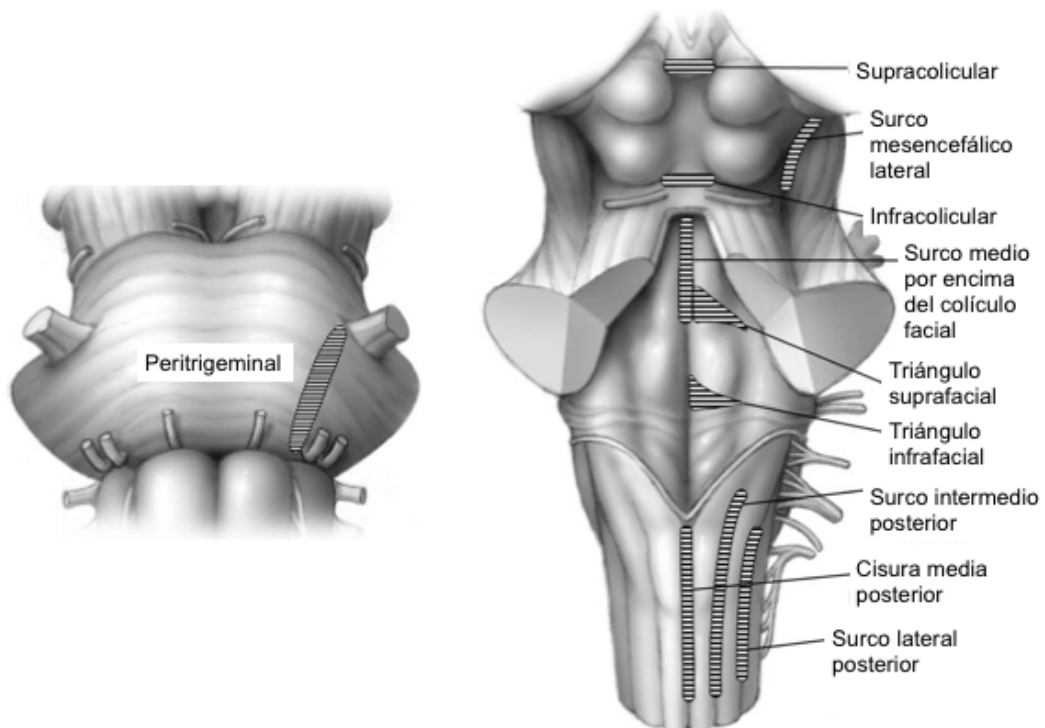


Figura 26: “Safe entry zones” para el abordaje al TE. Ilustración obtenida y modificado de Giliberto et al.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

Las lesiones ocupantes de espacio que afectan al tronco del encéfalo constituyen una patología de muy baja prevalencia desde el punto de vista médico general, pero son entidades frecuentes en el mundo neuroquirúrgico que requieren un estudio profundo y un manejo muy específico y minucioso.

Las secuelas motoras, sensitivas y vitales generadas por estas lesiones o por su tratamiento quirúrgico son conocidas y todas las medidas tomadas en el manejo quirúrgico están dirigidas específicamente a disminuirlas. Las secuelas relacionadas con la disfunción del Sistema Nervioso Autónomo son desconocidas en el ámbito neuroquirúrgico y poco evaluadas en el mundo médico general. A su vez, los protocolos de actuación de prevención y tratamiento médico-quirúrgico son inexistentes.

Se ha llevado a cabo la presente Tesis Doctoral para estudiar y aportar nuevos conocimientos sobre la patología del Sistema Nervioso Autónomo asociada a las lesiones troncoencefálicas de ámbito neuroquirúrgico. La intención de este trabajo es poner nombre y número a las diferentes alteraciones autonómicas que presentan estos pacientes.

La inclusión de los estudios del Sistema Nervioso Autónomo en los protocolos diagnósticos y quirúrgicos puede ser de vital importancia para prevenir dichas secuelas, las cuales pueden limitar la esperanza y la calidad de vida de estos pacientes de forma significativa.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis de trabajo

Las lesiones que afectan el tronco del encéfalo, tumorales, vasculares o secundarias a una cirugía, pueden generar disfunciones del Sistema Nervioso Autónomo.

3.2 Objetivo

Objetivo general

Estudiar la función autonómica en pacientes con lesiones ocupantes de espacio que afectan al tronco del encéfalo o que han sido intervenidos de dichas lesiones.

Objetivos específicos

- Comparar los resultados obtenidos en los tests autonómicos de la población estudiada con los parámetros de la población normal.
- Identificar las variables epidemiológicas, clínicas, radiológicas, quirúrgicas, histológicas y anatómicas que influyen en los resultados de los tests autonómicos.
- Discutir la necesidad de inclusión del estudio de Sistema Nervioso Autónomo en los protocolos de diagnóstico y tratamiento de las lesiones troncoencefálicas de ámbito neuroquirúrgico.

3.3 Limitaciones del estudio

Las limitaciones del estudio son las correspondientes a un estudio prospectivo, con recogida de algunas variables de forma retrospectiva, así como a las de una población heterogénea y de pequeño tamaño.



MATERIALES Y MÉTODOS

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

4.1.1 Tipo de estudio

Estudio prospectivo y retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico, sobre una serie de pacientes con lesiones que afectan al tronco del encéfalo a los que se les ha realizado un estudio del Sistema Nervioso Autónomo.

Estudio prospectivo

Se han recogido 18 pacientes de forma prospectiva. El diagnóstico de la lesión troncoencefálica se realizó tras el inicio de la investigación, es decir, entre Diciembre de 2012 y Mayo de 2016. Todas las variables se recogieron prospectivamente.

Estudio retrospectivo

Han sido recolectados 25 pacientes mediante revisión de historias clínicas de forma retrospectiva. El diagnóstico de lesión troncoencefálica se realizó previamente al inicio del estudio, antes de 2012, siendo el periodo de diagnóstico de Abril de 2003 a Noviembre de 2011. Las variables pre-estudio autonómico han sido obtenidas retrospectivamente, excepto las clínicas autonómicas y las de los tests autonómicos que se han obtenido de forma prospectiva.

4.1.2 Población, periodo y otros datos

El material está constituido por una serie consecutiva de 43 pacientes con lesiones que afectan al tronco del encéfalo, intervenidas quirúrgicamente o no, diagnosticados en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Regional Universitario de Málaga entre 2003 y 2015, a los que se le ha realizado un

estudio de la función autonómica. El estudio de la función autonómica se ha llevado a cabo en la Unidad de Neurofisiología del Sistema nervioso autónomo del Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES) de la Universidad de Málaga entre los años 2012 y 2016.

Los tests autonómicos y su correspondiente análisis han sido realizados por un especialista en Sistema Nervioso Autónoma (Dr. S. Dawid-Milner), quien ha emitido un juicio clínico y realizado una gradación de la gravedad de la disfunción, si esta existía.

4.1.3 Criterios de inclusión y exclusión

Los **criterios de inclusión** fueron los siguientes:

- Pacientes con edad y funciones neuro-cognitivas adecuadas para la colaboración durante el estudio del SNA.
- Diagnosticados con RMN craneal con y sin contraste de lesiones ocupantes de espacio que distorsionan al TE *.

Los **criterios de exclusión** fueron los siguientes:

- Pacientes con edad y funciones neuro-cognitivas que no permiten la colaboración en el estudio del SNA.
- Lesiones ocupantes de espacio intracraneales que no contactan o distorsionan la anatomía del TE.

* El estudio del SNA se ha realizado en un grupo de pacientes previamente a la cirugía de la lesión y en otro grupo posteriormente a la cirugía. Hay pacientes que en el momento del estudio no presentan ninguna lesión ocupante de espacio intracraneal, pero fueron intervenidos en el pasado de la misma. En estos pacientes se observa en RMN una distorsión post-quirúrgica del TE.

4.1.4 Variables registradas

Se han recogido y analizado 59 variables que se distribuyen de la siguiente manera:

- 25 variables pre-estudio autonómico
 - o 5 epidemiológicas
 - o 9 clínicas autonómicas
 - o 4 de tratamiento
 - o 2 histológicas
 - o 4 radiológicas
 - o 1 anatómicas

- 34 variables del estudio autonómico
 - o 31 de los tests autonómicos
 - o 3 de resultado del estudio autonómico

A) Variables epidemiológicas

Edad

Variable cuantitativa. La edad recogida ha sido la del momento de realización del estudio del SNA.

Se han distinguido dos grupos de edad para realizar el análisis comparativo entre:

- edad pediátrica: menores de 15 años
- edad adulta: mayor o igual a 15 años

Y se han separado en 3 grupos de edad para comparar entre:

- Menores de 30 años
- Entre 30 y 50 años
- Mayores de 50 años

Sexo (Hombre/Mujer)

Dicotómica cualitativa. Se ha utilizado para el análisis descriptivo de la muestra.

Índice de masa corporal (IMC)

Variable cuantitativa. Se ha calculado el IMC dividiendo el peso del paciente en kilogramos entre la altura al cuadrado en metros cuadrados.

Se ha dividido para el análisis descriptivo en: Normal (<25), sobrepesos (25-30) y obesidad (> o igual a 30)

Hipertensión arterial (HTA) (Si/No)

Se ha incluido la existencia en la historia clínica del paciente del antecedente de HTA para evaluar la incidencia de esta enfermedad en la población a estudio. Es una variable epidemiológica que se debe resaltar ya que estamos estudiando trastornos en la regulación de la PA y puede influir en los análisis.

Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (Uno/Dos/Más de dos)

Al igual que con la HTA se han recogido los siguientes FRCV según si aparecen registrados en su historia clínica o no: diabetes mellitus, tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad e hipertensión arterial. Y se han estratificado según el número de factores existentes en cada paciente en: uno, dos y dos o más factores.

B) Variables clínicas autonómicas

Son variables cualitativas y dicotómicas.

Semiología autonómica (Si/No)

Esta variable se ha obtenido de la anamnesis llevada a cabo a todos los pacientes en el día de la realización de los tests autonómicos.

Divide a los pacientes en 2 grupos: Si/No refieren síntomas o signos autonómicos.

Síntomas ortostáticos (Si/No)

Diferencia a los pacientes con semiología autonómica según si presentan síntomas relacionados con el ortostatismo o no. Los que presentan síntomas se han dividido en muy frecuentes, frecuentes y mínimos.

Síntomas vasomotores (Si/No)

Divide a la población con semiología autonómica en si presentan síntomas vasomotores como: sudoración excesiva, enrojecimiento de la piel o *flusing* facial, intolerancia al calor, piel fría y cambios de coloración anormal de la piel.

Síntomas secretores (Si/No)

Según si refieren síntomas secretores como ojos secos, boca seca y/o salivación excesiva.

Síntomas digestivos (Si/No)

Consisten en saciedad precoz, taquicardias postprandiales, dolor crónico en la digestión y diarreas crónicas sin diagnóstico de patología digestiva.

Síntomas urinarios (Si/No)

Si los pacientes refieren urgencia urinaria, vaciamiento vesical incompleto, pérdidas de orina, etc...

Síntomas sexuales (Si/No)

Pérdida de libido e/o impotencia sexual.

Síntomas del sueño (Si/No)

Ronquidos, insomnio y/o apnea del sueño.

Visión/Pupilas (Si/No)

Asimetría pupilar, fotofobia, diplopía y/o visión borrosa.

C) Variables de tratamiento

Cirugía en el momento del estudio autonómico (Si/No)

Tipo de cirugía (Resección total/resección parcial)

En esta variable se distingue si en la RMN de los pacientes operados se objetiva una resección total o parcial.

Radioterapia (Si/No)

Si los pacientes habían recibido radioterapia previamente al estudio autonómico.

Hidrocefalia (Si/No)

Si los pacientes presentaban hidrocefalia en el momento del estudio. También se distinguen si la hidrocefalia estaba tratado o no.

D) Variables histológicas

Histología

Variable cualitativa. Se ha registrado el diagnóstico histológico tumoral de los pacientes.

Malignidad (Si/No)

Si en el análisis de la anatomía patológica se cumplían criterios de malignidad tumoral

E) Variables radiológicas

Las variables radiológicas examinadas por el autor en RMN craneal con y sin contraste son las siguientes:

Tipo de tumor (Extrínseco/Intrínseco)

Se han distinguido los tumores intrínsecos de los extrínsecos.

Suelo del IV ventrículo (Si/No)

Si el tumor contacta, comprime o invade el suelo del IV ventrículo.

Región troncoencefálica afectada (Mesencéfalo/Protuberancia/Bulbo)

Según la afectación de: mesencéfalo, protuberancia y/o bulbo raquídeo. Se han distinguido 3 variables dicotómicas: Mesencéfalo (Si/No), Protuberancia (Si/No), Bulbo raquídeo (Si/No). Si la lesión afectaba a dos o más regiones se han contabilizado cada variable como “Sí” por separado.

Para diferenciar cada región se han utilizado las siguientes referencias anatómicas en el plano sagital de la RMN: el surco bulbo-protuberancial y el mesencefálico-protuberancial.

Volumen tumoral

Variable cuantitativa. Se ha calculado el volumen tumoral, considerando las lesiones tumorales como un elipsoide, multiplicando los diámetros máximos de la lesión (antero-posterior x latero-lateral x cráneo-caudal) y dividiéndolo por 2. El resultado se ha recogido en centímetros cúbicos (cc).

F) Variables anatómicas

Núcleo autonómico posiblemente afectado

Tras un análisis de las imágenes de RMN se han identificado los núcleos posiblemente afectados por cada lesión en cada paciente en un atlas anatómico²⁹ (Figura 27).

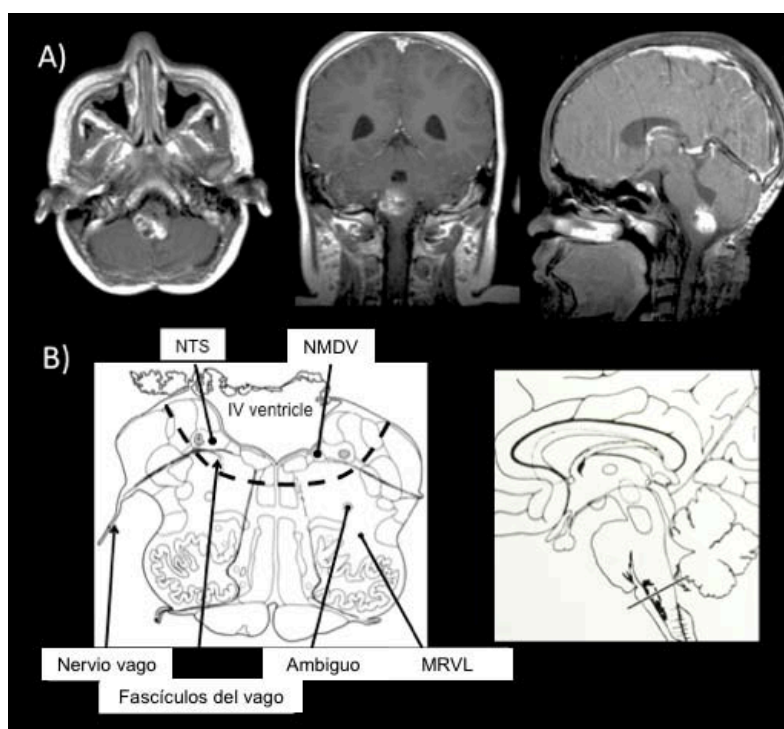


Figura 27: Ejemplo del análisis de localización anatómica de la afectación del TE y de núcleos probablemente afectados.

Se han recogido 7 subvariables cualitativas dicotómicas que corresponden a si existe afectación del núcleo autonómico (Si/No): núcleo del tracto solitario, Ambiguo, médula rostral ventrolateral, médula caudal ventrolateral, núcleo motor dorsal del vago, el parabraquial y sustancia gris periacueductal.

G) Estudio del SNA

Los tests autonómicos han generado 31 variables cuantitativas y 3 cualitativas.

A) Tests autonómicos

Estudio control

- Presión arterial sistólica (PAS) control (mmHg)
- Presión arterial diastólica (PAD) control (mmHg)
- Presión arterial media (PAM) control (mmHg)
- FC control (lpm)

Ortostatismo activo

- Variación de PAS a los 2 y 5 minutos (mmHg)
- Variación de PAD a los 2 y 5 minutos (mmHg)
- Variación de FC a los 2 y 5 minutos (lpm)
- Tiempo de recuperación de la PAS

Tilt test

- Variación de PAS a los 2 y 5 minutos (mmHg)
- Variación de PAD a los 2 y 5 minutos (mmHg)
- Variación de FC a los 2 y 5 minutos (lpm)

Maniobra de Valsalva

- Máxima caída de PAM durante la fase II temprana (mmHg)
- Valor máximo de PAM durante la recuperación de la fase II tardía (mmHg)
- Valor máximo de PAM durante el sobretiro de la fase IV (mmHg)
- Máxima caída de presión de pulso (PP).
- Tiempo de recuperación de la PAS (segundos)

Contracción isométrica

- Variación de PAS (mmHg)
- Variación de PAD (mmHg)
- Variación de FC (lpm)

Sensibilidad barorreceptora

- Sensibilidad barorreceptora arterial (SbA)
- Sensibilidad barorreceptora venosa (SbV)
- Sensibilidad barorreceptora global (SbG)

Tests parasimpáticos

- Respuesta de la FC a la respiración profunda
- Índice 30:15
- Maniobra de Valsalva: Índice VR (lpm)

B) Variables de resultado del estudio autonómico**Juicio clínico (Normal/No normal)**

Según el análisis de las variables cuantitativas y su comparación con las curvas de la población normal, el especialista en SNA ha emitido un juicio

clínico que se representa en una variable dicotómica: estudio normal y estudio no normal.

Diagnóstico

Esta variable la conforman los diagnósticos que se han emitido tras el análisis de los resultados del estudio del SNA en cada paciente. Cada variable cualitativa de diagnóstico es dicotómica (Si/No): Estudio normal, hipertensión arterial basal, hipotensión arterial basal, hiperactividad simpática, hipotensión ortostática, inestabilidad autonómica, hiperactividad parasimpática, taquicardia postural ortostática, lentificación de las respuestas autonómicas e hiperhidrosis.

Gravedad

Como se ha explicado con anterioridad (Ver “Estudio autonómico- Graduación de daño autonómico”) se ha utilizado la escala Composite Autonomic Severity Score (CASS)^{128,132}.

Para el cálculo de la gravedad se han recogido 3 subvariables cuantitativas: 1) Cardiovagal 2) Adrenérgica y 3) Total. A diferencia del estudio de Low et al.¹³². no se han realizado estudios sudomotores por lo que se ha calculado y analizado el total sobre 7 puntos y no 10 como ofrece el artículo y su clasificación¹³².

4.2 Análisis estadístico

La recogida de datos se realizó en el programa Microsoft Excel:Mac 2011 (Microsoft Inc, Redmond, WA, USA). Para el estudio analítico de los resultados, en colaboración con el Departamento de Medicina Preventiva y Estadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, se empleó el programa estadístico SPSS Statistics 15.0 para Macintosh (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

Se han realizado dos tipos de análisis estadístico, uno descriptivo y otro inferencial:

- **Descriptivo:** Se han incluido las tablas de frecuencia (n y porcentaje) para variables cualitativas y los estadísticos de centralización y dispersión (media y desviación estándar) para las variables cuantitativas.

- **Inferencial:** Para el estudio de posibles relaciones entre las variables.
 - o Variables cuantitativas: estudio mediante el test *t de Student* para comparación de medias (con sus respectivas DE) de las variables de los tests autonómicos.
 - o Variables cualitativas: estudio mediante tablas de contingencia (con sus respectivas frecuencias) y test de independencia χ^2 de *Pearson*.

RESULTADOS



5. RESULTADOS

5.1 Análisis descriptivo

5.1.1 Datos demográficos y clínicos

Tabla 2

DATOS DEMOGRÁFICOS (n=43)				
	Media		n	%
Edad	35,84 años	<35 años	20	46,5
		>35 años	23	53,5
		Pediátrica	6	14%
Sexo		Mujeres	24	55,8
		Hombres	19	44,2
Altura	166,23			
Peso	69,79			
IMC	25,2	Normal (<25)	21	48,8
		Sobrepeso (25-30)	14	32,6
		Obesidad(>30)	8	18,6
FRCV		HTA	7	16,3
		No FRCV	26	60,5
		>1 FRCV	4	9,3

Edad

La edad media de la población es 35,84 años (DE=16,91, min-máx=8-75). 6 pacientes son pediátricos (14, 14, 14, 11, 8, 8), con una edad media de 11,5 años.

Un 46,5% son menores de 35 años y un 53,5% de mayores.

Sexo

Existe un predominio de las mujeres con un 55,8% (24) frente a un 44,2% de hombres (19).

IMC

El IMC medio es 25,2 (altura media:166,23 cms, peso medio 69,79 kgs). Según este índice, un 18,6% de los pacientes (8 pacientes) son obesos, mientras que un 81,4% (35) no lo son. El 32,6 % tienen sobrepeso y el 48,8 % presentan un IMC normal.

Factores de riesgo cardiovascular

En cuanto a los FRCV la mayoría, 36 pacientes (83,7%), no son hipertensos, mientras que 7 (16,3 %), si presentan como antecedente personal HTA. Un 60,5 % (26) no presentan FRCV, un 30,2 % (13) tiene 1 FRCV y un 9,3 % (4) presentan más de 1 FRCV.

Semiología autonómica

Se ha realizado a cada paciente una anamnesis dirigida a identificar síntomas relacionados con un trastorno de la función del SNA. Esta anamnesis se ha llevado a cabo previamente a la realización del estudio autonómico, en el mismo día del estudio. Se han extraído los siguientes datos:

Tabla 3

SEMILOGÍA AUTONÓMICA (n=43)		
Pacientes	n	%
Con clínica	31	72,1
Sin clínica	12	27,9
Síntomas (n=31)		
Ortostatismo	18	58,1
	Muy frecuentes	4
	Frecuentes	10
	Mínimos	4
Vasomotores	13	41,9
Secretores	18	58,1
Digestivos	6	19,4
Urinarios	5	16,1
Sexuales	2	6,5
Sueño	17	54,8
Visuales	12	38,7

El 72,1% de los pacientes (31) han asegurado presentar síntomas que se pueden relacionar con un trastorno del SNA. Un 27,9% no refieren sintomatología alguna.

De estos 31 pacientes, un 58,1% refieren síntomas relacionados con el ortostatismo, síntomas vasomotores un 41,9%, síntomas secretores un 58,6%, digestivos 19,4%, urinarios 16,1%, sexuales 6,5%, relacionados con el sueño un 54,8% y visuales un 38,7%.

De los pacientes con síntomas relacionados con ortostatismo (18), 4 refieren que son muy frecuentes, 10 frecuentes y 4 mínimos. Los síntomas asociados son muy heterogéneos, entre los que predominan las palpitaciones, cefalea, náuseas, vértigos, palidez e inestabilidad de la marcha. No existe un desencadenante predominante ya que 4 pacientes refieren presentarlos con el comienzo del día, 4 con el ortostatismo prolongado, 2 al mover la cabeza, 2 con el ejercicio y 2 postprandiales.

Los síntomas vasomotores también son muy diversos en los que cabe destacar la intolerancia al calor (3 pacientes), sudoración excesiva (6) y piel fría en manos y pies (2).

Los síntomas secretores predominantes son: boca seca con 11, ojos secos con 10, salivación excesiva con 6.

Los síntomas digestivos son infrecuentes, referidos por 7 pacientes. Cabe destacar a un paciente con diarrea tras crisis de vértigo, otro con dolor abdominal durante la digestión, otro con saciedad precoz y una taquicardia postprandial.

Sólo 2 pacientes presentan síntomas sexuales consistentes en pérdida de lubricación vaginal y problemas en la erección.

Además, 5 pacientes refiere afectación del sistema urinario, de los que destacamos 2 hombres jóvenes, uno con incontinencia y vaciamiento

incompleto, y el otro con pérdidas de orina tras la micción. Estos pacientes no presentaban patología intrínseca del sistema urinario según su historial clínico.

La sintomatología relacionada con el sueño es frecuente, seguramente sobreestimada al poder ser causada por otras patologías. 18 pacientes refieren ronquidos, la mayoría llamativos, durante el sueño. Con menos frecuencia, 5 refieren apneas.

Finalmente de los problemas visuales predominan la visión borrosa en 8, la diplopía en 6 y la fotofobia en 8.

Datos del tratamiento

Tabla 4

DATOS DE TRATAMIENTO (n=43)		
Tratamiento	n	%
No operados	27	62,8
Operados	16	37,2
Resección total	13	30,2
Resección parcial	3	7
Biopsias	0	0
Radioterapia	5	11,6
Hidrocefalia	10	23,2
Tratada	8	18,6
No tratada	2	4,6

Como se observa en la tabla 4, 27 de los 43 pacientes (62,8%) no habían sido intervenidos quirúrgicamente en el momento del estudio autonómico, mientras que, 16 (37,2%) sí habían sido intervenidos.

Tipo de cirugía

El 30,2 % de la población total ha sido diagnosticada en RMN postquirúrgica de resección total, un 81,3% de los intervenidos. Un 7 % (3 pacientes) como resección parcial, lo que representa un 18,7% de los intervenidos. No ha sido recogida ninguna biopsia de la lesión.

Solamente 5 pacientes habían recibido radioterapia fraccionada en el área de la lesión previamente al estudio.

Por otra parte, 10 pacientes (23,3%) habían sido diagnosticados de hidrocefalia en algún momento de la historia natural de la enfermedad. En 8 ya estaba tratada mediante una derivación licuoral y 2 presentaban hidrocefalia crónica y fueron tratados posteriormente al estudio.

Ningún paciente presentaba semiología de hipertensión intracraneal en el momento del estudio.

Datos histológicos

Tabla 5

DATOS HISTOLÓGICOS (n=43)		
	n	%
No histología	5	11,6
Cavernoma	9	20,9
Glioma	8	18,6
Ependimoma	5	11,6
Quiste epidermoide	3	7
Neurinoma	2	4,7
Papiloma	2	4,7
Condrosarcoma	1	2,3
Adenoma	1	2,3
Meduloblastoma	1	2,3
Meningioma	1	2,3
Quiste aracnoideo	1	2,3
Melanocitoma	1	2,3
Siringobulbia	1	2,3
Cordoma	1	2,3
Linfoma	1	2,3
Naturaleza (n=38)		
Benignas	32	84,2
Malignas	6	15,8

Las lesiones predominantes de la muestra han sido los cavernomas con 9 (20, 9%). En segundo lugar aparecen los gliomas con 8 (18,6%), seguido de los tumores sin histología (no intervenidos o imposible de biopsiar) y los ependimomas, ambos con 5 pacientes, un 11,6%.

Se han filiado 6 lesiones como malignas: 2 gliomas anaplásicos, 1 endimoma anaplásico, 1 meduloblastoma, 1 condrosarcoma y 1 linfoma infiltrante y con progresión rápida y agresiva.

Datos radiológicos

Tabla 6

DATOS RADIOLÓGICOS (n=43)			
		n	%
Extrínsecas		22	51,2
Intrínsecas		21	48,8
IV ventrículo		12	27,9
Región del TE	Mesencéfalo	14	32,6
	Protuberancia	26	60,5
	Bulbo	29	67,5

La mitad de las lesiones analizadas son intrínsecas (21, 48,8%) y la otra mitad extrínsecas (22, 51,2%).

Se ha considerado que 12 lesiones (27,9 %) afectaban al suelo del IV ventrículo.

La región del TE afectada con más frecuencia es el bulbo raquídeo con un 67,4% de los casos, seguida de la protuberancia con un 60,5% y del mesencéfalo con un 32,6%.

Volumen tumoral

El volumen tumoral medio es de 23,44 cc (Max: 95,29, Min: 0,79 y DE=22,79). Para hacerse una idea de la lesión promedio, se muestra a continuación una lesión con un volumen similar a la media (20,83 cc).



Figura 28: Paciente con lesión mesencefálica. Ejemplo de volumen promedio de la población analizada.

Esto demuestra que el tamaño medio de la muestra se puede considerar radiológicamente grande.

5.1.2 Datos del estudio autonómico

Tabla 7

DATOS CUALITATIVOS TESTS AUTONÓMICOS (n=42)			
		Pac.	%
Juicio Clínico	No normales	39	92,9
	Normales	3	7,1
	Pediátrica (n=6) Anormales	6	100
Diagnóstico	Inestabilidad autonómica	24	57,1
	Hiperactividad simpática	15	35,7
	Hipotensión ortostática	13	31
	Hiperreactividad simpática	7	16,7
	HTA basal	7	16,7
	Hipotensión basal	7	16,7
	POTs	5	11,6
	Alt. sensibilidad barorreceptora	4	9,5
	Lentificación de las respuestas	4	9,5
	Hiperactividad parasimpática	3	7,1
	Hipoactividad vagal	2	4,8
	Hiperreactividad parasimpática	1	2,4
	Hiperhidrosis	1	2,4
Núcleo	NTS	23	54,8
	NMDV	23	54,8
	MRVL	12	28,6
	MCVL	11	26,2
	Ambiguo	19	45,2
	Parabraquial	15	35,7
	SGP	14	33,3

De los 43 pacientes estudiados se ha descartado y retirado del análisis 1 por falta de colaboración durante los tests, con la consiguiente falta de datos fiables. Por lo que, el número de pacientes final de los tests autonómicos es 42 salvo en el estudio control que es 43 ya que el paciente sí colaboró en la recogida de datos del estudio control.

Como dato más destacable y, seguramente, el más importante de esta tesis doctoral es que, según el juicio clínico emitido por el especialista en SNA, 39 pacientes presentan un estudio autonómico “No normal”, lo que supone un 92,9 % de los pacientes. Sólo 3 pacientes, un 7,1 %, presentan estudios absolutamente normales.

Como otro dato muy reseñable es que en el 100% de los pacientes pediátricos se han obtenido estudios “No normales”.

El diagnóstico más común emitido es inestabilidad autonómica, en 24 pacientes (57,1%). En segundo y tercer lugar se sitúan la hiperactividad simpática con 15 (35,7%) y la hipotensión ortostática con 13 (31%). El resto de los diagnósticos recogidos son los siguientes: hiperreactividad simpática, HTA basal, hipotensión basal, POTs, alteración de la sensibilidad barorreceptora, lentificación de respuestas, hiperactividad parasimpática, hipoactividad vagal, hiperreactividad parasimpática e hiperhidrosis.

Los núcleos considerados más frecuentemente afectados son el NTS y NMDV considerados en un 54,8% de los casos (23 pacientes). En tercera posición se encuentra el Ambiguo con un 45,2% (19 pacientes), seguido del parabraquial, la MRVL, MCVL y, por último, la SGP.

Gravedad**Tabla 8**

GRAVEDAD (CASS) (n=42)	
	Media
Gravedad cardiovagal	1,43
Gravedad adrenérgica	1,05
Gravedad total	2,48

La media de la gravedad cardiovagal es de 1,43 puntos y la adrenérgica de 1,05 puntos. Eso supone que la población presenta una media de más de un parámetro afectado en ambos componentes. La media de la gravedad total es de 2,48, lo que supone más de 2 parámetros afectados de media por paciente.

5.2 Análisis inferencial

Procedemos a la descripción del análisis inferencial que compara los datos cuantitativos de los tests autonómicos de la población estudiada con los datos de la población normal referencia facilitados por los siguientes autores:

Tabla 9

POBLACIONES REFERENCIA		
Publicación	n	Tests
Mathias et al. ¹³¹	220	OA CI TT Tests parasimpáticos
Huang et al. ¹⁷⁰	175	SB
Novak et al. ¹²⁸	No se dispone	MV

Para los datos del estudio control se han tomado como referencia los parámetros normales de PA y FC aprobados por la American Heart Association (AHA).

En el análisis inferencial de las variables cuantitativas (T de Student) se han encontrado numerosas evidencias estadísticamente significativas, mientras que en el análisis de las variables cualitativas mediante tablas de contingencia y test de independencia χ^2 de Pearson no ha arrojado ninguna evidencia o correlación estadísticamente significativa.

5.2.1 Población total Vs. población normal referencia

Se ha realizado un análisis comparativo de las medias y DE de cada parámetro medido en la población total (sin subdivisión en grupos) con la población referencia.

Estudio control

Tabla 10

	Población estudio Media \pm DE (Min-max)	Población referencia Media \pm DE (Min-max)	Signific. estadist.
Estudio Control(n=43)			
PAS (100-140 mmHg)	119,5 \pm 18 (93-165)	-	-
PAD (60-90 mmHg)	73,2 \pm 10 (57-95)	-	-
PAM (80-95 mmHg)	92,4 \pm 13 (74-120)	-	-
FC (60-90 lpm)	77,2 \pm 16 (52-124)	-	-

Ofrece datos de PA y FC dentro de la normalidad. Si se observan los valores máximos de la muestra, existen pacientes estudiados con PAS de 165 y 93 mmHg y , PAD 95 y 57 mmHg, PAM de 120 mmHg y FC de 124 y 52 lpm. Esto indica que hay pacientes con datos claramente patológicos por encima y por debajo de la normalidad, pero las medias atenúan las diferencias y normalizan los datos.

Ortostatismo activo

Tabla 11

	Población estudio Media \pm DE (Min-max)	Población referencia Media \pm DE (Min-max)	Signific. estadist.
Ortostatismo activo (n=41)			
PAS 2 min	3,3 \pm 10 (-16- 28)	2 \pm 3 (-7 - 10)	NS
PAD 2 min	4 \pm 5 (-12- 15)	5 \pm 2 (-1 - 12)	NS
FC 2 min	9,2 \pm 7 (-2- 26)	10 \pm 2 (4 - 21)	NS
PAS 5 min	2,7 \pm 9 (-20- 30)	2 \pm 2 (-5 - 8)	NS
PAD 5 min	3,6 \pm 6 (-15- 15)	5 \pm 2 (-2 - 10)	NS
FC 5 min	11,5 \pm 8 (0- 33)	10 \pm 2 (4 - 20)	NS
T. recuperación OA (n=37)	7,3 \pm 3 (3,5-14,3)	4-5 seg	-
	3 No recuperan		
	2 No valorables		

No se observan datos a los 2 y 5 min que difieran de la población normal referencia. Existen pacientes con subidas de la PAS de hasta 28 mmHg y bajadas de hasta 16 mmHg. Los datos máximos y mínimos de todos los parámetros son llamativamente patológicos.

El único dato patológico del OA es el tiempo de recuperación (TR) de la PAS en el OA esta claramente elevado en la población estudiada con una media de 7,3 seg. Además 3 pacientes nunca recuperaron la PA basal y no han sido incluidos en la media. Sólo 1 paciente de los examinados presenta un tiempo de recuperación por debajo de 4 seg (3,5 seg).

Contracción isométrica

Tabla 12

	Población estudio Media \pm DE (Min-max)	Población referencia Media \pm DE (Min-max)	Signific. estadist.
Contracción isométrica (n=27)			
PAS	21,2 \pm 14 (2-53)	14 \pm 3 (9 - 30)	p<0,05
PAD	13,3 \pm 10 (3-49)	12 \pm 2 (5 - 17)	NS
FC	8,4 \pm 5 (-1-19)	7 \pm 2 (2 - 13)	NS

Existe un aumento exagerado de la PAS con respecto a la normalidad ($p < 0,05$). La población normal puede presentar como máximo un incremento de 17 mmHg de la PAS y la población estudiada presenta una media de 21,2 mmHg, con un máximo de 53 mmHg. El resto de parámetros no difiere significativamente de la normalidad.

Maniobra de Valsalva

Tabla 13

	Población estudio Media \pm DE (Min-max)	Población referencia	Signific. estadist.
Valsalva (n=34) (Datos referencia de Novak et al.)			
Máxima caída PAM fase II	13 \pm 9 (1-33)	>20mmHg	-
Máximo PAM recuperación	8,8 \pm 14 (-22-32)	>basal mmHg	-
Máximo PAM IV	18,5 \pm 12 (0-56)	>basal mmHg	-
Máxima caída PP (%) (n=31)	42,6 \pm 19 (8-77)	>50%basal	-
T. recuperación (n=34)	2,7 \pm 7 (0,1-39)	<4 seg	-

Existe una caída media de la PAM en la fase II menor de lo normal (12,9 mmHg), cuando la normalidad esta estimada en caídas mayores de 20 mmHg. La máxima caída de la presión de la PP es también menor de lo normal con una media de 42,6%, cuando la normalidad se sitúa en caídas mayores al 50%. El resto de parámetros se encuentran dentro de la normalidad.

Sensibilidad barorreceptora

Tabla 14

	Población estudio Media \pm DE (Min-max)	Población referencia Media \pm DE (Min-max)	Signific. estadist.
Sensibilidad barorreceptora (n=34) (Población referencia de Huang et al. n=175)			
Adrenérgica	38,3 \pm 7 (0,6-109,7)	62 \pm 23	$p < 0,01$
Vagal	8,5 \pm 15 (0,7-85,8)	5,6 \pm 2	NS
Global	197 \pm 194 (8-961)	302,7 \pm 127	$p < 0,01$

La población estudiada sufre una disminución de la sensibilidad barorreceptora adrenérgica significativa ($p < 0,01$), la cual es prácticamente la mitad de la normalidad (38,3 frente a 62). Lo mismo ocurre con la sensibilidad global

($p < 0,01$) en la que la población estudiada presenta una media de 197 y la población referencia de 302,7. La SB vagal está elevada pero no difiere significativamente.

Se puede concluir que existe una disminución de la SB global a expensas de la SB adrenérgica.

Tilt Test

Tabla 15

	Población estudio Media \pm DE (Min-max)	Población referencia Media \pm DE (Min-max)	Signific. estadist.
Tilt test (n=42)			
PAS 2 min	-3 \pm 10 (-36-14)	-3 \pm 3 (-12 - 9)	NS
PAD 2min	3,4 \pm 7 (-27-13)	3 \pm 2 (-4 - 11)	NS
FC 2 min	11,5 \pm 10 (-4-52)	5 \pm 3 (-7 - 14)	$p < 0,01$
PAS 5 min	-0,8 \pm 11 (-38-14)	0 \pm 3 (-11 - 11)	NS
PAD 5 min	3,6 \pm 8 (-27-13)	2 \pm 2 (-8 - 9)	NS
FC 5 min	12,7 \pm 10 (-2-54)	6 \pm 2 (-2 - 18)	$p < 0,01$

Se observa un significativo aumento de la FC a los 2 min y a los 5 min ($p < 0,01$). La FC de los pacientes estudiados se mantiene por encima del doble de la normalidad durante toda la prueba (11,5 lpm a los 2 min frente a 5 lpm de la referencia y 12,7 lpm a los 5 minutos frente a 6 lpm de la población referencia). La PA no arroja resultados diferentes a la normalidad.

Tests parasimpáticos

Tabla 16

	Población estudio Media \pm DE (Min-max)	Población referencia Media \pm DE (Min-max)	Signific. estadist.
Parasimpático			
Respiración profunda (n=41)	18,7 \pm 10 (4,8-46)	15 \pm 2 (8 - 24)	NS
30:15 (n=41)	1,17 \pm 0,14 (0,8-1,5)	1,1 \pm 0,07	NS
VR (n=37)	1,82 \pm 0,4 (1,2-2,8)	1,68 \pm 0,09	NS

Todos los tests muestran medias por encima de lo normal pero estas no difieren estadísticamente de la población referencia.

Tabla 17

ESTUDIO AUTONÓMICO			
POBLACIÓN TOTAL - POBLACIÓN REFERENCIA			
	Población estudio Media ± DE (Min-max)	Población referencia Media ± DE (Min-max)	Signific. estadist.
Estudio Control(n=43)			
PAS (100-140 mmHg)	119,5±18 (93-165)	-	-
PAD (60-90 mmHg)	73,2±10 (57-95)	-	-
PAM (80-95 mmHg)	92,4±13 (74-120)	-	-
FC (60-90 lpm)	77,2±16 (52-124)	-	-
Ortostatismo activo (n=41)			
PAS 2 min	3,3±10 (-16- 28)	2±3 (-7 - 10)	NS
PAD 2 min	4±5 (-12- 15)	5±2 (-1 - 12)	NS
FC 2 min	9,2± 7 (-2- 26)	10±2 (4 - 21)	NS
PAS 5 min	2,7±9 (-20- 30)	2±2 (-5 - 8)	NS
PAD 5 min	3,6± 6 (-15- 15)	5±2 (-2 - 10)	NS
FC 5 min	11,5±8 (0- 33)	10±2 (4 - 20)	NS
T. recuperación OA (n=37)	7,3±3 (3,5-14,3)	4-5 seg	-
	3 No recuperan		
	2 No valorables		
Contracción isométrica (n=27)			
PAS	21,2±14 (2-53)	14±3 (9 - 30)	p<0,05
PAD	13,3±10 (3-49)	12±2 (5 - 17)	NS
FC	8,4±5 (-1-19)	7±2 (2 - 13)	NS
Valsalva (n=34) (Datos referencia de Novak et al.)			
Máxima caída PAM fase II	13±9 (1-33)	>20mmHg	-
Máximo PAM recuperación	8,8±14 (-22-32)	>basal mmHg	-
Máximo PAM IV	18,5±12 (0-56)	>basal mmHg	-
Máxima caída PP (%) (n=31)	42,6±19 (8-77)	>50%basal	-
T. recuperación (n=34)	2,7±7 (0,1-39)	<4 seg	-
Sensibilidad barorreceptora (n=34) (Población referencia de Huang et al. n=175)			
Adrenérgica	38,3±7 (0,6-109,7)	62±23	p<0,01
Vagal	8,5±15 (0,7-85,8)	5,6±2	NS
Global	197±194 (8-961)	302,7±127	p<0,01
Tilt test (n=42)			
PAS 2 min	-3±10 (-36-14)	-3±3 (-12 - 9)	NS
PAD 2min	3,4±7 (-27-13)	3±2 (-4 - 11)	NS
FC 2 min	11,5±10 (-4-52)	5±3 (-7 - 14)	p<0,01
PAS 5 min	-0,8±11 (-38-14)	0±3 (-11 - 11)	NS
PAD 5 min	3,6±8 (-27-13)	2±2 (-8 - 9)	NS
FC 5 min	12,7±10 (-2-54)	6±2 (-2 - 18)	p<0,01
Parasimpático			
Respiración profunda (n=41)	18,7±10 (4,8-46)	15±2 (8 - 24)	NS
30:15 (n=41)	1,17±0,14 (0,8-1,5)	1,1 ±0,07	NS
VR (n=37)	1,82±0,4 (1,2-2,8)	1,68±0,09	NS

5.2.2 Grupos de tipo de respuesta a los tests

Como en el apartado anterior se han analizado tests autonómicos cuantitativos que pueden presentar datos patológicos tanto por encima de la normalidad como por debajo de la normalidad, al analizar las medias de la población no se están mostrando los posibles datos patológicos o diferentes a la normalidad de forma óptima. El análisis de las medias atenúa o enmascara las diferencias que pueden existir respecto a la normalidad, ya que habrá pacientes con respuestas de FC o PA significativamente aumentadas y otros con respuestas significativamente disminuidas. Por lo que podemos afirmar que, el análisis de las medias no representa la realidad del estudio, todo lo contrario, representa una atenuación o amortiguamiento de cualquier dato patológico hallado por encima o por debajo de la normalidad.

Para optimizar dicho análisis se ha dividido la población en tres grupos según el tipo de respuesta en cada test autonómico en:

- 1) grupo dentro de la normalidad.
- 2) grupo con respuesta significativamente incrementada (o por encima de la normalidad).
- 3) grupo con respuesta significativamente disminuida (o por debajo de la normalidad).

El punto de corte para cada grupo lo ha dado la media de la población referencia con su DE; por lo que si el dato de referencia es 15 ± 2 , los pacientes con más de 17 entrarán dentro del grupo de respuesta incrementada y los que presenten un número menor de 13 irán al grupo de respuesta disminuida. Esto quiere decir que, al estar por encima o debajo de la media \pm DE, cualquier paciente que entre en cualquiera de estos dos grupos ya son significativamente distintos a la media, por encima o por debajo.

Se describen a continuación tanto el análisis de las medias como el del porcentaje de pacientes en cada grupo.

NOTA: El grupo de pacientes “no normales” representa la suma de los pacientes con respuesta significativamente incrementada y significativamente disminuida. [“No normales”= (“respuesta incrementada” + “respuesta disminuida”)].

Descripción del análisis

Con este análisis hemos obtenido el que consideramos el segundo resultado más importante de esta tesis doctoral: se ha objetivado que en todas las pruebas y parámetros medidos predominan los pacientes “No normales”, con porcentajes por encima del 70% en la mayoría de los parámetros. Todas estas diferencias son significativas al compararlas con la población normal de referencia y el grupo “normal” del presente estudio.

Estudio control

Tabla 18

	Respuesta incrementada Media±DE (n, %)	Signif. estad.	Respuesta normal Media±DE (n, %)	Respuesta disminuida Media±DE (n, %)	Signif. estad.	Población referencia Media±DE (min a max)
Estudio Control(n=43)						
PAS (100-140 mmHg)	146,4 ±12 (8/18,6)	p<0,01	117,1 ±11 (29/67,4)	95,1±2 (6/14)	p<0,01	
PAD (60-90 mmHg)	87,2 ±5 (10/23,3)	p<0,01	70,1 ±6 (30/69,8)	58,3 ±1 (3/7)	p<0,01	
PAM (80-95 mmHg)	106 ±8 (16/37,2)	p<0,01	86,7 ±5 (21/48,8)	76 ±2 (6/14)	p<0,01	
FC (60-90 lpm)	106 ±11 (6/14)	p<0,01	74,2 ±9 (34/79)	54 ±2 (3/7)	p<0,01	

El grupo dentro de la normalidad es el mayoritario, con porcentajes mayores al 48,8% y con medias de 117,1 mmHg de PAS, 70,1 mmHg de PAD, 86,7 mmHg de PAM y 74,2 lpm respectivamente.

Ortostatismo activo

Tabla 19

Ortostatismo activo						
PAS 2 min (n=41)	12,5 ±7 (17/41,5)	p<0,01	2 ±2 (10/24,4)	-7,1 ±5 (14/34,1)	p<0,01	2±3 (-7 a 10)
PAD 2 min (n=41)	11,1 ±2 (9/22)	p<0,01	4,7 ±1 (18/43,9)	-1,4 ±4 (14/34,1)	p<0,01	5±2 (-1 a 12)
FC 2 min (n=41)	17 ±4 (15/36,6)	p<0,01	8,3 ±3 (8/19,5)	3 ±3 (18/43,9)	p<0,01	10±2 (4 a 21)
PAS 5 min (n=37)	11,8 ±7 (12/32,4)	p<0,01	2 ±2 (17/45,9)	-9 ±7 (8/21,6)	p<0,01	2±2 (-5 a 8)
PAD 5 min (n=38)	10,5 ±3 (8/21,1)	p<0,01	4,4 ±1 (16/42,1)	-1,3 ±5 (14/36,8)	p<0,01	5±2 (-2 a 10)
FC 5 min (n=38)	18,6 ±6 (18/47,4)	p<0,01	10±1 (6/15,8)	3 ±2 (14/36,8)	p<0,01	10±2 (4 a 20)
T. Recuperación OA (n=37)	7,5±3 (35/94,6)	-	3,6±0,1 (2/55,4)	4-5 seg	-	-

Los porcentajes de pacientes en grupos “no normales” predominan. Sólo un 24,4% presentan parámetros dentro de la normalidad en la PAS a los 2 min, un 43,9% en PAD 2 min, un 19,5% en FC 2 min, 45,9% en PAS 5 min, 42,1 % PAD 5 min y 15, 8% FC 5 min. En todos los parámetros del OA más del 50 % de los pacientes están distribuidos en grupos de “no normalidad”. Las diferencias entre los grupos de respuesta incrementada, respuesta disminuida y respuesta normal son significativas (p<0,01). También son significativas las diferencias entre los grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia (p<0,01). Obviamente, no existen diferencias significativas entre la población “dentro de la normalidad” y la de referencia.

Los porcentajes más altos de pacientes se distribuyen en los incrementos de la PAS a los 2 min (41,5%), PAD normal a los 2 min (43,9%), descenso de la FC a los 2 min (43,9%), PAS normal a los 5 min (45,9%), PAD normal a los 5 min (42,1%) y FC aumentada a los 5 min (47,4%).

El tiempo de recuperación de la PAS en el OA es el parámetro más frecuentemente alterado. Una gran mayoría (94,6%) presentan tiempos por encima de 4-5 seg y sólo 2 pacientes ofrecen tiempos normales.

Se puede observar que además de distribuirse en altos porcentajes en los grupos “no normales” las diferencias de las medias con la población referencia

de los parámetros son muy llamativas. Por ejemplo, el aumento medio de la PAS a los 2 min es de 12,5 mmHg mientras que la población referencia es de 2 mmHg, 6 veces mayor de lo normal. En la FC a los 5 minutos, la población con incremento patológico tiene una media de 18,6 lpm mientras que la de la población referencia es de 10 lpm. Estas diferencias importantes se pueden observar en el resto de parámetros y en el resto de pruebas.

Las evidentes diferencias de los grupos de PAS y FC a los 2 minutos se muestran a continuación con gráficos Bean-plot. En la **figura 29** se puede observar que hasta 75,6% de los pacientes muestran respuestas fuera de lo normal. Un 41,5% sufrieron un aumento patológico de la PAS a los 2 min (+12,5 mmHg) y un 34,5% experimentaron una fuerte caída de la PAS (-7,1 mmHg). La respuesta normal se sitúa en $+2 \pm 3$ mmHg. Hallazgos similares se pueden observar en la **figuras 30-34**. En la **figura 31** se representan los cambios de la FC a los 2 min. Un 36,6% han sufrido un aumento de 17 lpm y un 43,9% un mínimo incremento de 3 lpm, por lo que un 80,5% presentan respuestas anómalas (respuesta normal: $+10 \pm 2$ lpm)

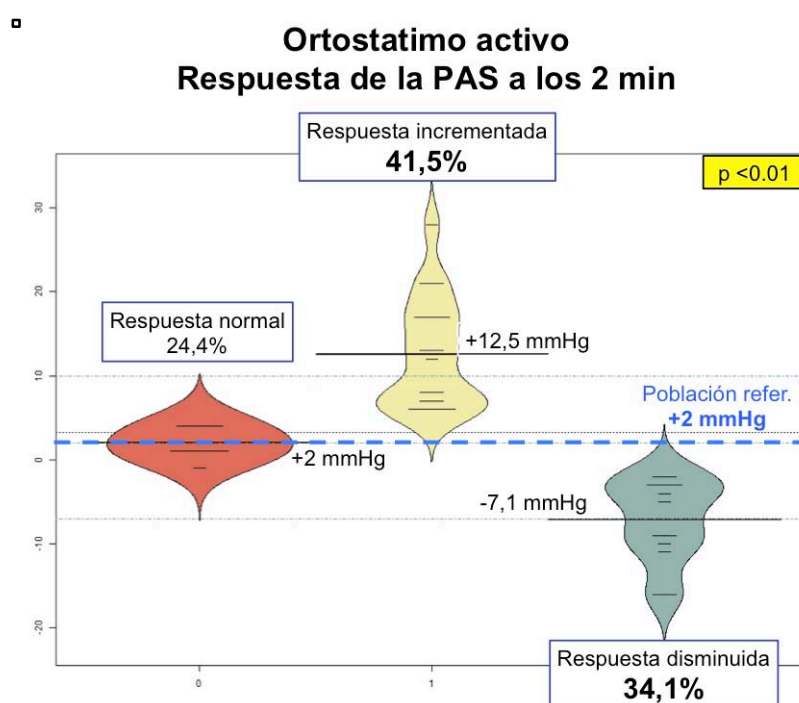


Figura 29: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAS a los 2 min del OA según tipo de respuesta. En amarillo se muestra

la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

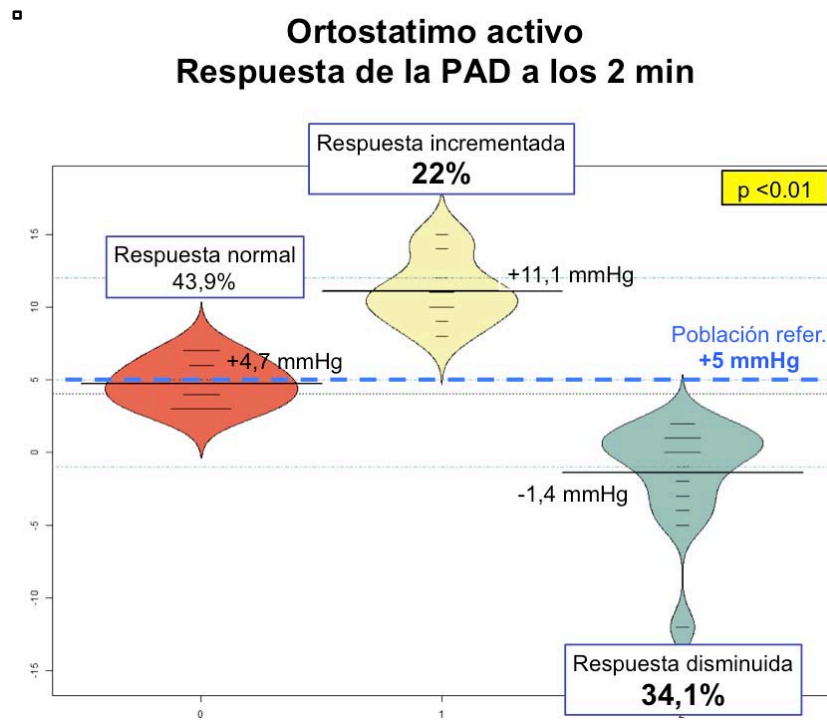


Figura 30: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAD a los 2 min del OA según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

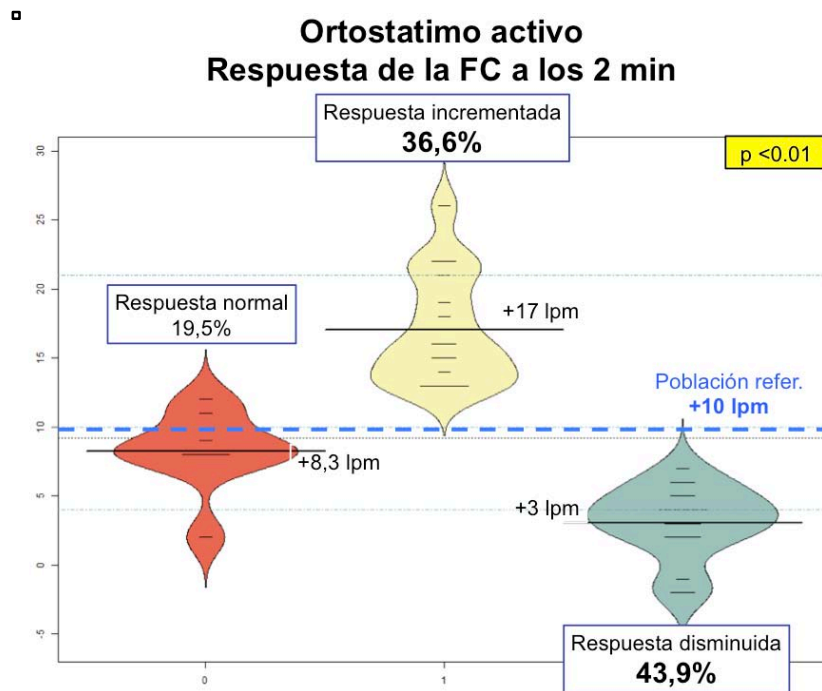


Figura 31: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la FC a los 2 min del OA según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

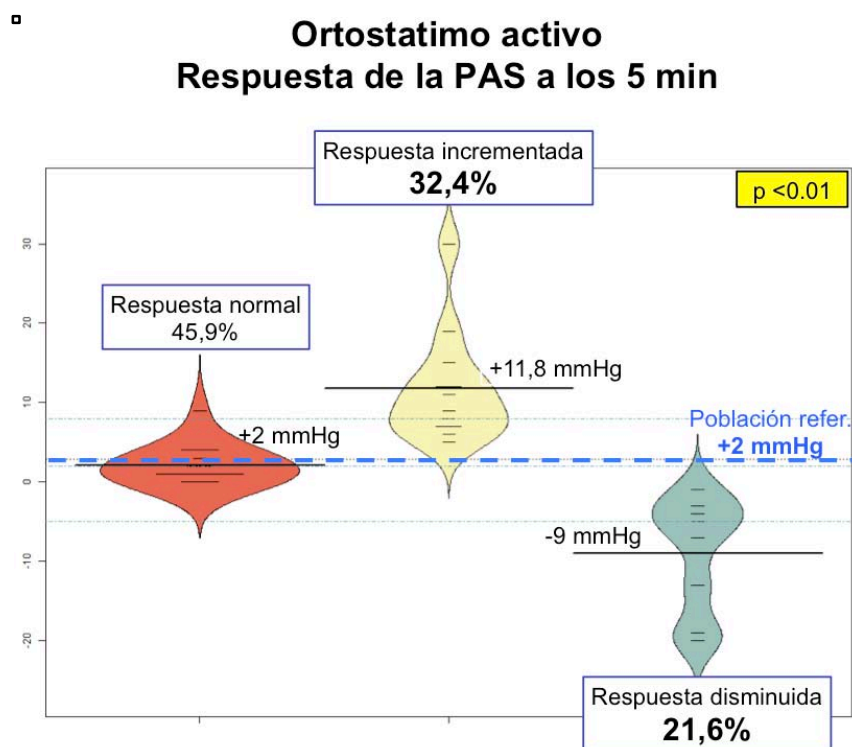


Figura 32: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAS a los 5 min del OA según tipo de respuesta. En amarillo se muestra

la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

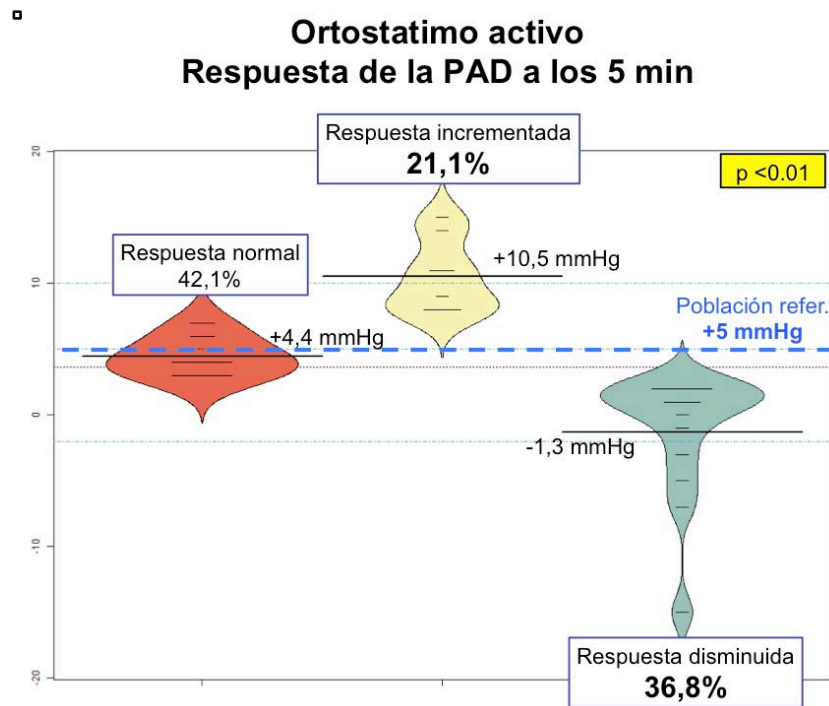


Figura 33: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAD a los 5 min del OA según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Contracción isométrica

Tabla 20

	Respuesta incrementada Media±DE (n, %)	Signif. estad.	Respuesta normal Media±DE (n, %)	Respuesta disminuida Media±DE (n, %)	Signif. estad.	Población referencia Media±DE (min a max)
Contracción isométrica (n=27)						
PAS	28,9 ±13 (17/63)	p<0,01	11,8 ±1 (4/14,8)	5,6± 4 (6/22,2)	p<0,01	14±3 (9 a 30)
PAD	22,6 ±10 (10/37)	p<0,01	12,8 ±0,5 (4/14,9)	6,4 ±2 (13/48,1)	p<0,01	12±2 (5 a 17)
FC	13,3 ±3 (11/40,7)	p<0,01	6,8 ±1 (10/37)	2,3 ±2 (6/22,3)	p<0,01	7±2 (2 a 13)

Sólo un 14,8%, un 14,9% y un 37 % de los pacientes presentan datos “normales” de PAS, PAD y FC, respectivamente. Las diferencias entre “no

normales” y “normales”, y “no normales” y “población referencia” son estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

Los mayores porcentajes de pacientes se observan distribuidos en los incrementos de la PAS (63%), los descensos de la PAD (48,1%) y los incrementos de la FC (40,7%). En cuanto a las medias, los incrementos de PAS, PAD y FC son prácticamente mayores al doble de la normalidad (28,9 mmHg *versus* 14 mmHg de la población referencia), mientras que las respuestas disminuidas son entre dos y tres veces menores a lo normal (5,6 mmHg *versus* 14 mmHg de PAS). Esto quiere decir que, además de predominar los grupo no normales, las medias son muy patológicas respecto a la normalidad.

En la **figura 34** se puede observar como un 85,1% de la población se distribuye en grupos no normales. Un 37 % presentan incrementos de +22,9 mmHg de la PAS y un 48,1% una disminución media de 6,4 mmHg, mientras que la normalidad se sitúa en torno a +12,8 mmHg. En la **figura 35** se pueden identificar datos patológicos similares.

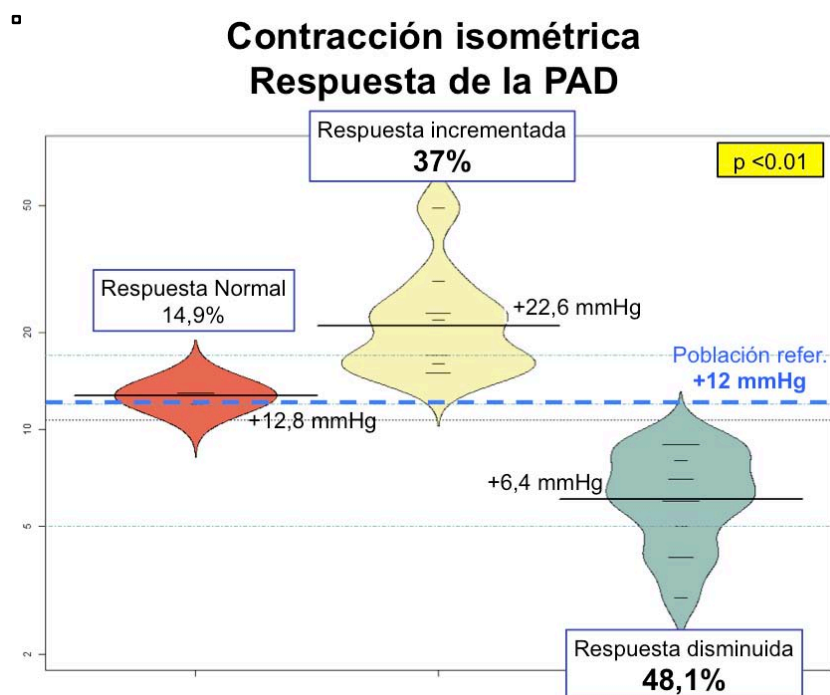


Figura 34: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAD en la CI según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la

significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

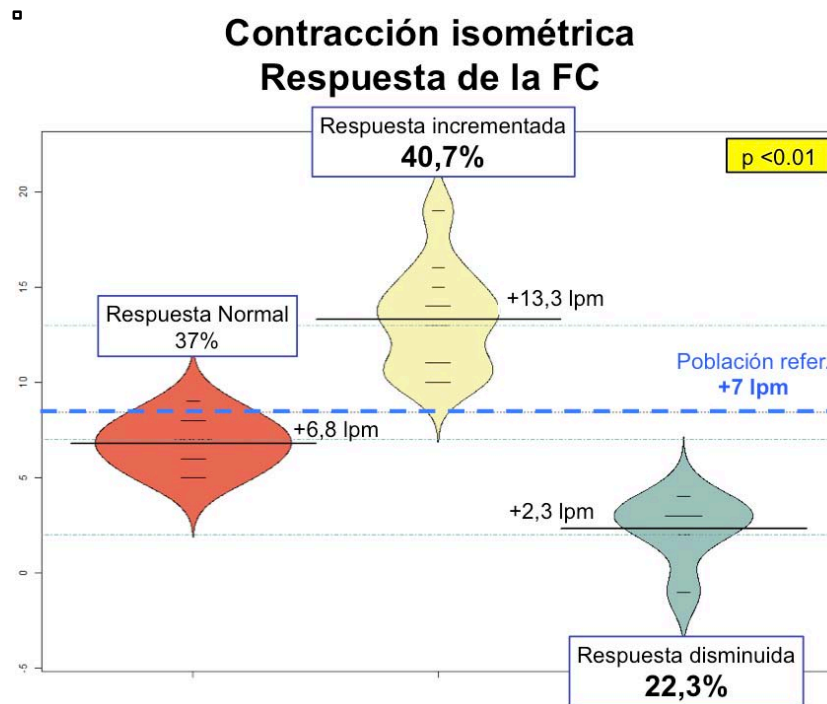


Figura 35: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la FC en la CI según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Sensibilidad barorreceptora

Tabla 21

	Respuesta incrementada Media±DE (n, %)	Signif. estad.	Respuesta normal Media±DE (n, %)	Respuesta disminuida Media±DE (n, %)	Signif. estad.	Población referencia Media±DE (min a max)
Sensibilidad barorreceptora (n=34) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica (mmHg/s)	92±17 (5/14,7)	p<0,01	53,7±10 (9/26,5)	22,2±10 (20/58,8)	p<0,01	62±23
Vagal (mmHg/ms)	12,9±6 (10/29,4)	p<0,01	5,3±1 (12/35,3)	2,5±0,8 (12/35,3)	p<0,01	5,6±2
Global (ms/s)	677,6±600 (4/11,8)	NS	249,6 ±72 (12/35,3)	88,8±54 (18/52,9)	p<0,01	302,7±127

Se objetivan datos evidentemente anormales. Únicamente un 26,5%, 35,3% y 35,3 % presentan datos normales en la SB adrenérgica, vagal y global,

respectivamente. Los porcentajes más elevados y diferentes ($p < 0,01$) se distribuyen en las respuestas disminuidas en los 3 parámetros.

Es destacable el siguiente dato: más de la mitad de los pacientes examinados presentan un descenso significativo de la SB adrenérgica y global (58,8% y 52,9%, respectivamente), con unas medias muy disminuidas (22,2 en la adrenérgica y 88,8 en la global).

Maniobra de Valsalva

Tabla 22

ESTUDIO AUTONÓMICO TEST DE VALSALVA GRUPOS SEGÚN TIPO DE RESPUESTA AUTONÓMICA				
	Respuesta NORMAL Media±DE (n / %)	Signific estadist	Respuesta NO NORMAL Media±DE (n / %)	Población referencia (Novak et al.)
Valsalva				
Máxima caída PAM fase II (n=34)	25,2±5 (9/26,5)	p<0,01	8,6±5 (25/73,5)	>20mmHg
Máximo PAM recuperación (n=34)	14,4±9 (27/79,9)	p<0,01	-12,9±7 (7/20,6)	>basal mmHg
Máximo PAM IV (n=34)	18,5±12 (34/100)	-	0(0)	>basal mmHg
Máxima caída PP (n=31)	58,8±9 (15/48,4)	p<0,01	27,4±11 (16/51,6)	>50%basal
Tiempo de recuperación (n=34)	1,2±8 (32/94,1)	NS	26,3±18 (2/5,9)	<4 seg

Se puede observar un predominio claro y patológico de la respuesta no normal en la máxima caída de la PAM durante la fase II, un 73,5% de los pacientes presentan una menor caída de la PAM, de 8,6 mmHg de media frente a los 25,2 mmHg de la respuesta normal. Este hallazgo es significativo. En el Valsalva se objetivan otros dos hallazgos significativos: el valor máximo de la PAM durante la fase IV, el cual está por debajo de la PAM basal en un 20,6% con una caída de PAM de -12,9 mmHg; y la máxima caída de la PP que es menor de lo normal (27,4 mmHg) en la mitad de los pacientes.

Tilt Test

Tabla 23

	Respuesta incrementada Media±DE (n, %)	Signif. estad.	Respuesta normal Media±DE (n, %)	Respuesta disminuida Media±DE (n, %)	Signif. estad.	Población referencia Media±DE (min a max)
Tilt test (n=43)						
PAS 2 min (n=43)	6,2±4 (16/37,2)	p<0,01	-2,6±2 (13/30,2)	-14,1±9 (14/32,6)	p<0,01	-3±3 (-12 a 9)
PAD 2min (n=43)	8,8±2 (17/39,5)	p<0,01	3,1±1 (18/41,9)	-7±9 (8/18,6)	p<0,05	3±2 (-4 a 11)
FC 2 min (n=43)	16,5±8 (27/62,8)	p<0,01	4,9±2 (12/27,9)	-2,5±2 (4/9,3)	NS	5±3 (-7 a 14)
PAS 5 min (n=42)	7,9±3 (18/42,9)	p<0,01	1,1±2 (12/28,6)	-15,8±10 (12/28,6)	NS	0±3 (-11 a 11)
PAD 5 min (n=42)	8±3 (25/59,5)	p<0,01	2,4±2 (10/23,8)	-10,6±9 (7/16,7)	p<0,01	2±2 (-8 a 9)
FC 5 min (n=42)	16,5±10 (29/69)	p<0,01	5,9±1 (8/19)	1,2±2 (5/12)	p<0,01	6±2 (-2 a 18)

Se observa que la mayoría de los pacientes se distribuyen en los grupos de “no normalidad”: 69,8%, 58,1%, 72,1%, 71,5%, 76,2 %, 81 %, en la PAS 2 min, PAS 2 min, FC 2 min, PAS 5 min, PAD 5 min, FC 5 min, respectivamente. Las diferencias entre “no normales” y “normales” y, “no normales” y “población referencia” es estadísticamente significativa (p<0,01).

A destacar los porcentajes de pacientes con FC incrementada a los 2 min y 5 min (62,8% y 69 %), y con la PAS y PAD elevada a los 5 min (42,9% y 59,5%). Un ejemplo muy llamativo son los grupos de respuesta aumentada de la FC durante toda la prueba. A los 2 min un 62,8% de los pacientes presentan una media de incremento de 16,5 lpm, dato tres veces mayor a la normalidad (3±2 lpm). A los 5 min este incremento es de 16,5 lpm en el 69% de los pacientes, más del doble de la normalidad (6±2 lpm).

En la **figura 36** se puede observar el análisis de la respuesta de la PAS a los 5 min. Un 71,5% de los pacientes arrojan respuestas anómalas, con un 42,9% con respuesta incrementada (+7,9 mmHg de media) y 28,6% disminuida con caídas de 15,8 mmHg de media. La población referencia no presenta cambios de la PAS a los 5 min (0 ± 3 mmHg). En las **figuras 37-40** se pueden visualizar las distribuciones patológicas del resto de parámetros del TT.

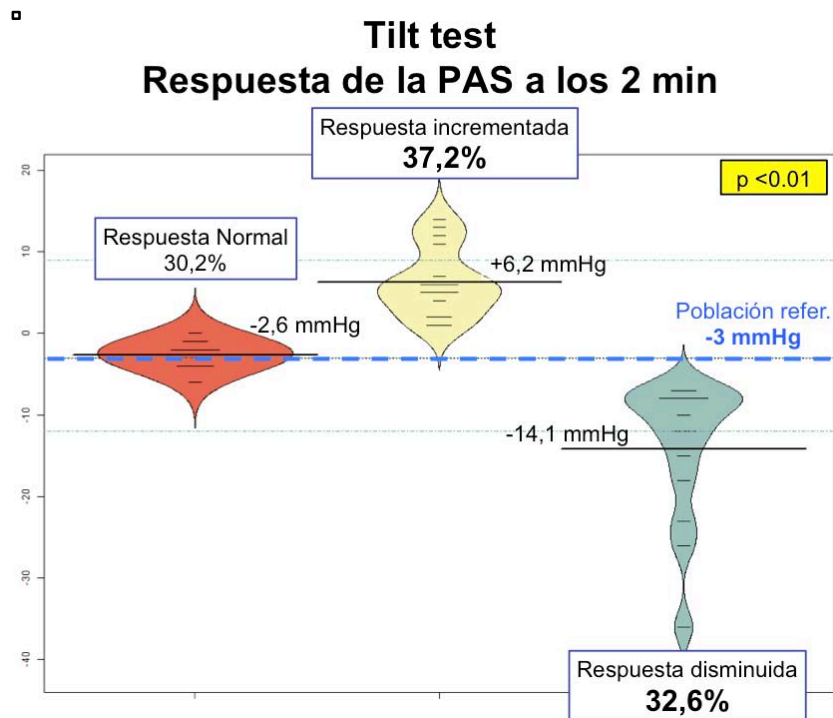


Figura 36: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAS a los 2 min del TT según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

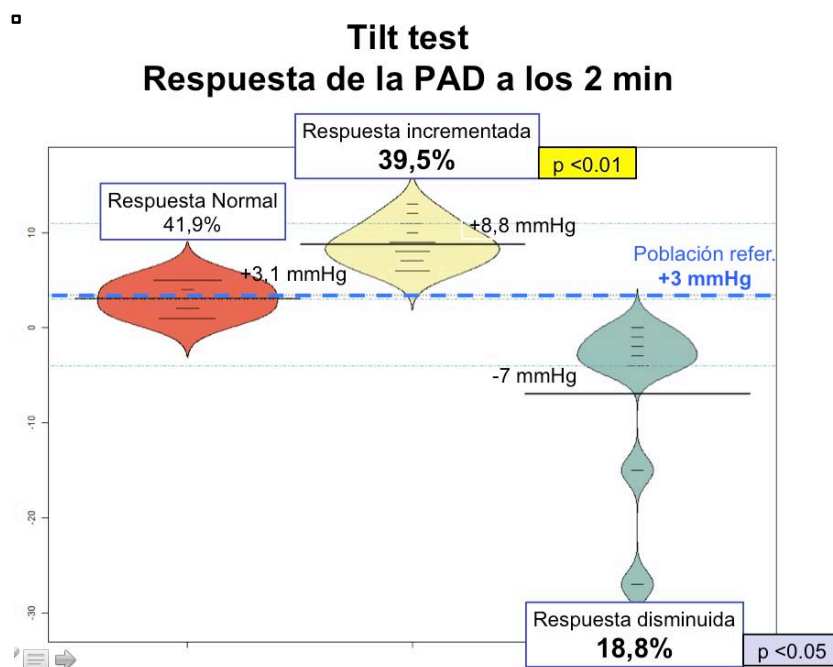


Figura 37: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAD a los 2 min del TT según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta

incrementada con la población referencia. En azul la significación entre la respuesta disminuida y la población referencia

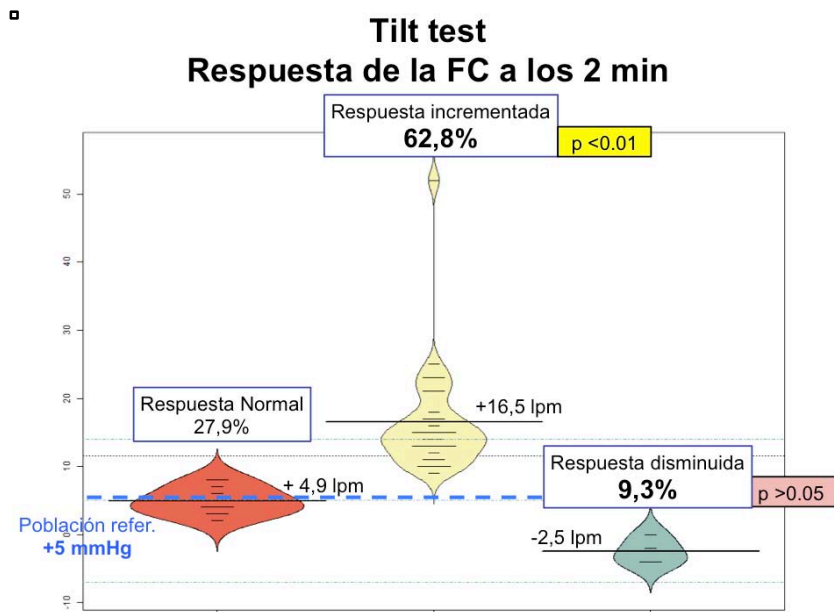


Figura 38: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la FC a los 2 min del TT según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada con la población referencia. En rojo la comparación entre la respuesta disminuida y la respuesta normal de referencia.

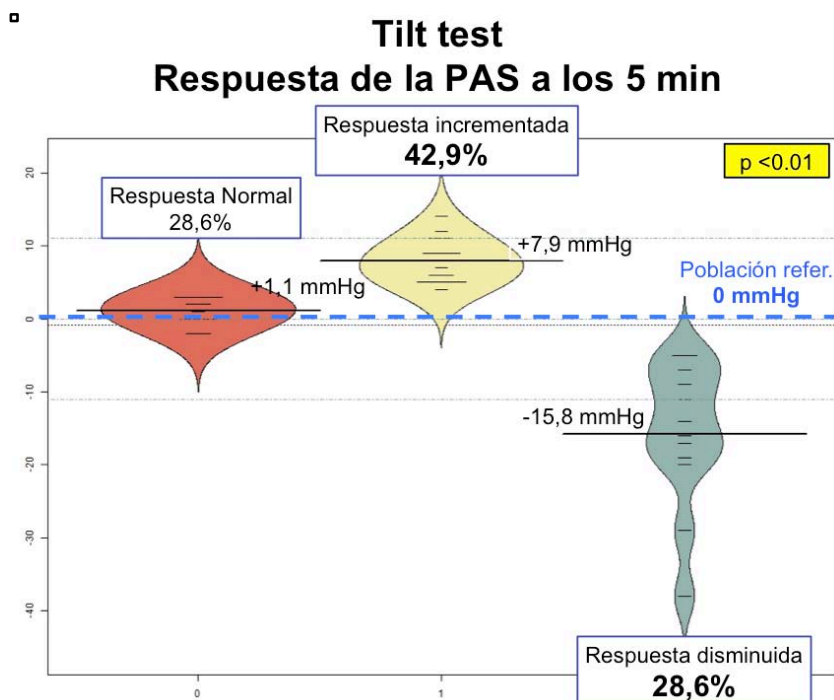


Figura 39: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAS a los 5 min del TT según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

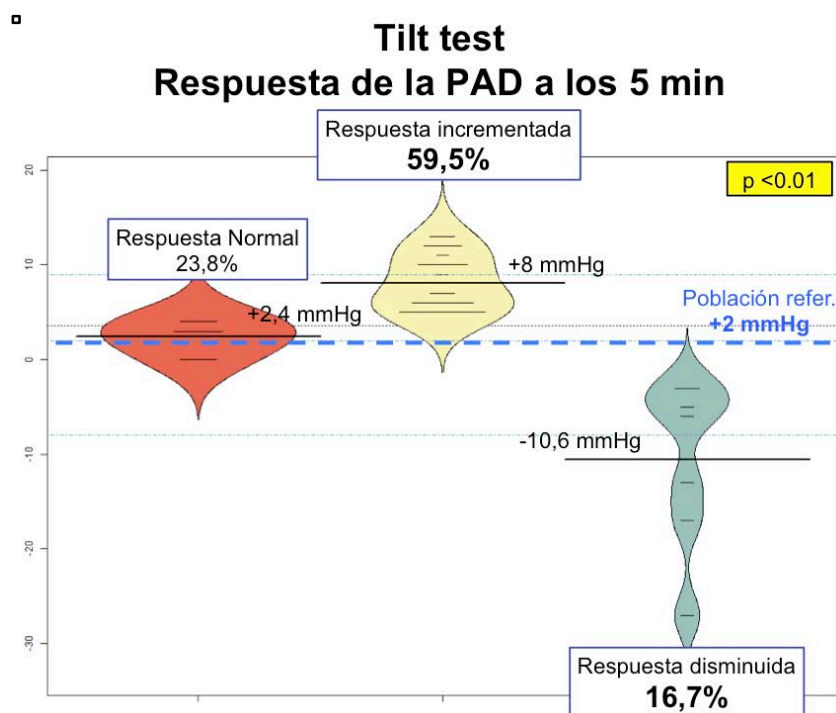


Figura 40: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAD a los 5 min del TT según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Tests parasimpáticos

Tabla 24

	Respuesta incrementada Media±DE (n, %)	Signif. estad.	Respuesta normal Media±DE (n, %)	Respuesta disminuida Media±DE (n, %)	Signif. estad.	Población referencia Media±DE (min a max)
Parasimpático						
Respiración profunda (n=41)	26,4±7 (22/53,7)	p<0,01	13,5±2 (5/12,2)	8,4±3 (14/34,1)	p<0,01	15±2 (8 a 24)
30:15 (n=41)	1,28±0,1 (20/48,7)	p<0,01	1,1±0,02 (16/39)	0,95±0,08 (5/12,2)	p<0,01	1,1 ±0,07 (1 a 1,2)
VR (n=37)	2,23±0,3 (16/42,1)	p<0,01	1,67±0,11 (9/26,3)	1,4±0,13 (12/31,6)	p<0,01	1,68±0,09 (1,2 a 2,08)

Respiración profunda (RP)

Sólo un 12,2% de los pacientes entran dentro de la normalidad y las diferencias entre “normales”, “respuesta incrementada” y “respuesta disminuida” son significativas ($p < 0,01$). El mayor porcentaje de pacientes se observa en la respuesta incrementada (53,7%), siendo esta prácticamente el doble de lo normal, 26,4 lpm comparado con 15 lpm.

La **figura 41** muestra que un 53, 7% de la población presentan incrementos de 26,4 lpm de media, claramente patológicos, así como un 34,1% presentan mínimos incrementos de 8,4 lpm. La población referencia y población normal sufren incrementos de 15 ± 2 lpm.

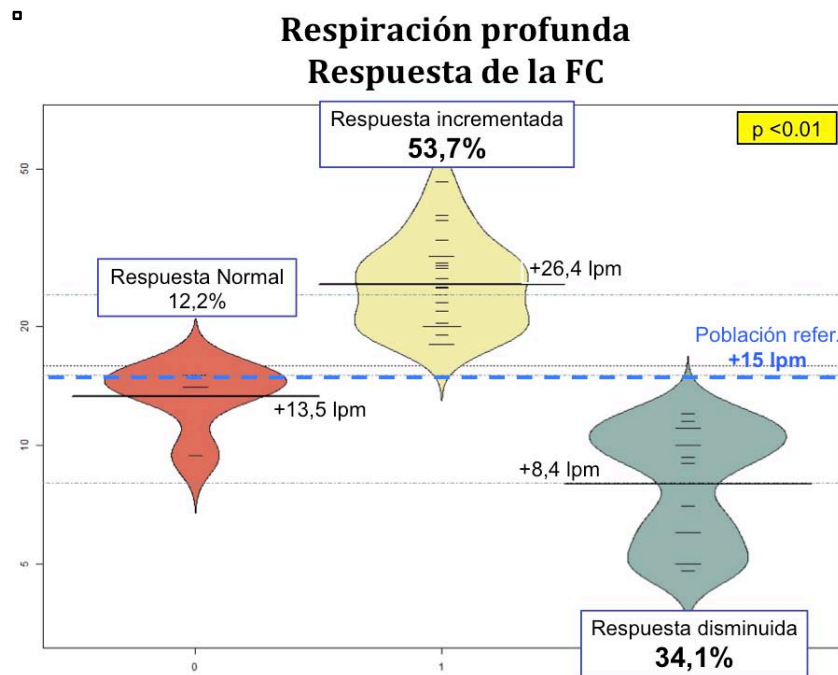


Figura 41: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la FC en la RP según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Índice 30:15

Muestra un predominio de respuestas incrementadas de forma significativa (48,7%).

Valsalva ratio (VR)

Presenta datos similares a la RP, también patológicos. El porcentaje de “normales” es 26,3% y predomina el aumento del VR (42,1%) sobre la respuesta disminuida (31,6%). Las diferencias entre las medias son estadísticamente significativas ($p < 0,01$) (**Figura 42**).

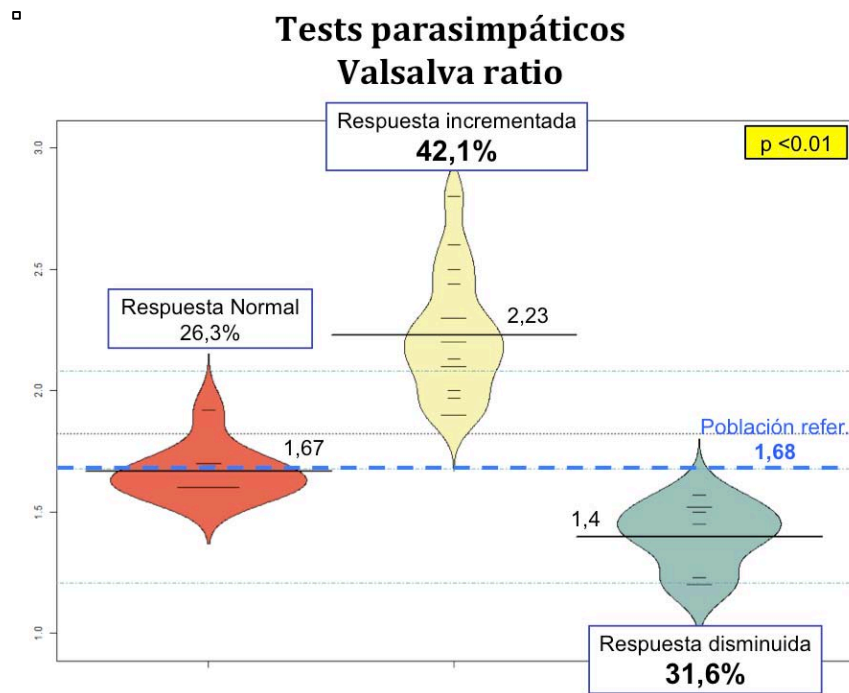


Figura 42: Bean plot que muestra la distribución de los datos del VR según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Tabla 25

GRUPOS SEGÚN TIPO DE RESPUESTA AUTONÓMICA						
	Respuesta incrementada Media±DE (n, %)	Signif. estad.	Respuesta normal Media±DE (n, %)	Respuesta disminuida Media±DE (n, %)	Signif. estad.	Población referencia Media±DE (min a max)
Estudio Control(n=43)						
PAS (100-140 mmHg)	146,4 ±12 (8/18,6)	p<0,01	117,1 ±11 (29/67,4)	95,1±2 (6/14)	p<0,01	-
PAD (60-90 mmHg)	87,2 ±5 (10/23,3)	p<0,01	70,1 ±6 (30/69,8)	58,3 ±1 (3/7)	p<0,01	-
PAM (80-95 mmHg)	106 ±8 (16/37,2)	p<0,01	86,7 ±5 (21/48,8)	76 ±2 (6/14)	p<0,01	-
FC (60-90 lpm)	106 ±11 (6/14)	p<0,01	74,2 ±9 (34/79)	54 ±2 (3/7)	p<0,01	-
Ortostatismo activo						
PAS 2 min (n=41)	12,5 ±7 (17/41,5)	p<0,01	2 ±2 (10/24,4)	-7,1 ±5 (14/34,1)	p<0,01	2±3 (-7 a 10)
PAD 2 min (n=41)	11,1 ±2 (9/22)	p<0,01	4,7 ±1 (18/43,9)	-1,4 ±4 (14/34,1)	p<0,01	5±2 (-1 a 12)
FC 2 min (n=41)	17 ±4 (15/36,6)	p<0,01	8,3 ±3 (8/19,5)	3 ±3 (18/43,9)	p<0,01	10±2 (4 a 21)
PAS 5 min (n=37)	11,8 ±7 (12/32,4)	p<0,01	2 ±2 (17/45,9)	-9 ±7 (8/21,6)	p<0,01	2±2 (-5 a 8)
PAD 5 min (n=38)	10,5 ±3 (8/21,1)	p<0,01	4,4 ±1 (16/42,1)	-1,3 ±5 (14/36,8)	p<0,01	5±2 (-2 a 10)
FC 5 min (n=38)	18,6 ±6 (18/47,4)	p<0,01	10±1 (6/15,8)	3 ±2 (14/36,8)	p<0,01	10±2 (4 a 20)
T. Recuperación OA (n=37)	7,5±3 (35/94,6)	-	3,6±0,1 (2/55,4)	4-5 seg	-	-
Contracción isométrica (n=27)						
PAS	28,9 ±13 (17/63)	p<0,01	11,8 ±1 (4/14,8)	5,6± 4 (6/22,2)	p<0,01	14±3 (9 a 30)
PAD	22,6 ±10 (10/37)	p<0,01	12,8 ±0,5 (4/14,9)	6,4 ±2 (13/48,1)	p<0,01	12±2 (5 a 17)
FC	13,3 ±3 (11/40,7)	p<0,01	6,8 ±1 (10/37)	2,3 ±2 (6/22,3)	p<0,01	7±2 (2 a 13)
Sensibilidad barorreceptora (n=34) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica (mmHg/s)	92±17 (5/14,7)	p<0,01	53,7±10 (9/26,5)	22,2±10 (20/58,8)	p<0,01	62±23
Vagal (mmHg/ms)	12,9±6 (10/29,4)	p<0,01	5,3±1 (12/35,3)	2,5±0,8 (12/35,3)	p<0,01	5,6±2
Global (ms/s)	677,6±600 (4/11,8)	NS	249,6 ±72 (12/35,3)	88,8±54 (18/52,9)	p<0,01	302,7±127
Tilt test (n=43)						
PAS 2 min (n=43)	6,2±4 (16/37,2)	p<0,01	-2,6±2 (13/30,2)	-14,1±9 (14/32,6)	p<0,01	-3±3 (-12 a 9)
PAD 2min (n=43)	8,8±2 (17/39,5)	p<0,01	3,1±1 (18/41,9)	-7±9 (8/18,6)	p<0,05	3±2 (-4 a 11)
FC 2 min (n=43)	16,5±8 (27/62,8)	p<0,01	4,9±2 (12/27,9)	-2,5±2 (4/9,3)	NS	5±3 (-7 a 14)
PAS 5 min (n=42)	7,9±3 (18/42,9)	p<0,01	1,1±2 (12/28,6)	-15,8±10 (12/28,6)	NS	0±3 (-11 a 11)
PAD 5 min (n=42)	8±3 (25/59,5)	p<0,01	2,4±2 (10/23,8)	-10,6±9 (7/16,7)	p<0,01	2±2 (-8 a 9)
FC 5 min (n=42)	16,5±10 (29/69)	p<0,01	5,9±1 (8/19)	1,2±2 (5/12)	p<0,01	6±2 (-2 a 18)
Parasimpático						
Respiración profunda (n=41)	26,4±7 (22/53,7)	p<0,01	13,5±2 (5/12,2)	8,4±3 (14/34,1)	p<0,01	15±2 (8 a 24)
30:15 (n=41)	1,28±0,1 (20/48,7)	p<0,01	1,1±0,02 (16/39)	0,95±0,08 (5/12,2)	p<0,01	1,1 ±0,07 (1 a 1,2)
VR (n=37)	2,23±0,3 (16/42,1)	p<0,01	1,67±0,11 (9/26,3)	1,4±0,13 (12/31,6)	p<0,01	1,68±0,09 (1,2 a 2,08)

5.2.3 Grupos de edad

Se ha dividido la población en 3 grupos: menores de 30 años (n=16), entre 30 y 50 años (n=19) y mayores de 30 años (n=7).

Los valores medios de cada grupo de edad de los tests se han comparado con los correspondientes valores de la población referencia para cada grupo de edad.

5.2.3.1 Variables cualitativas

Tabla 26

DATOS CUALITATIVOS			
GRUPOS DE EDAD			
	<30 años (n=17) %(pac.)	30-50 años (n=19) %(pac.)	>50 años (n=7) %(pac.)
Semiología autonómica	64,7%(11)	73,3%(14)	85,7%(6)
Localización CC			
Mesencéfalo	29,4%(5)	26,3%(5)	57,1%(4)
Protuberancia	64,7%(11)	47,4%(9)	85,7%(6)
Bulbo	64,7%(11)	78,9%(15)	42,9%(3)
Juicio Clínico (n=42)	(n=16)	(n=19)	(n=7)
Normal	12,5%(2)	5,3%(1)	0%(0)
No Normal	87,5%(14)	94,7%(18)	100%(7)
Diagnóstico (n=42)	(n=16)	(n=19)	(n=7)
Hipertensión basal	6,3%(1)	15,8%(3)	42,9%(3)
Hipotensión basal	31,3%(5)	10,5%(2)	0%(0)
Hiperactividad simpática	12,5%(2)	47,4%(9)	57,1%(4)
Hiperreactividad simpática	6,3%(1)	21,1%(4)	28,6%(2)
Inestabilidad autonómica	56,3%(9)	63,2%(12)	42,9%(3)
Hipotensión ortostática	43,8%(7)	21,1%(4)	28,6%(2)
Hiperactividad parasimpática	12,5%(2)	5,3%(1)	0%(0)
Hipoactividad parasimpática	0%(0)	5,3%(1)	0%(0)
Hiperreactividad parasimpática	0%(0)	5,3%(1)	6,7%(1)
POTs	18,8%(3)	6,3%(1)	0%(0)
Lentificación de respuestas	11,1%(3)	10,5%(2)	6,7%(1)
Alt. Sensibilidad barorreceptora	6,3%(1)	10,5%(2)	0%(0)
Hiperhidrosis	0%(0)	5,3%(1)	0%(0)
Gravedad (CASS)* (n=42)	(n=16)	(n=19)	(n=7)
Cardiovagal	1,69	1,16	1,57
Adrenérgica	0,81	1,05	1,57
Total	2,50	2,21	3,14

* Dato cuantitativo que se ha incluido porque era relevante para esta tabla

Como primer dato destacable de la tabla, se puede observar un mayor porcentaje de casos con síntomas o signos autonómicos en los pacientes mayores de 50 años, con un 85,7%.

La localización más predominante de los pacientes de 30-50 años es el bulbo raquídeo y en los mayores de 50 años la protuberancia. La localización bulbo-protuberancial es la más frecuente en los menores de 30 años.

El porcentaje de casos “No normales” aumenta con la edad, llegando a ser de 100% en los > 50 años. Es remarcable el hallazgo que tanto los casos pediátricos y los >50 años presentan un 100% de estudios autonómicos “No normales”.

En los diagnósticos cabe destacar la hipotensión basal en los pacientes menores 30 años (31,3%) y la hipertensión basal (42,9%) en los mayores de 50 años. Estos datos son patológicos ya que el diagnóstico se emite cuando los parámetros son anormales ajustados a la edad del paciente. En los >50 años predomina la hiperactividad simpática, en los de 30-50 años la inestabilidad autonómica, mientras que en los < 30 años hay mayor número de casos con hipotensión ortostática. Existe una mayor tendencia a sufrir POTs, lentificación de respuestas autonómicas y alteración de la sensibilidad barorreceptora en las edades jóvenes.

En cuanto a la gravedad se observan dos datos interesantes: 1) la gravedad cardiovagal es mayor en los <30 años (1,69) y, 2) la gravedad total es claramente superior en los >50 años (3,14).

5.2.3.2 Estudio autonómico

Población <30 años

Estudio control

Tabla 27

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Estudio Control(n=16)			
PAS (100-140 mmHg)	112,88±17 (93-150)	-	-
PAD (60-90 mmHg)	71,19±11 (57-93)	-	-
PAM (80-95 mmHg)	89,31±14 (74-120)	-	-
FC (60-90 lpm)	83,25±19 (60-124)	-	-

Los valores muestran datos dentro de la normalidad. Destaca que en la población menor de 30 años haya PAS máximas de 150 mmHg, PAM de 120 mmHg y FC de hasta 124 lpm.

Ortostatismo activo

Tabla 28

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Ortostatismo activo (n=15)			
PAS 2 min	-2,8±7(-16-8)	3±2 (-1 a 7)	p<0,01
PAD 2 min	1,5±6 (-12-12)	6±3 (0 a 12)	p<0,05
FC 2 min	11,6± 7(2-26)	15±3 (9 a 21)	NS
PAS 5 min	-2,8±9 (-20-11)	1±3 (-4 a 6)	NS
PAD 5 min	2,1± 7(-15-14)	4±3 (-2 a 10)	NS
FC 5 min	15,6±9 (3-33)	8±3 (8 a 20)	p<0,01
T. Recuperación OA (n=15)	7,6±3 (4,2-12,8)	4-5	NS
	2 No recuperan		

Muestra dos descensos exagerados de la PAS a los 2 min y a los 5 min, -2,8 mmHg en ambos. El descenso a los 2 min difiere de forma significativa respecto a la normalidad (p<0,01). La PAD a los 2 min presenta un incremento

de 1,5 mmHg, por debajo de la normalidad ($p < 0,01$). La respuesta de la FC a los 5 min aparece significativamente elevada con un incremento de 15,6 lpm ($p < 0,01$), el doble que la normalidad.

Contracción isométrica

Tabla 29

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Contracción isométrica (n=8)			
PAS	11,5±7 (2-25)	15±3 (9 a 21)	NS
PAD	9,6±6 (4-23)	13±2 (9 a 17)	NS
FC	9,3±3 (5-14)	7±1 (5 a 9)	NS

Los valores de PA no son significativamente diferentes a los normales, aunque tienen una tendencia a presentar incrementos de menor intensidad de lo normal. La FC aumenta de forma exagerada (9,3 lpm), esta diferencia no es significativa pero es evidente ($p < 0,1$), y será debida al “n” bajo (n=8).

Maniobra de Valsalva

Tabla 30

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia	Signific. estadist.
Valsalva (n=10) (Datos referencia de Novak et al.)			
Máxima caída PAM fase II	17,2±9 (4-32)	>20mmHg	-
Máximo PAM recuperación	8,4±15 (-12-29)	>basal mmHg	-
Máximo PAM IV	19,9±17 (1-56)	>basal mmHg	-
Máxima caída PP(n=7)	31,4±20 (8-58)	>50%basal	-
T. de recuperación (n=10)	2,4±4 (0,4-14)	<4 seg	-

Se observan dos datos diferente a la normalidad: 1) la máxima caída de la PAM en la fase II, 3 mmHg por debajo de la población referencia; 2) una menor caída de lo normal de la PP (31,4%).

El estudio cualitativo de los tests de Valsalva para cada grupo de edad se analiza más adelante en conjunto (5.2.3.2).

Sensibilidad barorreceptora

Tabla 31

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Sensibilidad barorreceptora (n=10) (Población referencia de Huang et al. n=30)			
Adrenérgico	39±33 (0,6-109,7)	73,2±28	p<0,05
Vagal	12,2±26 (1,8-85,8)	7,75±6	NS
Global	136,7±84(10,54-238,75)	477,7±73	p<0,01

Muestra una disminución importante y significativa de la SB adrenérgica y la global. La respuesta vagal esta aumentada pero no difiere de forma significativa.

Tilt Test

Tabla 32

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Tilt test (n=16)			
PAS 2 min	-6,4±12 (-36-7)	-1±3 (-7 a 9)	NS
PAD 2min	1,3±10 (-27-12)	4±3 (-2 a 10)	NS
FC 2 min	14,4±13 (-4-52)	8±3 (2 a 14)	NS
PAS 5 min	-5,4±15 (-38-14)	-4±3 (-10 a 2)	NS
PAD 5 min	0,5±11 (-27-13)	0±4 (-8 a 8)	NS
FC 5 min	17,5±13 (-2-54)*	10±4 (2 a 18)	p<0,05

Existe un descenso exagerado de la PAS a los 2 min. Este descenso no es significativo debido a la elevada DE que tiene (-6,4 ± 12). Aun así la diferencia es notable (p<0,1). La FC aparece elevada en los 2 y 5 minutos, en ambos de forma importante, con 14,4 y 17,5 lpm respectivamente. La diferencia con la población normal (10 lpm) es significativa a los 5 min únicamente (p<0,05).

Tests parasimpáticos

Tabla 33

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Parasimpático			
RP (n=15)	23,4±10 (5-38,2)	20±2(16 a 24)	NS
30:15(n=15)	1,22±0,4 (1,1-1,51)	1,18 ±0,02 (1,15 a 1,2)	NS
VR (n=12)	1,86±0,4 (1,4-2,44)	1,84±0,12 (1,6 a 2,08)	NS

No muestra diferencias estadísticamente significativas con la población referencia, aunque existe una tendencia a presentar unas medias más elevadas en todos los parámetros.

Tabla 34

ESTUDIO AUTONÓMICO			
Edad < 30 años - Población referencia < 30 años			
	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Estudio Control(n=16)			
PAS (100-140 mmHg)	112,88±17 (93-150)	-	-
PAD (60-90 mmHg)	71,19±11 (57-93)	-	-
PAM (80-95 mmHg)	89,31±14 (74-120)	-	-
FC (60-90 lpm)	83,25±19 (60-124)	-	-
Ortostatismo activo (n=15)			
PAS 2 min	-2,8±7(-16-8)	3±2 (-1 a 7)	p<0,01
PAD 2 min	1,5±6 (-12-12)	6±3 (0 a 12)	p<0,05
FC 2 min	11,6± 7(2-26)	15±3 (9 a 21)	NS
PAS 5 min	-2,8±9 (-20-11)	1±3 (-4 a 6)	NS
PAD 5 min	2,1± 7(-15-14)	4±3 (-2 a 10)	NS
FC 5 min	15,6±9 (3-33)	8±3 (8 a 20)	p<0,01
T. Recuperación OA (n=15)	7,6±3 (4,2-12,8)	4-5	NS
	2 No recuperan		
Contracción isométrica (n=8)			
PAS	11,5±7 (2-25)	15±3 (9 a 21)	NS
PAD	9,6±6 (4-23)	13±2 (9 a 17)	NS
FC	9,3±3 (5-14)	7±1 (5 a 9)	NS
Valsalva (n=10) (Datos referencia de Novak et al.)			
Máxima caída PAM fase II	17,2±9 (4-32)	>20mmHg	-
Máximo PAM recuperación	8,4±15 (-12-29)	>basal mmHg	-
Máximo PAM IV	19,9±17 (1-56)	>basal mmHg	-
Máxima caída PP(n=7)	31,4±20 (8-58)	>50%basal	-
T. de recuperación (n=10)	2,4±4 (0,4-14)	<4 seg	-
Sensibilidad barorreceptora (n=10) (Población referencia de Huang et al. n=30)			
Adrenérgico	39±33 (0,6-109,7)	73,2±28	p<0,05
Vagal	12,2±26 (1,8-85,8)	7,75±6	NS
Global	136,7±84(10,54-238,75)	477,7±73	p<0,01
Tilt test (n=16)			
PAS 2 min	-6,4±12 (-36-7)	-1±3 (-7 a 9)	NS
PAD 2min	1,3±10 (-27-12)	4±3 (-2 a 10)	NS
FC 2 min	14,4±13 (-4-52)	8±3 (2 a 14)	NS
PAS 5 min	-5,4±15 (-38-14)	-4±3 (-10 a 2)	NS
PAD 5 min	0,5±11 (-27-13)	0±4 (-8 a 8)	NS
FC 5 min	17,5±13 (-2-54)*	10±4 (2 a 18)	p<0,05
Parasimpático			
RP (n=15)	23,4±10 (5-38,2)	20±2(16 a 24)	NS
30:15(n=15)	1,22±0,4 (1,1-1,51)	1,18 ±0,02 (1,15 a 1,2)	NS
VR (n=12)	1,86±0,4 (1,4-2,44)	1,84±0,12 (1,6 a 2,08)	NS

Población entre 30 y 50 años**Estudio control****Tabla 35**

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=40) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Estudio Control (n=19)			
PAS (100-140 mmHg)	121,7±17 (98-165)	-	-
PAD (60-90 mmHg)	74,6±10 (61-95)	-	-
PAM (80-95 mmHg)	93,8±12 (78-120)	-	-
FC (60-90 lpm)	74,3±14 (52-100)	-	-

Al igual que en el grupo anterior, las medias son normales y presentan datos máximos y mínimos de PAS, PAM y FC llamativos.

Ortostatismo activo**Tabla 36**

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=40) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Ortostatismo activo (n=19)			
PAS 2 min	5,1±9(-10-21)	-1±3 (-7 a 6)	p<0,05
PAD 2 min	4,9±4 (0-15)	6±3 (-1 a 11)	NS
FC 2 min	7,3±7(-2-22)	11±3 (4 a 16)	NS
PAS 5 min	3,9±6 (-5-19)	0±2 (-5 a 4)	NS
PAD 5 min	3,9±3(-1-11)	5±2 (0 a 9)	NS
FC 5 min	8,3±7 (0-23)	11±2 (7 a 15)	NS
T. recuperación OA (n=18)	6,4±3 (3,5-14,3)	4-5	NS
	1 No recupera		

Destaca el aumento de la PAS a los 2 min. Dicho aumento es de 5,1 mmHg mientras que la normalidad esta establecida en una caída de 1 mmHg. Esta diferencia es estadísticamente significativa (p<0,05). El resto de parámetros no presentan diferencias con la normalidad, aunque se debe señalar que el

incremento de la FC es menor de lo normal durante toda la prueba, con 7,3 lpm a los 2 min y 8,3 lpm a los 5 min.

El T. Recuperación en el OA es mayor de lo normal y un paciente no llega a recuperar la PAS en ningún instante de la prueba.

Contracción isométrica

Tabla 37

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=40) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Contracción isométrica (n=15)			
PAS	26,3±16 (2-53)	14±3 (9 a 21)	p<0,01
PAD	15,7±12 (5-49)	12±2 (7 a 15)	NS
FC	8,2±6 (-1-19)	7±1 (5 a 9)	NS

Se observa un aumento exagerado de la respuesta de la PAS con un incremento de 26,3 mmHg. Este aumento difiere significativamente y de forma importante con la normalidad, la cual está establecida en 14 mmHg (p<0,01).

Maniobra de Valsalva

Tabla 38

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=40) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Valsalva (n=17) (Datos referencia de Novak et al.)			
Máxima caída PAM fase II	11,9±9 (1-33)	>20mmHg	-
Máximo PAM recuperación	10,3±12 (-22-28)	>basal mmHg	-
Máximo PAM IV	18,8±11 (0-40)	>basal mmHg	-
Máxima caída PP (n=15)	44,4±15 (23-77)	>50%basal	-
T. recuperación (n=17)	3,4±9 (0,1-39)	<4 seg	-

Al igual que en el grupo de <30 años se observa un descenso del valor de la máxima caída de la PAM en la fase II. En este grupo la media es de 11,9

mmHg, mientras que en el de <30 años era más cercana a la normalidad (17,2 mmHg). La caída de la PP también presenta una disminución pero de menor magnitud que el grupo anterior (44,4 %).

El estudio cualitativo de los tests de Valsalva para cada grupo de edad se analiza más adelante en conjunto (5.2.3.2).

Sensibilidad barorreceptora

Tabla 39

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=40) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Sensibilidad barorreceptora (n=18) (Población referencia de Huang et al. n=60)			
Adrenérgico	36,2±28 (1,1-108)	66,1±25	p<0,01
Vagal	7,3±6 (1,6-25,4)	6±3	NS
Global	217±228 (7,6-961)	703,9±147	p<0,01

Se vuelve a objetivar un descenso significativo e importante de la SB adrenergica y global.

Tilt Test

Tabla 40

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=40) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Tilt test (n=19)			
PAS 2 min	-1,9±9 (-26-13)	0±3 (-7 a 9)	NS
PAD 2min	4,5±4 (-3-11)	5±2 (0 a 11)	NS
FC 2 min	9,2±7 (-4-25)	8±3 (2 a 14)	NS
PAS 5 min	0,8±8 (-19-11)	5±2 (-6 a 11)	p<0,05
PAD 5 min	4,9±5 (-5-13)	4±2 (1 a 9)	NS
FC 5 min	10,2±7 (1-29)	6±2 (3 a 11)	p<0,05

Se observa lo contrario a lo que aparece en el OA, la PAS presenta una caída de -1,9 mmHg a los 2 min y un incremento por debajo de la normal de 0,8

mmHg a los 5 min. Este último es significativo ($p < 0,05$). La FC aumenta más de lo normal a los 5 min ($p < 0,05$).

Tests parasimpáticos

Tabla 41

	Población estudio Media \pm DE (Min-max)	Población referencia (n=40) Media \pm DE (Min-max)	Signific. estadist.
Parasimpático			
Respiración profunda (n=19)	17,2 \pm 10 (5-46)	17 \pm 2 (11 a 24)	NS
30:15 (n=19)	1,2 \pm 0,2 (0,8-1,5)	1,1 \pm 0,02 (1,08 a 1,13)	$p < 0,05$
VR (n=19)	1,79 \pm 0,4 (1,2-2,8)	1,76 \pm 0,8 (1,6 a 2,02)	NS

Únicamente se observa un aumento significativo del índice 30:15 ($p < 0,05$).

Tabla 42

ESTUDIO AUTONÓMICO			
Edad 30-50 años - Población referencia 30-50 años			
	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=40) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Estudio Control (n=19)			
PAS (100-140 mmHg)	121,7±17 (98-165)	-	-
PAD (60-90 mmHg)	74,6±10 (61-95)	-	-
PAM (80-95 mmHg)	93,8±12 (78-120)	-	-
FC (60-90 lpm)	74,3±14 (52-100)	-	-
Ortostatismo activo (n=19)			
PAS 2 min	5,1±9(-10-21)	-1±3 (-7 a 6)	p<0,05
PAD 2 min	4,9±4 (0-15)	6±3 (-1 a 11)	NS
FC 2 min	7,3±7(-2-22)	11±3 (4 a 16)	NS
PAS 5 min	3,9±6 (-5-19)	0±2 (-5 a 4)	NS
PAD 5 min	3,9±3(-1-11)	5±2 (0 a 9)	NS
FC 5 min	8,3±7 (0-23)	11±2 (7 a 15)	NS
T. recuperación OA (n=18)	6,4±3 (3,5-14,3)	4-5	NS
	1 No recupera		
Contracción isométrica (n=15)			
PAS	26,3±16 (2-53)	14±3 (9 a 21)	p<0,01
PAD	15,7±12 (5-49)	12±2 (7 a 15)	NS
FC	8,2±6 (-1-19)	7±1 (5 a 9)	NS
Valsalva (n=17) (Datos referencia de Novak et al.)			
Máxima caída PAM fase II	11,9±9 (1-33)	>20mmHg	-
Máximo PAM recuperación	10,3±12 (-22-28)	>basal mmHg	-
Máximo PAM IV	18,8±11 (0-40)	>basal mmHg	-
Máxima caída PP (n=15)	44,4±15 (23-77)	>50%basal	-
T. recuperación (n=17)	3,4±9 (0,1-39)	<4 seg	-
Sensibilidad barorreceptora (n=18) (Población referencia de Huang et al. n=60)			
Adrenérgico	36,2±28 (1,1-108)	66,1±25	p<0,01
Vagal	7,3±6 (1,6-25,4)	6±3	NS
Global	217±228 (7,6-961)	703,9±147	p<0,01
Tilt test (n=19)			
PAS 2 min	-1,9±9 (-26-13)	0±3 (-7 a 9)	NS
PAD 2min	4,5±4 (-3-11)	5±2 (0 a 11)	NS
FC 2 min	9,2±7 (-4-25)	8±3 (2 a 14)	NS
PAS 5 min	0,8±8 (-19-11)	5±2 (-6 a 11)	p<0,05
PAD 5 min	4,9±5 (-5-13)	4±2 (1 a 9)	NS
FC 5 min	10,2±7 (1-29)	6±2 (3 a 11)	p<0,05
Parasimpático			
Respiración profunda (n=19)	17,2±10 (5-46)	17±2 (11 a 24)	NS
30:15 (n=19)	1,2±0,2 (0,8-1,5)	1,1 ±0,02 (1,08 a 1,13)	p<0,05
VR (n=19)	1,79±0,4 (1,2-2,8)	1,76±0,8 (1,6 a 2,02)	NS

Población mayor de 50 años (n=7)

Estudio control

Tabla 43

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=60) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Estudio Control(n=7)			
PAS (100-140 mmHg)	132,6±15 (111-148)	-	-
PAD (60-90 mmHg)	76,1±6 (65-84)	-	-
PAM (80-95 mmHg)	98,3±9 (83-112)	-	-
FC (60-90 lpm)	71,6±8 (64-87)	-	-

Muestran una ligera elevación de la PAM (98,3 mmHg). Los datos máximos de PAS no son tan llamativos como en los menores de 30 años pero los datos mínimos son bastante elevados (PAS MIN: 111 mmHg).

Ortostatismo activo

Tabla 44

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=60) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Ortostatismo activo (n=6)			
PAS 2 min	11,1±12(-5-28)	4±3 (-1 a 10)	NS
PAD 2 min	7,1±6 (-2-14)	4±2 (-1 a 11)	NS
FC 2 min	9,1± 5(-1-15)	8±2 (4 a 12)	NS
PAS 5 min	8±12 (-3-30)	3±2 (-1 a 8)	NS
PAD 5 min	6,3± 5(1-15)	5±2 (0 a 9)	NS
FC 5 min	11,5±6(1-17)	9±1 (4 a 12)	NS
T. recuperación OA (n=7)	8,7±2 (6,4-12,2)	4-5	NS

No se observan diferencias significativas con la población normal, seguramente debido al bajo n (6). Aun así, se observan incrementos patológicos de la PAS a los 2 y 5 min, que superan en más del doble la media de la normalidad (11,1

mmHg frente a 4 mmHg a los 2 min y 8 mmHg frente a 3 mmHg a los 5 min). La PAD a los 2 min también se observa claramente aumentada.

El T. Recuperación es el más elevado de todos los grupo, el doble de la población referencia (8,7 lpm frente a 4-5 seg), aunque en este caso no existen pacientes que no hayan podido recuperar la PAS durante la prueba.

Contracción isométrica

Tabla 45

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=60) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Contracción isométrica (n=4)			
PAS	21,8±13 (3-29)	13±3(11 a 30)	NS
PAD	12±6 (3-17)	11±2(5 a 17)	NS
FC	7,8±2 (6-10)	6±1(2 a 11)	NS

Existe un aumento exagerado de la PAS que supera la normalidad en más de 8 mmHg de media. Estos datos no son significativos pero deben de ser destacados como resultados de posible significación estadística si la población fuera más numerosa.

Maniobra de Valsalva

Tabla 46

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=60) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Valsalva (n=6) (Datos referencia de Novak et al.)			
Máxima caída PAM fase II	8,7±9 (2-25)	>20mmHg	-
Máximo PAM recuperación	5,8±20 (-20-32)	>basal mmHg	-
Máximo PAM IV	13,6±8 (1-24)	>basal mmHg	-
Máxima caída PP (n=5)	61,3±12 (46-74)	>50%basal	-
T. recuperación(n=5)	1,4±1(0,6-3,5)	<4 seg	-

Al igual que el resto de grupos la Máxima caída de la PAM en la fase II está patológicamente disminuida. Este es el grupo con menor disminución (8,7 mmHg). Al contrario que en el resto de grupos la caída de la PP esta dentro de la normalidad.

El estudio cualitativo de los tests de Valsalva para cada grupo de edad se analiza más adelante (5.2.3.2).

Sensibilidad barorreceptora

Tabla 47

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=60) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Sensibilidad barorreceptora (n=6) (Población referencia de Huang et al. n=90)			
Adrenérgica	43,3±17 (19-67,5)	55,6±21	NS
Vagal	5,6±4 (0,6-12,7)	4,5±2	NS
Global	237,4±217(49-638)	211,6±88	NS

La SB no muestra datos significativos. Es el único grupo que no presenta descenso de la SB global, al contrario, presenta un leve incremento. La SB adrenérgica está disminuida, pero en menor medida que el resto de grupos y no es significativa.

Tilt Test

Tabla 48

	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=60) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Tilt test (n=7)			
PAS 2 min	1±11 (-15-14)	6±3(-12 a 2)	NS
PAD 2min	5,3±5 (0-13)	3±2(-4 a 8)	NS
FC 2 min	10,4±5 (3-15)	2±3(-7 a 13)	p<0,01
PAS 5 min	3±9 (-14-12)	-1±4(-11 a 11)	NS
PAD 5 min	5,9±4 (0-12)	2±2(-3 a 7)	NS
FC 5 min	8,9±5 (2-17)	4±2(-2 a 10)	p<0,05

Se observan los únicos datos significativamente diferentes a la normalidad de este grupo. En concreto, los pacientes mayores de 50 años presentan una FC a los 2 y 5 minutos mayor del doble de la normalidad. A los 2 min con incrementos de 10,4 lpm ($p < 0,01$) y a los 5 min de 8,9 lpm ($p < 0,05$).

Tests parasimpáticos

Tabla 49

	Población estudio Media \pm DE (Min-max)	Población referencia (n=60) Media \pm DE (Min-max)	Signific. estadist.
Parasimpático			
Respiración profunda (n=7)	12,4 \pm 5 (6-20)	12,7 \pm 1 (16 a 24)	NS
30:15 (n=7)	1,1 \pm 0,1 (0,9-1,3)	1,02 \pm 0,02 (1 a 1,06)	NS
VR (n=6)	1,86 \pm 0,5 (1,2-2,5)	1,56 \pm 0,08 (1,21 a 1,94)	NS

No presentan diferencias significativas aunque se ha de señalar el incremento importante del VR (1,86 frente a 1,56 \pm 0,08).

Tabla 50

ESTUDIO AUTONÓMICO			
Edad >50 años - Población referencia >50 años			
	Población estudio Media±DE (Min-max)	Población referencia (n=60) Media±DE (Min-max)	Signific. estadist.
Estudio Control(n=7)			
PAS (100-140 mmHg)	132,6±15 (111-148)	-	-
PAD (60-90 mmHg)	76,1±6 (65-84)	-	-
PAM (80-95 mmHg)	98,3±9 (83-112)	-	-
FC (60-90 lpm)	71,6±8 (64-87)	-	-
Ortostatismo activo (n=6)			
PAS 2 min	11,1±12(-5-28)	4±3 (-1 a 10)	NS
PAD 2 min	7,1±6 (-2-14)	4±2 (-1 a 11)	NS
FC 2 min	9,1± 5(-1-15)	8±2 (4 a 12)	NS
PAS 5 min	8±12 (-3-30)	3±2 (-1 a 8)	NS
PAD 5 min	6,3± 5(1-15)	5±2 (0 a 9)	NS
FC 5 min	11,5±6(1-17)	9±1 (4 a 12)	NS
T. recuperación OA (n=7)	8,7±2 (6,4-12,2)	4-5	NS
Contracción isométrica (n=4)			
PAS	21,8±13 (3-29)	13±3(11 a 30)	NS
PAD	12±6 (3-17)	11±2(5 a 17)	NS
FC	7,8±2 (6-10)	6±1(2 a 11)	NS
Valsalva (n=6) (Datos referencia de Novak et al.)			
Máxima caída PAM fase II	8,7±9 (2-25)	>20mmHg	-
Máximo PAM recuperación	5,8±20 (-20-32)	>basal mmHg	-
Máximo PAM IV	13,6±8 (1-24)	>basal mmHg	-
Máxima caída PP (n=5)	61,3±12 (46-74)	>50%basal	-
T. recuperación(n=5)	1,4±1(0,6-3,5)	<4 seg	-
Sensibilidad barorreceptora (n=6) (Población referencia de Huang et al. n=90)			
Adrenérgica	43,3±17 (19-67,5)	55,6±21	NS
Vagal	5,6±4 (0,6-12,7)	4,5±2	NS
Global	237,4±217(49-638)	211,6±88	NS
Tilt test (n=7)			
PAS 2 min	1±11 (-15-14)	6±3(-12 a 2)	NS
PAD 2min	5,3±5 (0-13)	3±2(-4 a 8)	NS
FC 2 min	10,4±5 (3-15)	2±3(-7 a 13)	p<0,01
PAS 5 min	3±9 (-14-12)	-1±4(-11 a 11)	NS
PAD 5 min	5,9±4 (0-12)	2±2(-3 a 7)	NS
FC 5 min	8,9±5 (2-17)	4±2(-2 a 10)	p<0,05
Parasimpático			
Respiración profunda (n=7)	12,4±5 (6-20)	12,7±1 (16 a 24)	NS
30:15 (n=7)	1,1±0,1 (0,9-1,3)	1,02 ±0,02 (1 a 1,06)	NS
VR (n=6)	1,86±0,5 (1,2-2,5)	1,56±0,08 (1,21 a 1,94)	NS

5.2.3.3 Grupos de edad según tipo de respuesta a la maniobra de Valsalva

Tabla 51

ESTUDIO AUTONÓMICO TEST DE VALSALVA EDAD SEGÚN TIPO DE RESPUESTA						
	< 30 AÑOS (n=10)		30-50 AÑOS (n=18)		>50 AÑOS (n=6)	
	NORMAL %(n)	NO NORMAL %(n)	NORMAL %(n)	NO NORMAL %(n)	NORMAL %(n)	NO NORMAL %(n)
Valsalva						
Máxima caída PAM fase II	50(5)	50(5)	16,7(3)	83,3(15)	16,7(1)	83,3(5)
Máximo PAM recup.	70(7)	30(3)	88,9(16)	11,1(2)	66,7(4)	33,3(2)
Máximo PAM IV	100(10)	0(0)	100(18)	0(0)	100(6)	0(0)
Máxima caída PP (n=9, 17 y 5)	22,2(2)	77,8(7)	52,9(9)	47,1(8)	80(4)	20(1)
T. recuperación (n=11, 18 y 5)	90,9(10)	9,1(1)	94,4(17)	5,6(1)	100(6)	0(0)

Como los valores normales de las pruebas del estudio autonómico difieren con la edad no se ha podido realizar un análisis de medias comparativo T de Student fiable entre grupos de edad. La única prueba en la que no existe evidencia que sus parámetros se modifiquen con la edad es la MV. Por lo que se ha llevado a cabo un estudio comparativo de los grupos de edad con las variables cualitativas según el porcentaje de pacientes “normales” y “no normales” de cada grupo.

El análisis no muestra diferencias significativas entre los grupos, pero se pueden sacar las siguientes conclusiones:: 1) los mayores porcentajes de pacientes con máxima caída de PAM en fase II patológica aparecen en los grupos mayores de 30 años (83,3% ambos); 2) la caída de la PP es menor de lo normal en la mayoría de los pacientes menores de 30 años (77,8%); y 3) en el resto de parámetros predominan las respuestas normales.

5.2.4 Grupos de cirugía

5.2.4.1 Variables cualitativas

Tabla 52

DATOS CUALITATIVOS CIRUGÍA SI-CIRUGÍA NO		
	Cirugía No (n=27) %(pac.)	Cirugía Si (n=16) %(pac.)
Semiología autonómica	66,7%(18)	81,3%(13)
Localización CC		
Mesencéfalo	40,7%(11)	18,8%(3)
Protuberancia	70,4%(19)	43,8%(7)
Bulbo	59,3%(16)	81,3%(13)
Juicio Clínico (n=42)	(n=27)	(n=15)
Normal	7,4%(2)	6,7%(1)
No Normal	92,6%(25)	93,3%(14)
Diagnóstico (n=42)	(n=27)	(n=15)
Hipertensión basal	22,2%(6)	6,7%(1)
Hipotensión basal	14,8%(4)	20%(3)
Hiperactividad simpática	33,3%(9)	40%(6)
Hiperreactividad simpática	18,5%(5)	13,3%(2)
Inestabilidad autonómica	55,6%(15)	60%(9)
Hipotensión ortostática	29,6%(8)	33,3%(5)
Hiperactividad parasimpática	7,4%(2)	6,7%(1)
Hipoactividad parasimpática	7,4%(2)	0%(0)
Hiperreactividad parasimpática	0%(0)	6,7%(1)
POTs	14,8%(4)	6,7%(1)
Lentificación de respuestas	11,1%(3)	6,7%(1)
Alt. Sensibilidad barorreceptora	7,4%(2)	13,3%(2)
Hiperhidrosis	0%(0)	6,7%(1)
Gravedad (CASS)* (n=42)	(n=27)	(n=15)
Cardiovagal	1,56	1,20
Adrenérgica	0,89	1,33
Total	2,44	2,53

* Dato cuantitativo que se ha incluido porque era relevante para esta tabla

Los pacientes intervenidos tienen un mayor porcentaje de casos con sintomatología autonómica (81,3%) que los no intervenidos (66,7%). Hay un claro predominio de las lesiones bulbares en los intervenidos, con un 81,3%, mientras que predominan las protuberanciales en los no operados con un 70,4%.

Los casos “No normales” son similares en ambos grupos. El diagnóstico que predomina en el grupo “Cirugía No” es la inestabilidad autonómica con un

55,6%, seguida de la hiperactividad simpática y la HO. A destacar en este grupo el porcentaje de pacientes con hipertensión basal (22,2%) frente al de los intervenidos (6,7%) y el de POTs, con un 14,8% frente a un 6,7% de los intervenidos. En el grupo “Cirugía Si” predomina claramente la inestabilidad con un 60%, la hiperactividad simpática (40%) y la HO (33,3%).

Existe un mayor grado de gravedad del fallo cardiovagal (1,56 puntos) en los no intervenidos, mientras que los intervenidos presentan una mayor afectación adrenérgica y total con 1,33 y 2,53 puntos, respectivamente.

5.2.4.2 Estudio autonómico

Para una valoración minuciosa de los hallazgos se ha realizado un análisis de las variables cuantitativas y un análisis de las variables cualitativas por separado. Cada análisis nos aporta información específica para poder sacar conclusiones más fiables. En el análisis cualitativo se muestra la distribución de cada grupo según el tipo de respuesta.

Estudio control

Análisis cuantitativo

Tabla 53

	Cirugía NO (n=27) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía NO-SI	Cirugía SI (n=16) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Estudio Control (n=27 y 16)						
PAS (100-140 mmHg)	119,7±17	NS	119,6±20	-	-	-
PAD (60-90 mmHg)	73,±10	NS	73,6±10	-	-	-
PAM (80-95 mmHg)	92,2±12	NS	92,7±14	-	-	-
FC (60-90 lpm)	79±15	NS	74±16	-	-	-

No se observan diferencias entre los grupos

Análisis cualitativo

Tabla 54

	CIRUGÍA NO			CIRUGÍA SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Estudio control (n= 27 y 16)						
PAS (100-140)	18,5(5)	66,7(18)	14,8(4)	18,8(3)	68,8(11)	12,5(2)
PAD (60-90)	22,2(6)	70,4(19)	7,4(2)	25(4)	68,8(11)	6,3(1)
PAM (80-95)	40,7(11)	44,4(12)	14,8(4)	31,3(5)	56,3(9)	12,5(2)
FC (60-90)	14,8(4)	81,5(22)	3,7(1)	12,5(2)	75(12)	12,5(2)

Los porcentajes son similares en ambos grupos. Predominan las respuestas normales aunque este predominio es menor en la PAM del grupo “Cirugía no” con aumento de los casos de aumento de la PAM.

Ortostatismo activo

Análisis cuantitativo

Tabla 55

	Cirugía NO (n=27) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía NO-SI	Cirugía SI (n=16) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Ortostatismo activo (n= 26 y 15)						
PAS 2 min	5,2±9	NS	-0,2±10	2±3 (-7 a 10)	NS	NS
PAD 2 min	4,8±5	NS	2,7±6	5±2 (-1 a 12)	NS	NS
FC 2 min	8,9± 8	NS	9,7±6	10±2 (4 a 21)	NS	NS
PAS 5 min	4,7±8	NS	-0,6±10	2±2 (-5 a 8)	NS	NS
PAD 5 min	3,7±4	NS	3,4±7	5±2 (-2 a 10)	NS	NS
FC 5 min	11,9±9	NS	10,9±6	10±2 (4 a 20)	NS	NS
T. Recuperación OA (n=25 y 12)	7,7±3	NS	6,4±3	4-5 seg	-	-

Muestra patrones diferentes de la PAS a los 2 y 5 min. en ambos grupos. Los pacientes intervenidos presentan una tendencia hacia la HO (-0,2 mmHg a los 2 min y -0,6 mmHg a los 5 min) y los no intervenidos hacia el incremento de la PAS (+5,2 mmHg a los 2 min y +4,7 mmHg a los 5 min). No existen diferencias significativas entre los dos grupos ni con la población normal, pero si una diferencia evidente entre grupos ($p < 0,1$) que se debe resaltar.

Estas diferencias quedan reflejadas en las figuras 43 y 44.

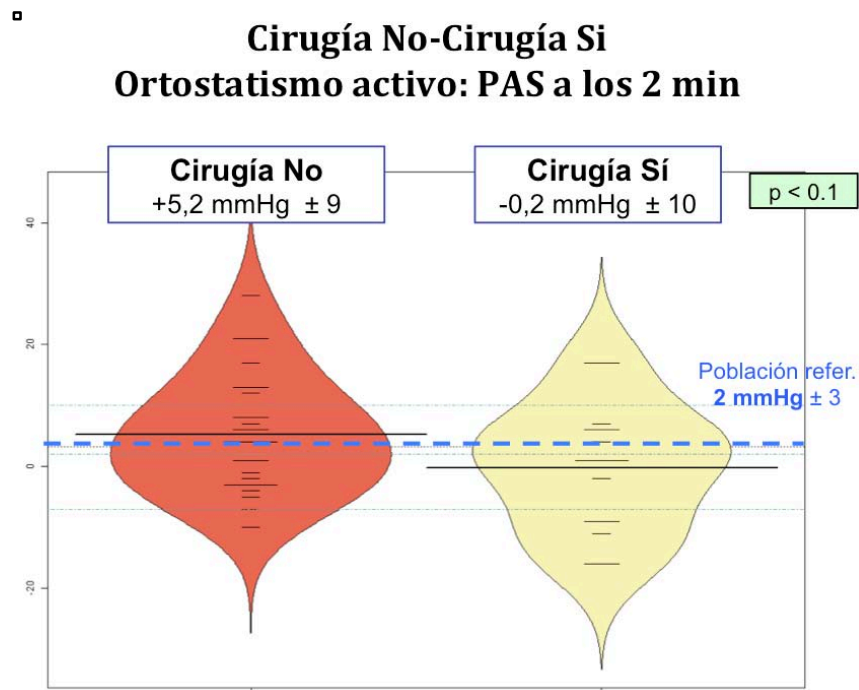


Figura 43: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la PAS a los 2 min en el OA en los grupos de Cirugía si/no. En verde se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos con la población referencia.

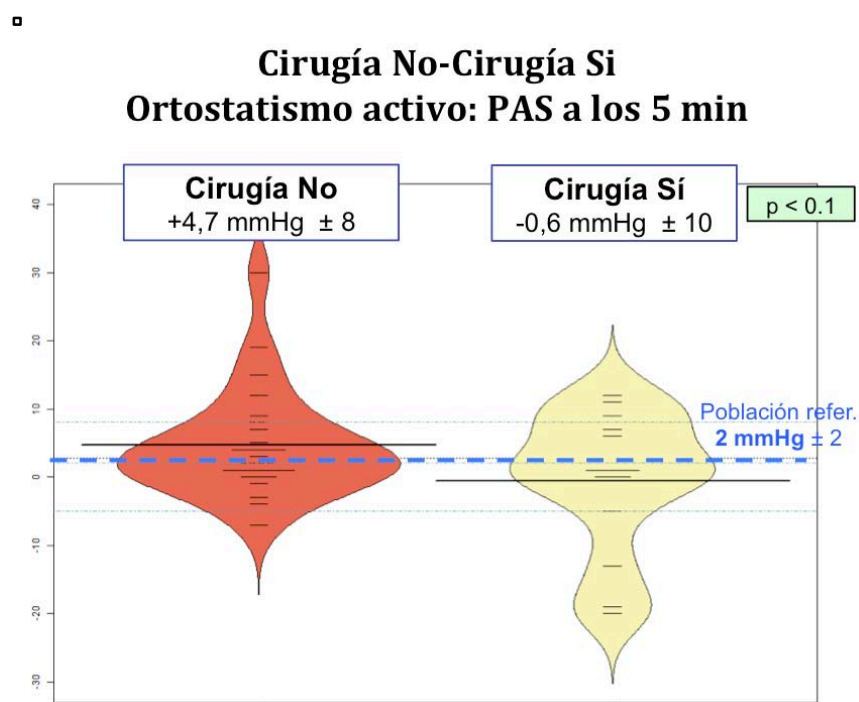


Figura 44: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la PAS a los 5 min en el OA en los grupos de Cirugía si/no. En verde se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos con la población referencia.

Análisis cualitativo

Tabla 56

	CIRUGÍA NO			CIRUGÍA SÍ		
	Respuest. Increment % (n)	Respuest. normal % (n)	Respuest. dismin. % (n)	Respuest. increment. % (n)	Respuest normal % (n)	Respuest. dismin. % (n)
Ortostatismo activo (n= 26 y 15)						
PAS 2 min	46,2(12)	23,1(6)	30,8 (8)	33,3(5)	26,7(4)	40(6)
PAD 2 min	26,9(7)	46,2(12)	26,9 (7)	13,3(2)	40(6)	46,7(7)
FC 2 min	34,6(9)	15,4(4)	50 (13)	40(6)	20(3)	40(6)
PAS 5 min	33,3(8)	50(12)	16,7 (4)	38,5(5)	30,8(4)	30,8(4)
PAD 5 min	16,7(4)	45,8(11)	37,5 (9)	28,6(4)	35,7(5)	35,7(5)
FC 5 min	41,7(10)	20,8(5)	37,5 (9)	57,1(8)	7,1(1)	35,7(5)
T. Recuperación (n=25 y 12)	100(25)	0(0)	-	83,3(10)	16,7(2)	-

El análisis cualitativo confirma los datos obtenidos del cuantitativo y ofrece nuevos datos patológicos.

Se confirma que hay un predominio de pacientes no intervenidos con respuesta incrementada de la PAS (46,2%), mientras que en los intervenidos predominan las respuestas disminuidas tanto en PAS (40%) como en PAD (46,7%). Los datos de PAS se normalizan más a los 5 min.

Como nuevos datos se pueden observar un que en la mitad de los pacientes de “Cirugía NO” se produce una respuesta disminuida de la FC a los 2 min, y por el contrario, en el grupo de “Cirugía SI” se produce una respuesta aumentada en el 57,1% de los pacientes a los 5 min. En este grupo sólo un 7,1% (1 paciente) tienen una respuesta de FC a los 5 min.

El 100% de los pacientes no intervenidos presentan un tiempo de recuperación aumentado, dato mayor al 83,3% de los intervenidos.

Contracción isométrica

Análisis cuantitativo

Tabla 57

	Cirugía NO (n=27) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía NO-SI	Cirugía SI (n=16) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Contracción isométrica (n=16 y 11)						
PAS	17,3±10	NS	26,9±18	14±3(9 a 30)	NS	p<0,05
PAD	9,8±5	NS	18,5±13	12±2(5 a 17)	NS	NS
FC	8,1±4	NS	8,9±6	7±2(2 a 13)	NS	NS

Demuestra un claro aumento de la PAS y PAD del grupo “Cirugía SI”. Este grupo presenta incrementos mayores de 10mmHg en la PAS comparado con la normalidad (p<0,05). Los no intervenidos presentan parámetros cercanos a la normalidad, con evidentes diferencias respecto al grupo de intervenidos (p<0,1), pero no existen diferencias significativas (**Figura 45 y 46**).

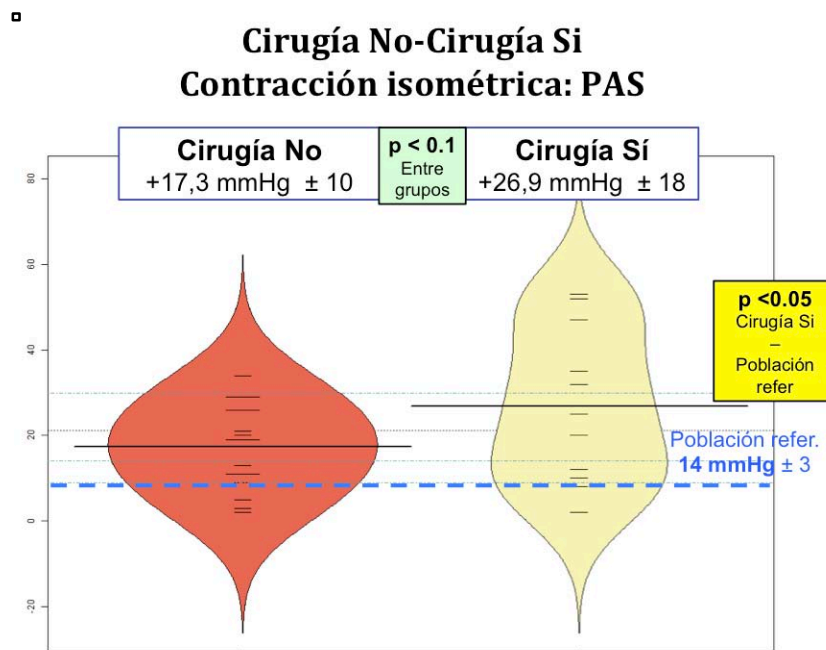


Figura 45: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la PAS en la CI en los grupos de Cirugía si/no. En verde se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y en amarillo entre el grupo Cirugía sí con la población referencia.

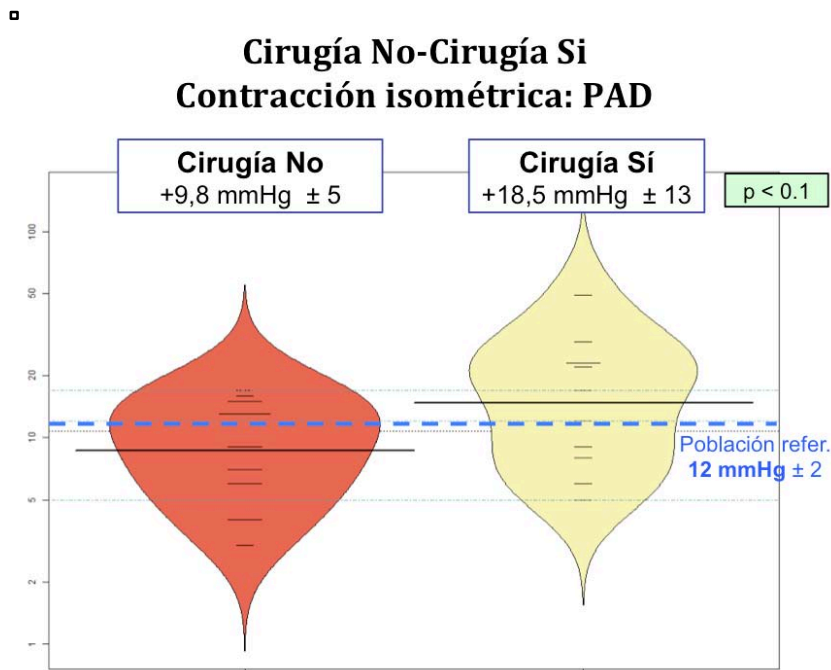


Figura 46: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la PAD en la CI en los grupos de Cirugía si/no. En verde se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos con la población referencia.

Estudio cualitativo

Tabla 58

	CIRUGÍA NO			CIRUGÍA SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Contracción isométrica (n=16 y 11)						
PAS	56,3(9)	18,8(3)	25 (4)	63,6(7)	9,1(1)	27,3(3)
PAD	25(4)	18,8(3)	56,3(9)	54,5(6)	9,1(1)	36,4(4)
FC	37,5(6)	43,8(7)	18,8(3)	45,5(5)	27,3(3)	27,3(3)

En el grupo “Cirugía SI” se observa que más del 45% de los pacientes presentan una respuesta incrementada de PAS, PAD y FC, llegando a ser en la PAS un 63,6% de los pacientes. Sólo 1 paciente muestra datos normales en la PAS y la PAD.

En el grupo de “Cirugía NO” también se observan datos patológicos con un predominio de la respuesta incrementada en la PAS y disminuida en la PAD.

Maniobra de Valsalva

Tabla 59

	Cirugía NO (n=27) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía NO-SI	Cirugía SI (n=16) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Valsalva (n=21 y 12) (Datos referencia de Novak et al.)						
Máxima caída PAM fase II	11,9±9	NS	14,8±10	>20mmHg	-	-
Máximo PAM recuperación	9,8±14	NS	8±15	>basal mmHg	-	-
Máximo PAM IV	18,2±12	NS	18,3±15	>basal mmHg	-	-
Máxima caída PP (n=26)	46,1±18	NS	40,3±20	>50%basal	-	-
T. recuperación	3,2±8	NS	2,1±4	<4 seg	-	-

No hay diferencias entre los grupos.

Análisis cualitativo

Tabla 60

ESTUDIO AUTONÓMICO TEST DE VALSALVA CIURGÍA NO – CIRUGÍA SÍ						
	CIRUGÍA NO		CIRUGÍA SI		Población referencia (Novak et al.)	Sign. estad
	Respuesta NORMAL %(n)	Respuesta NO NORMAL %(n)	Respuesta NORMAL %(n)	Respuesta NO NORMAL %(n)		
Valsalva						
Máxima caída PAM fase II (n=21 y 13)	19(4)	81(17)	38,5(5)	61,5(8)	>20mmHg	NS
Máximo PAM recup. (n=21 y 13)	81(17)	19(4)	76,9(10)	23,1(3)	>basal mmHg	NS
Máximo PAM IV (n=21 y 13)	21(100)	0(0)	13(100)	0(0)	>basal mmHg	NS
Máxima caída PP (n=18 y 13)	50(9)	50(9)	46,2(6)	53,8(7)	>50%basal	NS
T. recuperación (n=21 y 13)	95,2(20)	4,8(1)	92,3(12)	7,7(1)	<4 seg	NS

Se observa un dato destacable: el 81% de los pacientes no operados muestran una respuesta “No normal” de la caída de la PAM en la fase II. En los operados es también destacable pero de menor cuantía (61,5%).

Sensibilidad barorreceptora

Análisis cuantitativo

Tabla 61

	Cirugía NO (n=27) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía NO-SI	Cirugía SI (n=16) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Sensibilidad barorreceptora (n=21 y 13) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	43±26	NS	37,2±31	62±23	p<0,05	p<0,05
Vagal	5,7±5	NS	7,8±6	5,6±2	NS	NS
Global	253±386	NS	245,3±254	302,7±127	NS	NS

No existen diferencias significativas entre los grupos pero ambos grupos presentan una SB adrenérgica disminuida significativamente respecto a la normalidad ($p<0,05$).

Análisis cualitativo

Tabla 62

	CIRUGÍA NO			CIRUGÍA SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Sensibilidad barorreceptora (n=21 y 13) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	19(4)	28,6(6)	52,4(11)	7,7(1)	23,1(3)	69,2(9)
Vagal	28,6(6)	28,6(6)	42,9(9)	30,8(4)	46,2(6)	23,1(3)
Global	9,5(2)	28,6(6)	61,9(13)	15,4(2)	46,2(6)	38,5(5)

Los pacientes no operados presentan mayores porcentajes de respuesta disminuida en todos los parámetros de la SB. En los operados se observa el mayor porcentaje patológico prácticamente un 70% de respuesta disminuida en la SB adrenérgica.

Tilt Test

Análisis cuantitativo

Tabla 63

	Cirugía NO (n=27) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía NO-SI	Cirugía SI (n=16) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Tilt test (n=27 y 16)						
PAS 2 min	-3,4±11	NS	-2,4±8	-3±3(-12 a -9)	NS	NS
PAD 2min	3,1±8	NS	4±6	3±2(-4 a 11)	NS	NS
FC 2 min	12,3±11	NS	10,2±7	5±3(-7 a 14)	p<0,01	p<0,05
PAS 5 min	-0,4±11	NS	-1,6±12	0±3(-11 a 11)	NS	NS
PAD 5 min	3,4±8	NS	3,8±9	2±2(-8 a 9)	NS	NS
FC 5 min	13,5±12	NS	11,3±7	6±2(-2 a 18)	p<0,01	p<0,01

Los parámetros de PA no difieren significativamente entre grupos ni con la normalidad. Se observa una taquicardia exagerada en ambos grupos durante todo el test y son significativamente diferentes a la normalidad (p<0,01). Este hallazgo aparece en toda la muestra poblacional (Ver datos de la "población total"), con una tendencia a mayor taquicardia en los no operados pero sin diferencias entre grupos.

Análisis cualitativo

Tabla 64

	CIRUGÍA NO			CIRUGÍA SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Tilt test (n=27 y 16)						
PAS 2 min	40,7(11)	22,2(6)	37(10)	31,3 (5)	43,8(7)	25(4)
PAD 2min	40,7(11)	37(10)	22,2(6)	37,5(6)	50(8)	12,5(2)
FC 2 min	63(17)	29,6(8)	7,4(2)	62,5(10)	25(4)	12,5(2)
PAS 5 min	42,3(11)	34,6(9)	23,1(6)	43,8(7)	18,8(3)	37,5(6)
PAD 5 min	57,7(15)	26,9(7)	15,4(4)	62,5 (10)	18,8(3)	18,8(3)
FC 5 min	65,4(17)	15,4(4)	19,2(5)	68,8 (11)	12,5(2)	18,8(3)

Los porcentajes que más predominan en ambos grupos son los de "respuesta incrementada). Se confirma el predominio, mayor de 60% en ambos, de la respuesta incrementada en la FC. Los pacientes no intervenidos muestran

mayores porcentajes de respuesta incrementada de la PAS a los 2 min y los intervenidos a los 5 min.

Tests parasimpáticos

Análisis cuantitativo

Tabla 65

	Cirugía NO (n=27) Media±DE	Signific. estadíst. Cirugía NO-SI	Cirugía SI (n=16) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Parasimpático						
RP (n=26 y 15)	17±10	NS	21,6±10	15±2(8 a 24)	NS	p<0,05
30:15 (n=41)	1,12±0,1	p<0,05	1,25±0,1	1,1±0,07 (1 a 1,2)	NS	p<0,01
VR (n=23 y 14)	1,75±0,4	NS	1,95±0,4	1,68±0,09 (1,21 a 2,08)	NS	p<0,05

Se observa en los pacientes intervenidos un incremento significativo de la media en el test de RP y en el VR con respecto a la normalidad (p<0,05), y en el 30:15 con respecto a la normalidad (p<0,01) y entre grupos (p<0,05) (**Figuras 47-49**).

Análisis cualitativo

Tabla 66

	CIRUGÍA NO			CIRUGÍA SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Parasimpático						
RP (n=26 y 15)	42,3(11)	15,4(4)	42,3(11)	73,3(11)	6,7(1)	20(3)
30:15 (n=41)	30,8(8)	53,8(14)	15,4(4)	80(12)	13,3(2)	6,7(1)
VR (n=23 y 14)	33,3(8)	29,2(7)	37,5(9)	64,3(9)	21,4(3)	14,3(2)

Se observan los datos más destacables y diferentes entre ambos grupos. Las respuestas incrementadas predominan en el grupo de "Cirugía SI", con un 73,3% en la RP, un 80% en el 30:15 y un 64,3 en el VR (**Figuras 47-49**).

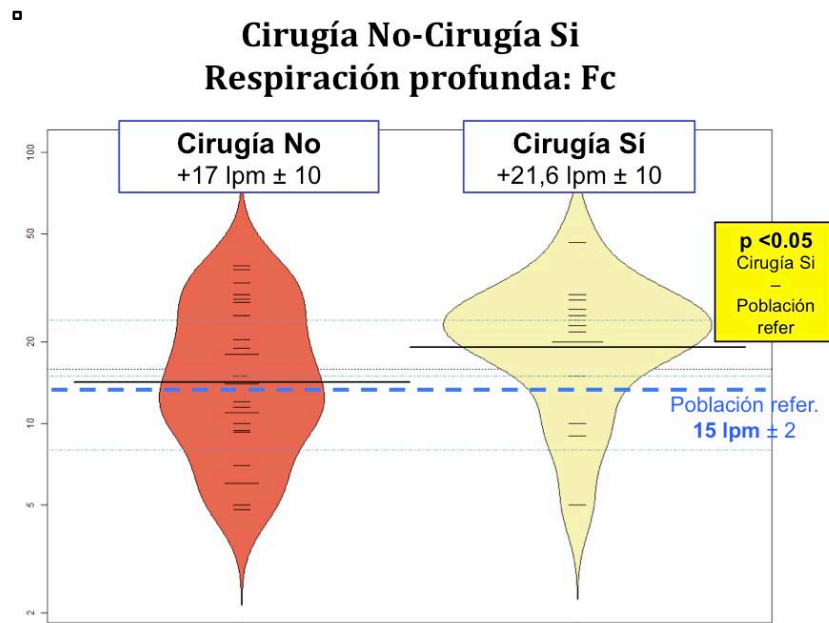


Figura 47: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la RP en los grupos Cirugía si/no. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre el grupo Cirugía si con la población referencia.

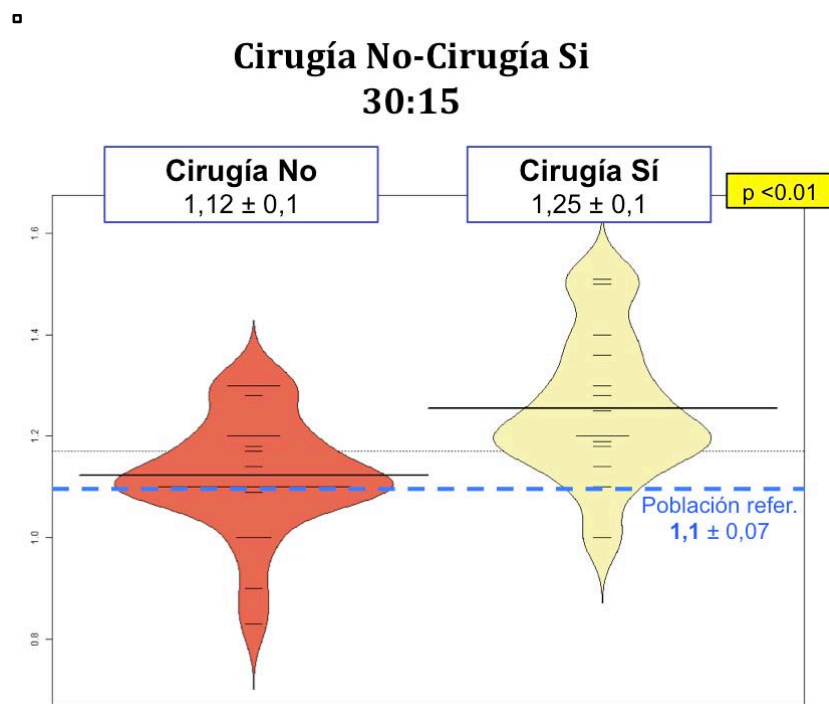


Figura 48: Bean plot que muestra la distribución de los datos del 30:15 en los grupos Cirugía si/no. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre el grupo Cirugía si con la población referencia.

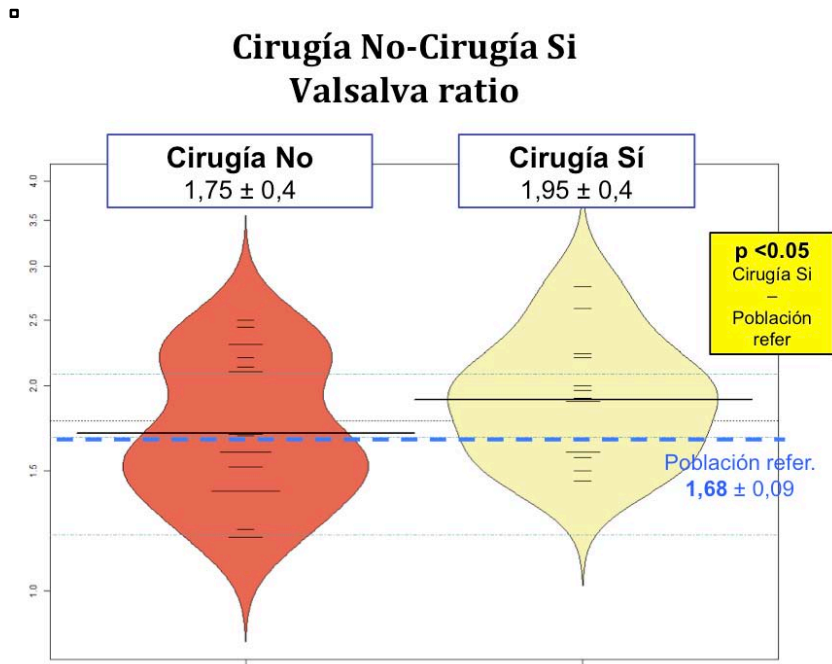


Figura 49: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la VR en los grupos Cirugía si/no. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre el grupo Cirugía si con la población referencia.

Tabla 67

ESTUDIO AUTONÓMICO Cirugía NO - Cirugía SI						
	Cirugía NO (n=27) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía NO-SI	Cirugía SI (n=16) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Estudio Control (n=27 y 16)						
PAS (100-140 mmHg)	119,7±17	NS	119,6±20	-	-	-
PAD (60-90 mmHg)	73,±10	NS	73,6±10	-	-	-
PAM (80-95 mmHg)	92,2±12	NS	92,7±14	-	-	-
FC (60-90 lpm)	79±15	NS	74±16	-	-	-
Ortostatismo activo (n= 26 y 15)						
PAS 2 min	5,2±9	NS	-0,2±10	2±3 (-7 a 10)	NS	NS
PAD 2 min	4,8±5	NS	2,7±6	5±2 (-1 a 12)	NS	NS
FC 2 min	8,9± 8	NS	9,7±6	10±2 (4 a 21)	NS	NS
PAS 5 min	4,7±8	NS	-0,6±10	2±2 (-5 a 8)	NS	NS
PAD 5 min	3,7±4	NS	3,4±7	5±2 (-2 a 10)	NS	NS
FC 5 min	11,9±9	NS	10,9±6	10±2 (4 a 20)	NS	NS
T. Recuperación OA (n=25 y 12)	7,7±3	NS	6,4±3	4-5	-	-
Contracción isométrica (n=16 y 11)						
PAS	17,3±10	NS	26,9±18	14±3(9 a 30)	NS	p<0,05
PAD	9,8±5	NS	18,5±13	12±2(5 a 17)	NS	NS
FC	8,1±4	NS	8,9±6	7±2(2 a 13)	NS	NS
Valsalva (n=21 y 12) (Datos referencia de Novak et al.)						
Máxima caída PAM fase II	11,9±9	NS	14,8±10	>20mmHg	-	-
Máximo PAM recuperación	9,8±14	NS	8±15	>basal mmHg	-	-
Máximo PAM IV	18,2±12	NS	18,3±15	>basal mmHg	-	-
Máxima caída PP (n=26)	46,1±18	NS	40,3±20	>50%basal	-	-
T. recuperación	3,2±8	NS	2,1±4	<4 seg	-	-
Sensibilidad barorreceptora (n=21 y 13) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	43±26	NS	37,2±31	62±23	p<0,05	p<0,05
Vagal	5,7±5	NS	7,8±6	5,6±2	NS	NS
Global	253±386	NS	245,3±254	302,7±127	NS	NS
Tilt test (n=27 y 16)						
PAS 2 min	-3,4±11	NS	-2,4±8	-3±3(-12 a -9)	NS	NS
PAD 2min	3,1±8	NS	4±6	3±2(-4 a 11)	NS	NS
FC 2 min	12,3±11	NS	10,2±7	5±3(-7 a 14)	p<0,01	p<0,05
PAS 5 min	-0,4±11	NS	-1,6±12	0±3(-11 a 11)	NS	NS
PAD 5 min	3,4±8	NS	3,8±9	2±2(-8 a 9)	NS	NS
FC 5 min	13,5±12	NS	11,3±7	6±2(-2 a 18)	p<0,01	p<0,01
Parasimpático						
RP (n=26 y 15)	17±10	NS	21,6±10	15±2(8 a 24)	NS	p<0,05
30:15 (n=41)	1,12±0,1	p<0,05	1,25±0,1	1,1±0,07 (1 a 1,2)	NS	p<0,01
VR (n=23 y 14)	1,75±0,4	NS	1,95±0,4	1,68±0,09 (1,21 a 2,08)	NS	p<0,05

Tabla 68

ESTUDIO AUTONÓMICO CIRUGÍA NO - CIRUGÍA SÍ Grupos de tipo de respuesta						
	CIRUGÍA NO			CIRUGÍA SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Estudio control (n= 27 y 16)						
PAS (100-140)	18,5(5)	66,7(18)	14,8(4)	18,8(3)	68,8(11)	12,5(2)
PAD (60-90)	22,2(6)	70,4(19)	7,4(2)	25(4)	68,8(11)	6,3(1)
PAM (80-95)	40,7(11)	44,4(12)	14,8(4)	31,3(5)	56,3(9)	12,5(2)
FC (60-90)	14,8(4)	81,5(22)	3,7(1)	12,5(2)	75(12)	12,5(2)
Ortostatismo activo (n= 26 y 15)						
PAS 2 min	46,2(12)	23,1(6)	30,8 (8)	33,3(5)	26,7(4)	40(6)
PAD 2 min	26,9(7)	46,2(12)	26,9 (7)	13,3(2)	40(6)	46,7(7)
FC 2 min	34,6(9)	15,4(4)	50 (13)	40(6)	20(3)	40(6)
PAS 5 min	33,3(8)	50(12)	16,7 (4)	38,5(5)	30,8(4)	30,8(4)
PAD 5 min	16,7(4)	45,8(11)	37,5 (9)	28,6(4)	35,7(5)	35,7(5)
FC 5 min	41,7(10)	20,8(5)	37,5 (9)	57,1(8)	7,1(1)	35,7(5)
T. Recuperación (n=25 y 12)	100(25)	0(0)	-	83,3(10)	16,7(2)	-
Contracción isométrica (n=16 y 11)						
PAS	56,3(9)	18,8(3)	25 (4)	63,6(7)	9,1(1)	27,3(3)
PAD	25(4)	18,8(3)	56,3(9)	54,5(6)	9,1(1)	36,4(4)
FC	37,5(6)	43,8(7)	18,8(3)	45,5(5)	27,3(3)	27,3(3)
Sensibilidad barorreceptora (n=21 y 13) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	19(4)	28,6(6)	52,4(11)	7,7(1)	23,1(3)	69,2(9)
Vagal	28,6(6)	28,6(6)	42,9(9)	30,8(4)	46,2(6)	23,1(3)
Global	9,5(2)	28,6(6)	61,9(13)	15,4(2)	46,2(6)	38,5(5)
Tilt test (n=27 y 16)						
PAS 2 min	40,7(11)	22,2(6)	37(10)	31,3 (5)	43,8(7)	25(4)
PAD 2min	40,7(11)	37(10)	22,2(6)	37,5(6)	50(8)	12,5(2)
FC 2 min	63(17)	29,6(8)	7,4(2)	62,5(10)	25(4)	12,5(2)
PAS 5 min	42,3(11)	34,6(9)	23,1(6)	43,8(7)	18,8(3)	37,5(6)
PAD 5 min	57,7(15)	26,9(7)	15,4(4)	62,5 (10)	18,8(3)	18,8(3)
FC 5 min	65,4(17)	15,4(4)	19,2(5)	68,8 (11)	12,5(2)	18,8(3)
Parasimpático						
RP (n=26 y 15)	42,3(11)	15,4(4)	42,3(11)	73,3(11)	6,7(1)	20(3)
30:15 (n=41)	30,8(8)	53,8(14)	15,4(4)	80(12)	13,3(2)	6,7(1)
VR (n=23 y 14)	33,3(8)	29,2(7)	37,5(9)	64,3(9)	21,4(3)	14,3(2)

5.2.5 Grupos extrínseco-intrínseco

5.2.5.1 Variables cualitativas

Tabla 69

DATOS CUALITATIVOS INTRÍNSECOS-EXTRÍNSECOS		
	Intrínsecos (n=22) % (pac.)	Extrínsecos (n=21) % (pac.)
Semiología		
Si	66,7%(14)	77,3%(17)
Tipo de cirugía		
No cirugía	66,7%(14)	59,1%(13)
Parcial	9,5%(2)	4,5%(1)
Total	23,8%(5)	36,4%(8)
Localización CC		
Mesencéfalo	38,5%(8)	27,3(6)
Protuberancia	57,1%(12)	63,6%(14)
Bulbo	47,6%(10)	86,4%(19)
Juicio Clínico		
Normal	4,8%(1)	9,5%(2)
No Normal	95,2%(20)	90,5%(19)
Diagnóstico		
Hipertensión basal	19%(4)	14,3%(3)
Hipotensión basal	19%(4)	14,3(3)
Hiperactividad simpática	28,6%(6)	42,9%(9)
Hiperreactividad simpática	9,5%(2)	23,8%(5)
Inestabilidad autonómica	52,4%(11)	61,9%(13)
Hipotensión ortostática	28,6%(6)	33,3%(7)
Hiperactividad parasimpática	0%(0)	14,3%(3)
Hipoactividad parasimpática	4,8%(1)	4,8%(1)
Hiperreactividad parasimpática	0%(0)	4,8%(1)
POTs	19%(4)	4,8%(1)
Lentificación de respuestas	14,3%(3)	4,8%(1)
Alt. Sensibilidad barorreceptora	9,5%(2)	9,5%(2)
Hiperhidrosis	4,8%(1)	0%(0)
Gravedad (CASS)*		
Cardiovagal	1,29	1,57
Adrenérgica	1	1,1
Total	2,29	2,67

* Dato cuantitativo que se ha incluido porque era relevante para esta tabla

Existe una mayor proporción de casos de tumores extrínsecos (77,3%) con clínica que los intrínsecos (66,7%). En los extrínsecos se realizaron mayor número de resección totales (36,4%), mientras que en los intrínsecos

predominó la actitud conservadora (66,7%). La localización bulbar predominó en los extrínsecos (86,4%) y la protuberancial en los intrínsecos (57,1%).

Los intrínsecos presentan un ligero mayor porcentaje de estudios no normales con un 95,2%, frente a un 90,5% de los extrínsecos. El diagnóstico predominante en los intrínsecos es la inestabilidad autonómica, en la mitad de los casos, seguida de la hiperactividad simpática e hipotensión ortostática. Se debe destacar la aparición de un mayor número de casos de POTs y de lentificación de las respuestas autonómicas en estos tumores. Los diagnósticos en las lesiones extrínsecas son más numerosos y heterogéneos, donde también predomina la inestabilidad, con 6 de cada 10 casos, la hiperactividad simpática y la hipotensión ortostática. Debemos destacar la hiperreactividad simpática y la hiperactividad parasimpática en este grupo (23,8% y 14,3 %, respectivamente).

En cuanto a la gravedad media, las lesiones extrínsecas presentan mayor gravedad en todos los parámetros: cardiovagal, adrenérgico y total.

5.2.5.2 Estudio autonómico

Estudio control

Análisis cuantitativo

Tabla 70

	Intrínsecos (n=21) Media±DE	Signif. estad. Intrins - Extrins	Extrínsecos (n=22) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Intrins.	Signif. estad. Extrins.
Estudio Control (n=21 y 22)						
PAS (100-140 mmHg)	118,5±18	NS	120,5±19	-	-	-
PAD (60-90 mmHg)	73,6±11	NS	72,9±9	-	-	-
PAM (80-95 mmHg)	92,2±14	NS	92,6±12	-	-	-
FC (60-90 lpm)	78,7±18	NS	75,7±14	-	-	-

No muestra diferencias significativas en cuanto a PA y FC entre los grupos.

Análisis cualitativo

Tabla 71

	INTRÍNSECOS			EXTRÍNSECOS		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Estudio control (n= 21 y 22)						
PAS (100-140)	14,3(3)	66,7(14)	19(4)	22,7(5)	68,2(15)	9,1(2)
PAD (60-90)	23,8(5)	61,9(13)	14,3(3)	22,7(5)	77,3(17)	0(0)
PAM (80-95)	42,9(9)	38,1(8)	19(4)	31,8(7)	59,1(13)	9,1(2)
FC (60-90)	19(4)	81(17)	0(0)	9,1(2)	77,3(17)	13,6(3)

No existen grandes diferencias entre grupos, salvo que hay un predominio de los pacientes con PAM elevada en los intrínsecos y una tendencia a mayor número de casos con hipotensión arterial (tanto PAS como PAD) en los intrínsecos respecto a los extrínsecos.

Ortostatismo activo

Análisis cuantitativo

Tabla 72

	Intrínsecos (n=21) Media±DE	Signif. estad. Intríns - Extríns	Extrínsecos (n=22) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Intríns.	Signif. estad. Extríns.
Ortostatismo activo (n=20 y 21)						
PAS 2 min	-1±7	p<0,01	7,2±10	2±3 (-7 a 10)	NS	p<0,05
PAD 2 min	2,5±5	NS	5,5±5	5±2 (-1 a 12)	NS	NS
FC 2 min	11,5± 8	p<0,05	7±5	10±2 (4 a 21)	NS	p<0,05
PAS 5 min	2,5±10	NS	3±8	2±2 (-5 a 8)	NS	NS
PAD 5 min	3,4±6	NS	3,8±5	5±2 (-2 a 10)	NS	NS
FC 5 min	13,8±9	NS	9,5±8	10±2 (4 a 20)	NS	NS
T. recuperación OA (n=18 y 19)	7,5±3	NS	7±3	4-5	-	-

Muestra un aumento de la PAS de 7,2 mmHg a los 2 minutos en las lesiones extrínsecas. Este aumento es significativamente diferente a la población normal (p<0,05) y a las lesiones intrínsecas, las cuales presentan una caída de PAS de 1 mmHg (p<0,01). Estas diferencias se atenúan a los 5 minutos, manteniendo PAS muy similares entre grupos y con la normalidad. El otro dato

que difiere estadísticamente es la FC a los 2 min. El grupo de extrínsecos presenta un aumento de FC menor de lo normal (7 lpm frente a 10 lpm)($p < 0,05$). Este hallazgo es también significativamente diferente a los intrínsecos (11,5 lpm) ($p < 0,05$). Esta tendencia continúa a los 5 min de forma llamativa pero no significativa ($p < 0,1$)

Estos datos destacables se representan a continuación con gráficos tipo Bean-plot.

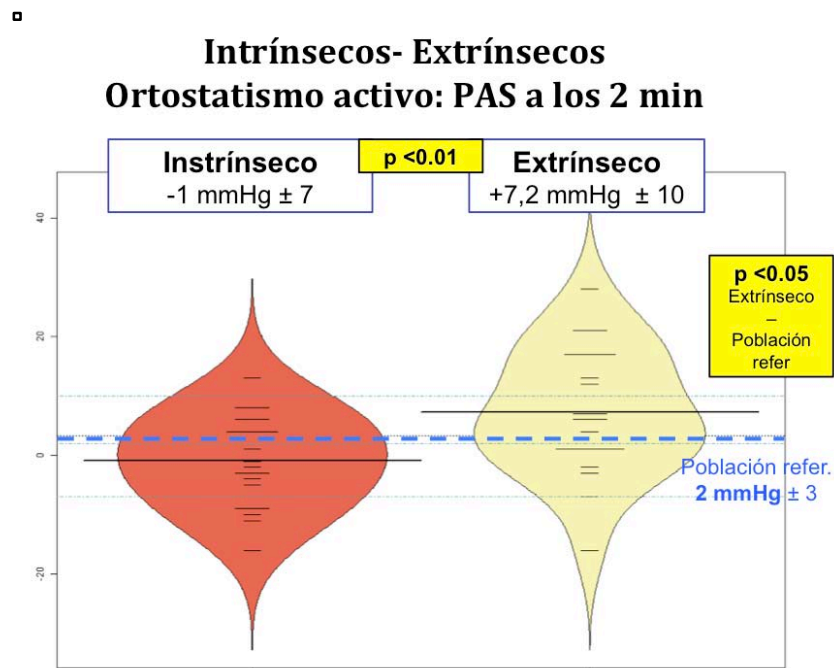


Figura 50: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la PAS a los 2 min del OA de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre los extrínsecos y la población referencia.

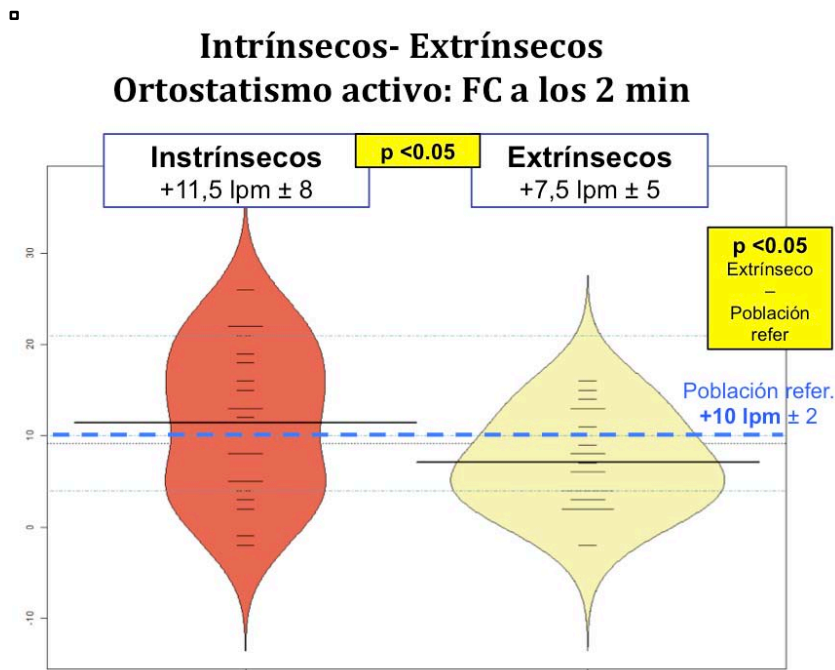


Figura 51: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la FC a los 2 min del OA de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre los extrínsecos y la población referencia.

Análisis cualitativo

Tabla 73

	INTRÍNSECOS			EXTRÍNSECOS		
	Respuest. Increment % (n)	Respuest. normal % (n)	Respuest. dismin. % (n)	Respuest. increment. % (n)	Respuest normal % (n)	Respuest. dismin. % (n)
Ortostatismo activo (n= 20 y 21)						
PAS 2 min	25(5)	25(5)	50(10)	57,1(12)	23,8(5)	19(4)
PAD 2 min	10(2)	50(10)	40(8)	33,3(7)	38,1(8)	28,6(6)
FC 2 min	50(10)	15(3)	35(7)	23,8(5)	19(4)	57,1(12)
PAS 5 min	33,3(6)	38,9(7)	27,8(5)	36,8(7)	47,4(9)	15,8(3)
PAD 5 min	22,2(4)	38,9(7)	38,9 (7)	20(4)	45(9)	35(7)
FC 5 min	61,1(11)	16,7(3)	22,2(4)	35(7)	15(3)	50(10)
T. Recuperación (n=18 y 19)	94,4(17)	5,6(1)	-	94,7(18)	5,3(1)	-

Se observan predominios de respuestas diferentes entre ambos grupos a los 2 min y en la FC a los 5 min:

- En los intrínsecos existe un predominio de respuesta disminuida de la PAS (50%) y de respuesta incrementada de la FC (50%) a los 2 min. Mientras que, en los extrínsecos predomina la respuesta contraria,

predominio de la respuesta incrementada de la PAS (57,1%) y de la respuesta disminuida de la FC (57,1%). Patrones diferentes muy reseñables.

- Las respuestas de la PA se normalizan en los dos grupos a los 5 min pero la FC sigue alterada. En este caso incrementa en los intrínsecos (61,1%) y disminuye en los extrínsecos (50%).

Contracción isométrica

Análisis cuantitativo

Tabla 74

	Intrínsecos (n=21) Media±DE	Signif. estad. Intrín - Extrín	Extrínsecos (n=22) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Intrín.	Signif. estad. Extrín.
Contracción isométrica (n=10 y 17)						
PAS	18,5±16	NS	22,8±14	14±3(9 a 30)	NS	p<0,05
PAD	11,5±7	NS	14,4±11	12±2(5 a 17)	NS	NS
FC	9,7±4	NS	7,7±5	7±2(2 a 13)	NS	NS

La PAS sufre incrementos anormales en ambos grupos, siendo significativamente mayor en los extrínsecos respecto a la población referencia (22,8 mmHg) ($p<0,05$). No existen diferencias significativas entre grupos en la CI.

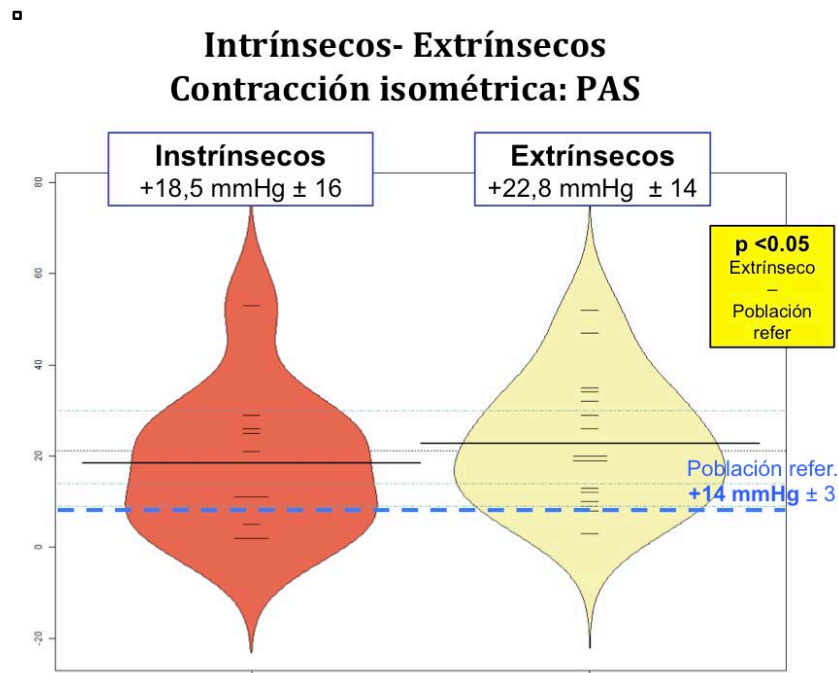


Figura 52: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la PAS en la CI de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. En amarillo se muestra la significación estadística entre los extrínsecos y la población referencia.

Análisis cualitativo

Tabla 75

	INTRÍNSECOS			EXTRÍNSECOS		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Contracción isométrica (n=10 y 17)						
PAS	50(5)	20(2)	30(3)	64,7(11)	11,8(2)	23,5(4)
PAD	40(4)	10(1)	50(5)	35,3(6)	17,6(3)	47,1(8)
FC	60(6)	30(3)	10(1)	29,4(5)	41,2(7)	29,4(5)

Ambos grupos presentan un patrón patológico de PA, con importantes porcentajes de respuesta incrementada en la PAS y disminuida en la PAD. En los extrínsecos hay más porcentaje de respuesta incrementada (64,7%) pero en la FC predomina el grupo normal.

Maniobra de Valsalva

Análisis cuantitativo

Tabla 76

	Intrínsecos (n=21) Media±DE	Signif. estad. Intrín - Extrín	Extrínsecos (n=22) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Intrín.	Signif. estad. Extrín.
Valsalva (n=15 y 19) (Datos referencia de Novak et al.)						
Máxima caída PAM fase II	13,9±9	NS	12,3±9	>20mmHg	-	-
Máximo PAM recup.	8,9±16	NS	8,7±13	>basal mmHg	-	-
Máximo PAM IV	19,7±15	NS	17,5±10	>basal mmHg	-	-
Máxima caída PP (n=14 y 17)	39±19	NS	45,5±19	>50%basal	-	-
T. recuperación (n=16 y 18)	4,4±10	NS	1,2±1	<4 seg	-	-

No se evidencian diferencias significativas entre los grupos pero se observa una muy destacable diferencia en el tiempo de recuperación, donde en los extrínsecos es claramente normal (1,2 seg) y en los intrínsecos anormal (4,4 seg)

Análisis cualitativo

Tabla 77

ESTUDIO AUTONÓMICO TEST DE VALSALVA INTRÍSECOS – EXTRÍSECOS						
	INTRÍSECOS		EXTRÍSECOS		Población referencia	Sign. estad
	Respuesta NORMAL %(n)	Respuesta NO NORMAL %(n)	Respuesta NORMAL %(n)	Respuesta NO NORMAL %(n)		
Valsalva (Datos de población referencia de Novak et al.)						
Máxima caída PAM fase II (n=15 y 19)	33,3(5)	66,7(10)	21,1(4)	78,9(15)	>20mmHg	NS
Máximo PAM recup. (n=15 y 19)	73,3(11)	26,7(4)	84,2(16)	15,8(3)	>basal mmHg	NS
Máximo PAM IV (n=15 y 19)	13(100)	0(0)	13(100)	0(0)	>basal mmHg	NS
Máxima caída PP (n=14 y 17)	42,9(6)	57,1(8)	52,9(9)	47,1(8)	>50%basal	NS
T. recuperación (n=16 y 18)	87,5(14)	12,5(2)	100(18)	0(0)	<4 seg	NS

El análisis cualitativo de la muestra despeja las dudas ofrecidas por el análisis cuantitativo. El tiempo de recuperación “No normal” de los intrínsecos se genera a expensas de únicamente dos casos que se desvían de la normalidad. También se objetiva que la respuesta “No normal” en la caída de la PAM en fase II predomina claramente en los extrínsecos con un 78,9%, porcentaje

también predominante en los intrínsecos, pero menor (66,7%). La caída de la PP es predominantemente “No normal” en los intrínsecos.

Sensibilidad barorreceptora

Análisis cuantitativo

Tabla 78

	Intrínsecos (n=21) Media±DE	Signif. estad. Intrín. - Extrín.	Extrínsecos (n=22) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Intrín.	Signif. estad. Extrín.
Sensibilidad barorreceptora (n=15 y 19) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adenérgica	32,3±20	NS	43±32	62±23	p<0,01	p<0,05
Vagal	10,3±21	NS	7±6	5,6±2	NS	NS
Global	128,7±84	NS	250,9±237	302,7±127	NS	NS

No hay diferencias significativas entre los grupos. La sensibilidad adrenérgica está disminuida en ambos grupos de forma significativa respecto a la normalidad pero es mayor la diferencia en los intrínsecos (p<0,01). La SB vagal en los intrínsecos está llamativamente elevada pero no hay diferencias significativas.

Análisis cualitativo

Tabla 79

	INTRÍNSECOS			EXTRÍNSECOS		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Sensibilidad barorreceptora (n=15 y 19) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	13,3(2)	26,7(4)	60(9)	15,8(3)	26,3(5)	57,9(11)
Vagal	20(3)	40(6)	40(6)	36,8(7)	31,6(6)	31,6(6)
Global	6,7(1)	26,7(4)	66,7(10)	15,8(3)	42,1(8)	42,1(8)

Hay un mayor predominio en las respuestas disminuidas en la SB adrenérgica y global en los intrínsecos. No se confirma un predominio de las respuestas “No normales” en la SB vagal.

Tilt Test

Análisis cuantitativo

Tabla 81

	Intrínsecos (n=21) Media±DE	Signif. estad. Intrín - Extrín	Extrínsecos (n=22) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Intrín.	Signif. estad. Extrín.
Tilt test (n=21 y 22)						
PAS 2 min	-4±9	NS	-2±11	-3±3(-12 a -9)	NS	NS
PAD 2min	2,9±8	NS	4±6	3±2(-4 a 11)	NS	NS
FC 2 min	11,7±8	NS	11,3±11	5±3(-7 a 14)	p<0,01	p<0,05
PAS 5 min	-2,5±12	NS	0,6±11	0±3(-11 a 11)	NS	NS
PAD 5 min	2±10	NS	5±6	2±2(-8 a 9)	NS	p<0,05
FC 5 min	14,5±9	NS	11±11	6±2(-2 a 18)	p<0,01	p<0,05

No existen diferencias significativas entre los grupos.

Los datos de PA no difieren de la normalidad. Existen diferencias significativas con la población normal en los parámetros de FC en ambos grupos. En el grupo de intrínsecos se produce un incremento significativo de la FC a los 2 min y a los 5 min. ($p<0,01$). Esta elevación se produce en los extrínsecos con una significación estadística menor ($p<0,05$). La PAD sufre incrementos no normales a los 5 min en los extrínsecos, este hallazgo difiere significativamente de la normalidad ($p<0,05$), pero no de grupo de intrínsecos (**Figuras 53 y 54**).

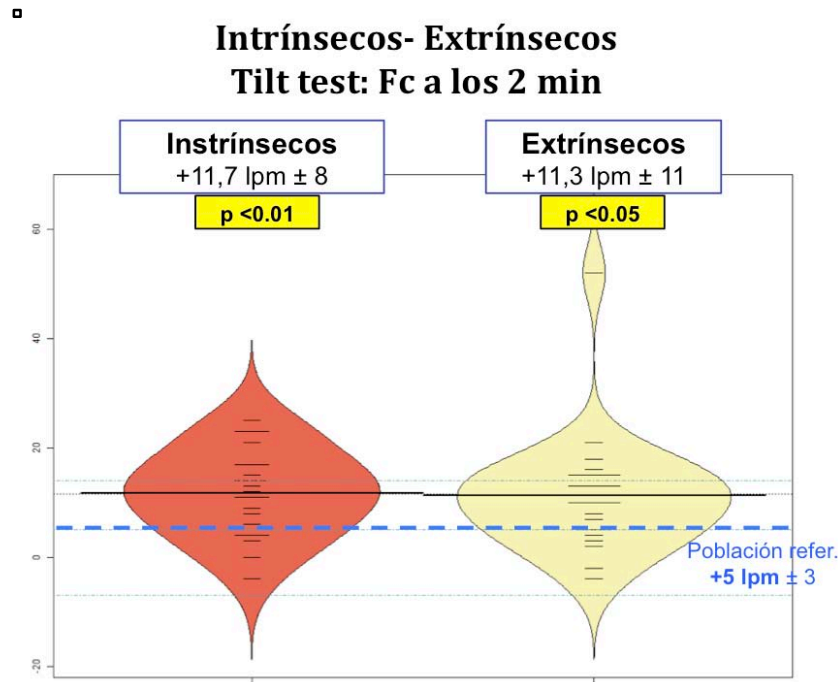


Figura 53: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la FC a los 2 min del TT de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación de cada grupo con la población referencia.

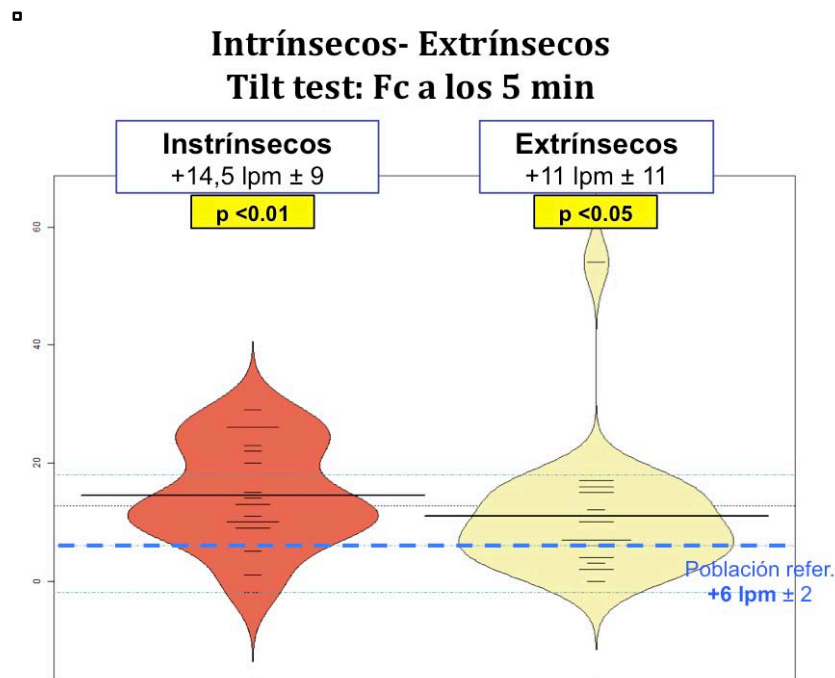


Figura 54: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la FC a los 5 min del TT de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos.

En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación de cada grupo con la población referencia.

Análisis cualitativo

Tabla 81

	INTRÍNSECOS			EXTRÍNSECOS		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Tilt test (n=21 y 22)						
PAS 2 min	40,9(9)	23,8(5)	42,9(9)	40,9(9)	36,4(8)	22,7(5)
PAD 2min	38,1(8)	42,9(9)	19(4)	40,9(9)	40,9(9)	18,2(4)
FC 2 min	66,7(14)	23,8(5)	9,5(2)	59,1(13)	31,8(7)	9,1(2)
PAS 5 min	35(7)	30(6)	35(7)	50(11)	27,3(6)	22,7(5)
PAD 5 min	55(11)	15(3)	30(6)	63,6 (14)	31,8(7)	4,5(1)
FC 5 min	85(17)	5(1)	10(2)	50(11)	22,7(5)	27,3(6)

Existe un predominio de respuestas no normales en ambos grupos en todos los parámetros.

Se ha de destacar que en los intrínsecos predomina claramente la respuesta incrementada de PAS, PAD y FC a los 5 min. Muy remarcable es también el 85% de respuesta incrementada de la FC en los intrínsecos, con sólo un paciente con respuesta normal.

Tests parasimpáticos

Análisis cuantitativo

Tabla 82

	Intrínsecos (n=21) Media±DE	Signif. estad. Intrín - Extrín	Extrínsecos (n=22) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Intrín.	Signif. estad. Extrín.
Parasimpático						
RP (n=20 y 21)	20,4±9	NS	17±11	15±2 (8 a 24)	p<0,05	NS
30:15 (n=20 y 21)	1,18±0,1	NS	1,16±0,1	1,1 ±0,07 (1 a 1,2)	NS	NS
VR (n=18 y 19)	1,86±0,3	NS	1,78±0,5	1,68±0,09 (1,21 a 2,08)	p<0,05	NS

No existen diferencias significativas entre grupos.

Las lesiones intrínsecas presentan datos estadísticamente diferentes a la normalidad, mientras que las extrínsecas no. Se observan elevaciones exageradas de la FC en la RP (20,4 lpm) ($p < 0,05$) y del VR (1,86) ($p < 0,05$) (Figuras 55 y 56).

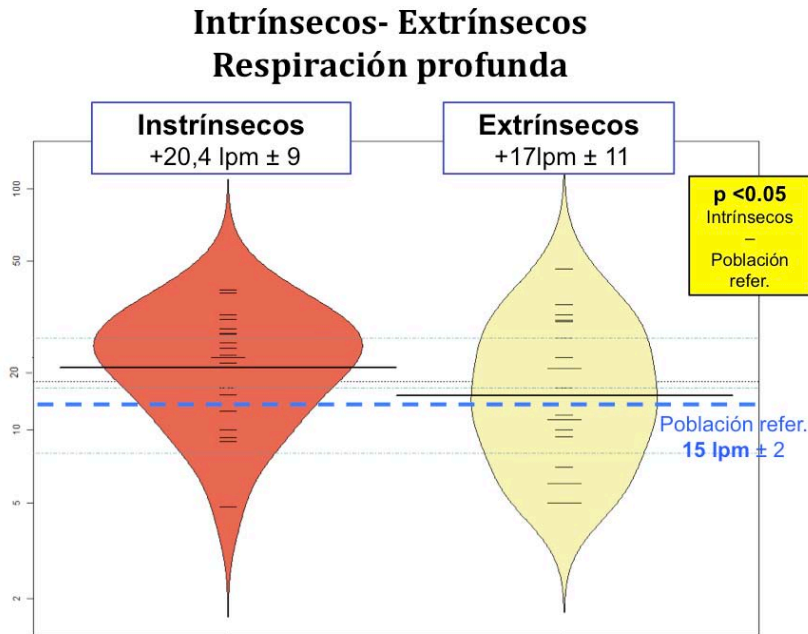


Figura 55: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la RP de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación de cada grupo con la población referencia.

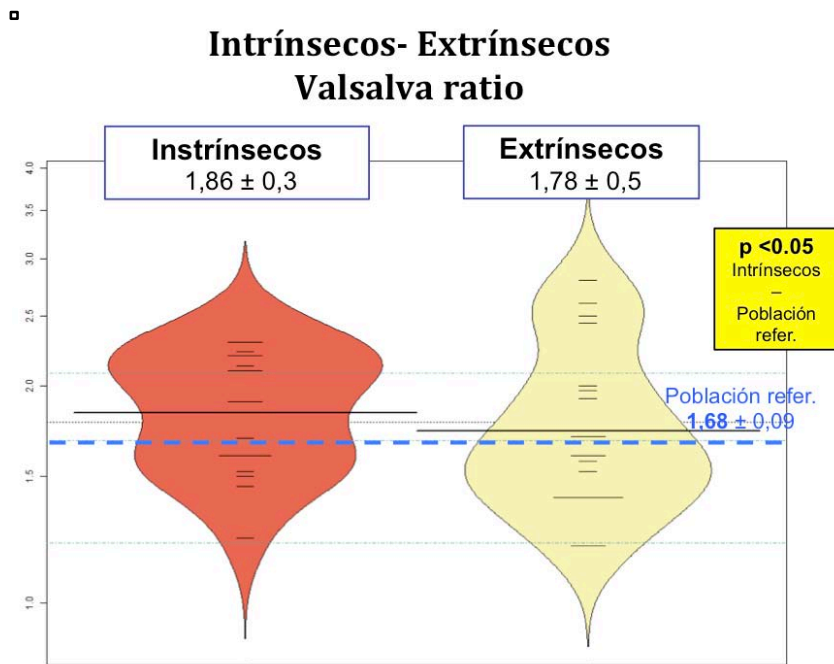


Figura 56: Bean plot que muestra la distribución de los datos del VR de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre los intrínsecos y la población referencia.

Análisis cualitativo

Tabla 83

	INTRÍNSECOS			EXTRÍNSECOS		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Parasimpático						
RP (n=20 y 21)	65(13)	10(2)	25(5)	42,9(9)	14,3(3)	42,9(9)
30:15 (n=20 Y 21)	65(13)	25(5)	10(2)	33,3(7)	52,4(11)	14,3(3)
VR (n=18 y 19)	52,6(10)	26,3(5)	21,1(4)	36,8(7)	26,3(5)	36,8(7)

Se confirma el predominio claro de las respuestas incrementadas en los intrínsecos, en la RP (65%), el 30:15 (65%) y el VR (52,6%)

Tabla 84

ESTUDIO AUTONÓMICO Intrínsecos – Extrínsecos Análisis cuantitativo						
	Intrínsecos (n=21) Media±DE	Signif. estad. Intrínsecos - Extrínsecos	Extrínsecos (n=22) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Intrínsecos	Signif. estad. Extrínsecos
Estudio Control (n=21 y 22)						
PAS (100-140 mmHg)	118,5±18	NS	120,5±19	-	-	-
PAD (60-90 mmHg)	73,6±11	NS	72,9±9	-	-	-
PAM (80-95 mmHg)	92,2±14	NS	92,6±12	-	-	-
FC (60-90 lpm)	78,7±18	NS	75,7±14	-	-	-
Ortostatismo activo (n=20 y 21)						
PAS 2 min	-1±7	p<0,01	7,2±10	2±3 (-7 a 10)	NS	p<0,05
PAD 2 min	2,5±5	NS	5,5±5	5±2 (-1 a 12)	NS	NS
FC 2 min	11,5±8	p<0,05	7±5	10±2 (4 a 21)	NS	p<0,05
PAS 5 min	2,5±10	NS	3±8	2±2 (-5 a 8)	NS	NS
PAD 5 min	3,4±6	NS	3,8±5	5±2 (-2 a 10)	NS	NS
FC 5 min	13,8±9	NS	9,5±8	10±2 (4 a 20)	NS	NS
T. recuperación OA (n=18 y 19)	7,5±3	NS	7±3	4-5 seg	-	-
Contracción isométrica (n=10 y 17)						
PAS	18,5±16	NS	22,8±14	14±3(9 a 30)	NS	p<0,05
PAD	11,5±7	NS	14,4±11	12±2(5 a 17)	NS	NS
FC	9,7±4	NS	7,7±5	7±2(2 a 13)	NS	NS
Valsalva (n=15 y 19) (Datos referencia de Novak et al.)						
Máxima caída PAM fase II	13,9±9	NS	12,3±9	>20mmHg	-	-
Máximo PAM recup.	8,9±16	NS	8,7±13	>basal mmHg	-	-
Máximo PAM IV	19,7±15	NS	17,5±10	>basal mmHg	-	-
Máxima caída PP (n=14 y 17)	39±19	NS	45,5±19	>50%basal	-	-
T. recuperación (n=16 y 18)	4,4±10	NS	1,2±1	<4 seg	-	-
Sensibilidad barorreceptora (n=15 y 19) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adenérgica	32,3±20	NS	43±32	62±23	p<0,01	p<0,05
Vagal	10,3±21	NS	7±6	5,6±2	NS	NS
Global	128,7±84	NS	250,9±237	302,7±127	NS	NS
Tilt test (n=21 y 22)						
PAS 2 min	-4±9	NS	-2±11	-3±3(-12 a -9)	NS	NS
PAD 2min	2,9±8	NS	4±6	3±2(-4 a 11)	NS	NS
FC 2 min	11,7±8	NS	11,3±11	5±3(-7 a 14)	p<0,01	p<0,05
PAS 5 min	-2,5±12	NS	0,6±11	0±3(-11 a 11)	NS	NS
PAD 5 min	2±10	NS	5±6	2±2(-8 a 9)	NS	p<0,05
FC 5 min	14,5±9	NS	11±11	6±2(-2 a 18)	p<0,01	p<0,05
Parasimpático						
RP (n=20 y 21)	20,4±9	NS	17±11	15±2 (8 a 24)	p<0,05	NS
30:15 (n=20 y 21)	1,18±0,1	NS	1,16±0,1	1,1 ±0,07 (1 a 1,2)	NS	NS
VR (n=18 y 19)	1,86±0,3	NS	1,78±0,5	1,68±0,09 (1,21 a 2,08)	p<0,05	NS

Tabla 85

ESTUDIO AUTONÓMICO INTRÍNSECOS – EXTRÍNSECOS Grupos de tipo de respuesta						
	INTRÍNSECOS			EXTRÍNSECOS		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Estudio control (n= 21 y 22)						
PAS (100-140)	14,3(3)	66,7(14)	19(4)	22,7(5)	68,2(15)	9,1(2)
PAD (60-90)	23,8(5)	61,9(13)	14,3(3)	22,7(5)	77,3(17)	0(0)
PAM (80-95)	42,9(9)	38,1(8)	19(4)	31,8(7)	59,1(13)	9,1(2)
FC (60-90)	19(4)	81(17)	0(0)	9,1(2)	77,3(17)	13,6(3)
Ortostatismo activo (n= 20 y 21)						
PAS 2 min	25(5)	25(5)	50(10)	57,1(12)	23,8(5)	19(4)
PAD 2 min	10(2)	50(10)	40(8)	33,3(7)	38,1(8)	28,6(6)
FC 2 min	50(10)	15(3)	35(7)	23,8(5)	19(4)	57,1(12)
PAS 5 min	33,3(6)	38,9(7)	27,8(5)	36,8(7)	47,4(9)	15,8(3)
PAD 5 min	22,2(4)	38,9(7)	38,9 (7)	20(4)	45(9)	35(7)
FC 5 min	61,1(11)	16,7(3)	22,2(4)	35(7)	15(3)	50(10)
T. Recuperación (n=18 y 19)	94,4(17)	5,6(1)	-	94,7(18)	5,3(1)	-
Contracción isométrica (n=10 y 17)						
PAS	50(5)	20(2)	30(3)	64,7(11)	11,8(2)	23,5(4)
PAD	40(4)	10(1)	50(5)	35,3(6)	17,6(3)	47,1(8)
FC	60(6)	30(3)	10(1)	29,4(5)	41,2(7)	29,4(5)
Sensibilidad barorreceptora (n=15 y 19) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	13,3(2)	26,7(4)	60(9)	15,8(3)	26,3(5)	57,9(11)
Vagal	20(3)	40(6)	40(6)	36,8(7)	31,6(6)	31,6(6)
Global	6,7(1)	26,7(4)	66,7(10)	15,8(3)	42,1(8)	42,1(8)
Tilt test (n=21 y 22)						
PAS 2 min	40,9(9)	23,8(5)	42,9(9)	40,9(9)	36,4(8)	22,7(5)
PAD 2min	38,1(8)	42,9(9)	19(4)	40,9(9)	40,9(9)	18,2(4)
FC 2 min	66,7(14)	23,8(5)	9,5(2)	59,1(13)	31,8(7)	9,1(2)
PAS 5 min	35(7)	30(6)	35(7)	50(11)	27,3(6)	22,7(5)
PAD 5 min	55(11)	15(3)	30(6)	63,6 (14)	31,8(7)	4,5(1)
FC 5 min	85(17)	5(1)	10(2)	50(11)	22,7(5)	27,3(6)
Parasimpático						
RP (n=20 y 21)	65(13)	10(2)	25(5)	42,9(9)	14,3(3)	42,9(9)
30:15 (n=20 Y 21)	65(13)	25(5)	10(2)	33,3(7)	52,4(11)	14,3(3)
VR (n=18 y 19)	52,6(10)	26,3(5)	21,1(4)	36,8(7)	26,3(5)	36,8(7)

5.2.6 Grupos de localización cráneo-caudal

5.2.6.1 Variables cualitativas

Tabla 86

DATOS CUALITATIVOS LOCALIZACIÓN CC (N=42)			
	Mesencéfalo (n=13)	Protuberancia (n=25)	Bulbo (n=28)
Semiología autonómica			
Si	64,3%(9)	69,3%(18)	65,5%(19)
Juicio Clínico (n=42)			
No Normal	92,3%(12)	88%(22)	89,3%(25)
Diagnóstico			
Hipertensión basal	15,4%(2)	8%(2)	17,9%(5)
Hipotensión basal	15,4%(2)	16%(4)	14,3%(4)
Hiperactividad simpática	53,8%(7)	16%(4)	32,1%(9)
Hiperreactividad simpática	7,7%(1)	16%(4)	21,4%(6)
Inestabilidad autonómica	38,5%(5)	48%(12)	60,7%(17)
Hipotensión ortostática	30,8%(4)	24%(6)	35,7%(10)
Hiperactividad parasimpática	0%(0)	0%(0)	10,7%(3)
Hipoactividad parasimpática	7,7%(1)	8%(2)	3,6%(1)
Hiperreactividad parasimpática	0%(0)	4%(1)	3,6%(1)
POTs	15,4%(2)	12%(3)	7,1%(2)
Lentificación de respuestas	7,7%(1)	8%(2)	10,7%(3)
Alt. Sensibilidad barorreceptora	7,7%(1)	4%(1)	10,7%(3)
Hiperhidrosis	0%(0)	3,8%(1)	3,4%(1)
Gravedad (CASS)*			
Cardiovagal	1,23	1,24	1,54
Adrenérgica	0,85	0,72	1,1
Total	2,08	1,96	2,64

* Dato cuantitativo que se ha incluido porque era relevante para esta tabla

No se observan grandes diferencias entre los grupos en cuanto a sintomatología y juicio clínico.

El diagnóstico predominante en las mesencefálicas es la hiperactividad simpática y la inestabilidad. En concreto, la hiperactividad simpática se observa en más de la mitad de los pacientes con lesiones mesencefálicas. En las protuberanciales es más frecuente la inestabilidad y la hipotensión ortostática, mientras que en las bulbares son la inestabilidad, la hipotensión ortostática y la hiperactividad simpática. Cabe destacar en las bulbares el porcentaje de inestabilidad autonómica (60,7%) y de hiperactividad parasimpática (10,7%),

siendo únicamente en esta localización donde se ha objetivado este último diagnóstico (3 pacientes). El porcentaje mayor de POTs se observa en las mesencefálicas (15,4%).

La gravedad es claramente mayor en las lesiones bulbares, tanto cardiovagal, adrenérgica y en el total.

5.2.6.2 Estudio autonómico

Al constar de tres variables (mesencéfalo, protuberancia y bulbo) el análisis es más complejo. Para simplificarlo se ha realizado un análisis cuantitativo de las medias y, a parte, un análisis cualitativo dicotómico que compara las lesiones bulbares y las no bulbares, y a continuación otro análisis dicotómico que compara mesencéfalo y protuberancia. Estos análisis han sido suficientes para emitir conclusiones relevantes.

5.2.6.2.1 Estudio cuantitativo

Estudio control

Tabla 87

	Mesencéfalo (n=14) Media±DE	Protub. (n=26) Media±DE	Bulbo (n=29) Media±DE	Población referencia Media±DE	Signific. estadist. P. Referen. - Grupos
Estudio Control (n=14, 26 y 29)					
PAS(100-140 mmHg)	115,6±17	117,5±19	121±19	-	-
PAD (60-90 mmHg)	68,3±8	71,4±10	74,6±10	-	-
PAM (80-95 mmHg)	87,9±11	90,3±14	93,8±13	-	-
FC (60-90 lpm)	79±15	74±16	79±16	-	-

No se observan hallazgos significativo. Existe una mínima tendencia a la PA más elevada en todos sus parámetros en las lesiones bulbares.

Ortostatismo activo

Tabla 88

	Mesencéfalo (n=14) Media±DE	Protub. (n=26) Media±DE	Bulbo (n=29) Media±DE	Población referencia Media±DE	Signific. estadist. P. Referen. - Grupos
Ortostatismo activo: (n=11, 24 y 27)					
PAS 2 min	3,2±10	5,5±9	3,6±10	2±3	NS
PAD 2 min	3,5±5	5,5±4	4,1±5	5±2	NS
FC 2 min	7,7± 8	9,4±7	9±7	10±2	NS
PAS 5 min	6,6±9	4,7±7	1,2±9	2±2	NS
PAD 5 min	4,4±5	5,7±4	3±6	5±2	NS
FC 5 min	8,6±9	12,8±9	11±8	10±2	NS
T. recuperación OA (n=13, 20 y 23)	7,3±3	7,2±2	7,3±3	4-5 seg	NS

Se puede destacar un aumento exagerado de la PAS a los 5 minutos en las lesiones mesencefálicas (+6,6 mmHg) y en las protuberanciales (+4,7 mmHg), mientras que en las bulbares los parámetros son normales durante toda la prueba. Estas diferencias no son significativas entre los grupos y con la población referencia. También se puede señalar la tendencia al aumento menor de lo normal de la FC en las lesiones mesencefálicas durante todo el test.

Contracción isométrica

Tabla 89

	Mesencéfalo (n=14) Media±DE	Protub. (n=26) Media±DE	Bulbo (n=29) Media±DE	Población referencia Media±DE	Signific. estadist. P. Referen. - Grupos
Contracción isométrica (n=8,16 y 20)					
PAS	22,8±17	19±14	21±14 *	14±3	S
PAD	12±6	13,8±12	13,5±11	12±2	NS
FC	7,9±4	8,4±5	8,6±5	7±2	NS

* Grupos que difieren significativamente de la población referencia ($p<0,05$)

**Grupos que difieren significativamente con la población referencia ($p<0,01$)

Se objetiva un incremento importante de la PAS en todos los grupos, pero solo es diferente de la población referencia de forma significativa en las lesiones bulbares ($p<0,05$).

Maniobra de Valsalva

Tabla 90

	Mesencéfalo (n=14) Media±DE	Protub. (n=26) Media±DE	Bulbo (n=29) Media±DE	Población referencia Media±DE	Signific. estadist. P. Referen. - Grupos
Valsalva (n=8, 20 y 24) (Datos referencia de Novak et al.)					
Máxima caída PAM fase II	9,9±7	11,7±9	13,2±9	>20mmHg	-
Máximo PAM recuperación	18,3±8	9±15 (p<0,05)	6,5±14 (p<0,01)	>basal mmHg	-
Máximo PAM IV	17±10	17,2±10	19,3±14	>basal mmHg	-
Máxima caída PP (n=4,16 y 20)	50,5±10	45,9±20	45,4±19	>50%basal	-
T. recuperación	0,85±0,2	1,18±8	3,5±8	<4 seg	-

La única diferencia significativa entre grupos en todo el análisis de todos los tests se observa en la máxima PAM obtenida en la recuperación de la fase II en el que todos se encuentra en los límites de normalidad pero es significativamente menor en la protuberancia ($p<0,05$) y el bulbo ($p<0,01$) respecto a las mesencefálicas.

Existe una menor caída de la PAM durante la fase II en todos los grupos. El tiempo de recuperación es normal en todos los grupos pero se observa un aumento no significativo en las lesiones bulbares. La caída de la PP está dentro de los valores normales en las lesiones mesencefálicas y ligeramente menor de lo normal en las protuberanciales y bulbares.

Sensibilidad barorreceptora

Tabla 91

	Mesencéfalo (n=14) Media±DE	Protub. (n=26) Media±DE	Bulbo (n=29) Media±DE	Población referencia Media±DE	Signific. estadist. P. Referen. - Grupos
Sensibilidad barorreceptora (n=9, 20 y 24) (Población referencia de Huang et al. n=175)					
Adrenérgica	41,7±24*	34,6±22**	40±30 **	62±23	S
Vagal	5,3±6	10,2±18	6,4±5	5,6±2	NS
Global	163,6±113	191,6±146	212,9±223	302,7±127	NS

* Grupos que difieren significativamente de la población referencia ($p<0,05$)

**Grupos que difieren significativamente con la población referencia ($p < 0,01$)

Existe un descenso significativo de todos los grupos en la SB adrenérgica respecto a la población de referencia. Sin diferencias entre grupos.

Es destacable la mayor SB vagal en las lesiones protuberanciales (10,2) que llega a ser dos veces mayor que en las lesiones mesencefálicas (5,3) y bulbares (6,2).

Tilt Test

Tabla 92

	Mesencéfalo (n=14) Media±DE	Protub. (n=26) Media±DE	Bulbo (n=29) Media±DE	Población referencia Media±DE	Signific. estadist. P. Referen. - Grupos
Tilt test (n=14, 25 y 29)					
PAS 2 min	-1,2±9	-2,4±11	-3,9±11	-3±3	NS
PAD 2min	4,4±4	4,1±8	2,6±8	3±2	NS
FC 2 min	12,5±14*	12,5±11**	10,2±7**	5±3	S
PAS 5 min	1,4±9	1,4±11	-2±12	0±3	NS
PAD 5 min	4,7±4*	5,3±8 *	2,8±9	2±2	S
FC 5 min	14,1±14*	14,4±11**	11,1±7 **	6±2	S

* Grupos que difieren significativamente de la población referencia ($p < 0,05$)

**Grupos que difieren significativamente con la población referencia ($p < 0,01$)

Se observa una caída más acentuada de la PA a los 2 min en las lesiones bulbares. Asimismo, es el único grupo en el que cae la PAS en los 5 min. Estos datos no son significativos entre grupos, y están dentro de los valores de la población referencia.

La lesiones mesencefálicas y protuberanciales sufren incrementos significativos de la PAD a los 5 min por encima de la normalidad ($p < 0,05$), y mayores incrementos de la FC que las bulbares. El aumento de la FC en todos los grupos es significativo respecto a la normalidad, como en todos los análisis realizados previamente.

Tests parasimpáticos

Tabla 93

	Mesencéfalo (n=14) Media±DE	Protub. (n=26) Media±DE	Bulbo (n=29) Media±DE	Población referencia Media±DE	Signific. estadist. P. Referen. - Grupos
Parasimpático					
RP(n=13,24 y 27)	17,3±7	18,6±11	18,2±11	15±2	NS
30:15 (n=13, 24 y 27)	1,17±0,1	1,16±0,1	1,16±0,1	1,1 ±0,07	NS
VR (n=10,21 y 26)	1,62±0,4	1,8±0,4	1,9±0,4	1,68±0,09	NS

No se observan diferencias significativas.

Tabla 94

ESTUDIO AUTONÓMICO					
Localización cráneo-caudal					
	Mesencéfalo (n=14)	Protub. (n=26)	Bulbo (n=29)	Población referencia	Signific. estadist. P. Referen. - Grupos
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	
Estudio Control (n=14, 26 y 29)					
PAS(100-140 mmHg)	115,6±17	117,5±19	121±19	-	-
PAD (60-90 mmHg)	68,3±8	71,4±10	74,6±10	-	-
PAM (80-95 mmHg)	87,9±11	90,3±14	93,8±13	-	-
FC (60-90 lpm)	79±15	74±16	79±16	-	-
Ortostatismo activo: (n=11, 24 y 27)					
PAS 2 min	3,2±10	5,5±9	3,6±10	2±3	NS
PAD 2 min	3,5±5	5,5±4	4,1±5	5±2	NS
FC 2 min	7,7± 8	9,4±7	9±7	10±2	NS
PAS 5 min	6,6±9	4,7±7	1,2±9	2±2	NS
PAD 5 min	4,4±5	5,7±4	3±6	5±2	NS
FC 5 min	8,6±9	12,8±9	11±8	10±2	NS
T. recuperación OA (n=13, 20 y 23)	7,3±3	7,2±2	7,3±3	4-5 seg	NS
Contracción isométrica (n=8,16 y 20)					
PAS	22,8±17	19±14	21±14 *	14±3	S
PAD	12±6	13,8±12	13,5±11	12±2	NS
FC	7,9±4	8,4±5	8,6±5	7±2	NS
Valsalva (n=8, 20 y 24) (Datos referencia de Novak et al.)					
Máxima caída PAM fase II	9,9±7	11,7±9	13,2±9	>20mmHg	-
Máximo PAM recuperación	18,3±8	9±15 (p<0,05)	6,5±14 (p<0,01)	>basal mmHg	-
Máximo PAM IV	17±10	17,2±10	19,3±14	>basal mmHg	-
Máxima caída PP (n=4,16 y 20)	50,5±10	45,9±20	45,4±19	>50%basal	-
T. recuperación	0,85±0,2	1,18±8	3,5±8	<4 seg	-
Sensibilidad barorreceptora (n=9, 20 y 24) (Población referencia de Huang et al. n=175)					
Adrenérgica	41,7±24*	34,6±22**	40±30 **	62±23	S
Vagal	5,3±6	10,2±18	6,4±5	5,6±2	NS
Global	163,6±113	191,6±146	212,9±223	302,7±127	NS
Tilt test (n=14, 25 y 29)					
PAS 2 min	-1,2±9	-2,4±11	-3,9±11	-3±3	NS
PAD 2min	4,4±4	4,1±8	2,6±8	3±2	NS
FC 2 min	12,5±14*	12,5±11**	10,2±7**	5±3	S
PAS 5 min	1,4±9	1,4±11	-2±12	0±3	NS
PAD 5 min	4,7±4*	5,3±8 *	2,8±9	2±2	S
FC 5 min	14,1±14*	14,4±11**	11,1±7 **	6±2	S
Parasimpático					
RP(n=13,24 y 27)	17,3±7	18,6±11	18,2±11	15±2	NS
30:15 (n=13, 24 y 27)	1,17±0,1	1,16±0,1	1,16±0,1	1,1 ±0,07	NS
VR (n=10,21 y 26)	1,62±0,4	1,8±0,4	1,9±0,4	1,68±0,09	NS

5.2.6.2.2 Estudio cualitativo

5.2.6.2.2.1 Lesiones no bulbares Vs. bulbares

Se ha realizado una dicotomización de la variable “Bulbo” debido a que es considerado el lugar donde habitan el mayor número de estructuras de control central del SNA, por lo que puede ser la región mas susceptible de ser dañada. En el análisis de las variables cualitativas se ha observado una mayor tasa de inestabilidad autonómica y de hiperactividad parasimpática, así como, una mayor gravedad adrenérgica, vagal y total. A continuación se tratará de corroborar estos hallazgos pre-estudio autonómico.

Estudio control

Tabla 95

	BULBO NO			BULBO SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Estudio control (n= 14 y 29)						
PAS (100-140)	21,4(3)	57,1(8)	21,4(3)	17,2(5)	72,4(21)	10,3(3)
PAD (60-90)	14,3(2)	71,4(10)	14,3(2)	27,6(8)	69(20)	3,4(1)
PAM (80-95)	28,6(4)	50(7)	21,4(3)	41,4(12)	48,3(14)	10,3(3)
FC (60-90)	19(4)	81(17)	0(0)	13,8(4)	79,3(23)	6,9(2)

No existen grandes predominios ni diferencias. Simplemente resaltar el mayor porcentaje de PAM elevada en el grupo de lesiones bulbares

Ortostatismo activo

Tabla 96

	BULBO NO			BULBO SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Ortostatismo activo (n= 14 y 27)						
PAS 2 min	42,9(6)	7,1(1)	50 (7)	40,7(11)	33,3(9)	25,9(7)
PAD 2 min	14,3(2)	50(7)	35,7(5)	25,9(7)	40,7(11)	33,3(9)
FC 2 min	42,9(6)	14,3(2)	42,9(6)	33,3(9)	18,5(5)	48,1(13)
PAS 5 min (n=12 y 25)	50(6)	25(3)	25(3)	28(7)	52(13)	20(5)
PAD 5 min (n=12 y 26)	25(3)	41,7(5)	33,3(4)	19,2(5)	42,3(11)	38,5(10)
FC 5 min (n=12 y 26)	50(6)	8,3(1)	41,7(5)	46,2(12)	19,2(5)	34,6(9)
T. Recuperación (n=14 y 23)	92,9(13)	1(7,1)	-	95,7(22)	4,3(1)	-

Las respuestas patológicas predominantes son mayores en el grupo de “Bulbo NO” salvo en la FC a los 2 min que existe un mayor porcentaje de respuesta disminuida. En las lesiones bulbares se observa un predominio del aumento patológico de la PAS a los 2 min mientras que en las no bulbares existe un predominio de la respuesta disminuida. Este patrón cambia a los 5 min, donde se normaliza en las bulbares y aumenta en las no bulbares.

Contracción isométrica

Tabla 97

	BULBO NO			BULBO SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Contracción isométrica (n=7 y 20)						
PAS	57,1(4)	14,3(1)	28,6(2)	60(12)	15(3)	25(5)
PAD	42,9(3)	14,3(1)	42,9(3)	35(7)	15(3)	50(10)
FC	42,9(3)	28,6(2)	28,6(2)	40(8)	40(8)	20(4)

Se objetiva un mayor porcentaje de respuesta incrementada de la PAS en ambos grupos. En las bulbares también existe un claro predominio de la respuesta disminuida en la PAD.

Sensibilidad barorreceptora

Tabla 98

	BULBO NO			BULBO SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Sensibilidad barorreceptora (n=10 y 24) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	20(2)	20(2)	60(6)	12,5(3)	29,2(7)	58,3(14)
Vagal	30(3)	40(4)	30(3)	29,2(7)	33,3(8)	37,5(9)
Global	10(1)	40(4)	50(5)	12,5(3)	33,3(8)	54,2(13)

En ambos grupos predomina la disminución de la SB adrenérgica y global.

Tilt Test

Tabla 99

	BULBO NO			BULBO SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Tilt test (n=14 y 29)						
PAS 2 min	42,9(6)	14,3(2)	42,9(6)	34,5(10)	37,9(11)	27,6(8)
PAD 2min	42,9(6)	50(7)	7,1(1)	37,9(11)	37,9(11)	24,1(7)
FC 2 min	64,3(9)	28,6(4)	7,1(1)	62,1(18)	27,6(8)	10,3(3)
PAS 5 min (n=13 y 29)	53,8(7)	30,8(4)	15,4(2)	37,9(11)	27,6(8)	34,5(10)
PAD 5 min (n=13 y 29)	76,9(10)	7,7(1)	15,4(2)	51,7(15)	31(9)	17,2(5)
FC 5 min (n=13 y 29)	69,2(9)	15,4(2)	15,4(2)	65,5(19)	13,8(4)	20,7(6)

Muestra datos más llamativos y patológicos en las lesiones no bulbares. En la PAS a los 2 min únicamente han presentado respuesta normal un 14,3 %. A los 5 minutos existe un aumento significativo de la PAS en el 53,8%. El dato más destacable y, el mayor porcentaje hallado en los estudios cualitativos hasta el momento, es el 76,9 % de pacientes con respuesta incrementada de la PAD a los 5 min.

En ambos grupos predomina la respuesta incrementada de la FC durante toda la prueba.

Tests parasimpáticos

Tabla 100

	BULBO NO			BULBO SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Parasimpático						
RP (n=14 y 27)	64,3(9)	14,3(2)	21,4(3)	48,1(13)	11,1(3)	40,7(11)
30:15 (n=14 y 27)	64,3(9)	21,4(3)	14,3(2)	40,7(11)	48,1(13)	11,1(3)
VR (n=12 y 26)	41,7(5)	25(3)	33,3(4)	46,2(12)	26,9(7)	26,9(7)

En estos tests se vuelve a objetivar unos datos más patológicos en las lesiones no bulbares. En estas predomina en más de 60 % las respuestas incrementadas en la RP y el 30:15. En el VR se observa un predominio de la respuesta incrementada en ambos grupos.

Tabla 101

ESTUDIO AUTONÓMICO BULBO NO - BULBO SI Grupos de tipo de respuesta						
	BULBO NO			BULBO SI		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Estudio control (n= 14 y 29)						
PAS (100-140)	21,4(3)	57,1(8)	21,4(3)	17,2(5)	72,4(21)	10,3(3)
PAD (60-90)	14,3(2)	71,4(10)	14,3(2)	27,6(8)	69(20)	3,4(1)
PAM (80-95)	28,6(4)	50(7)	21,4(3)	41,4(12)	48,3(14)	10,3(3)
FC (60-90)	19(4)	81(17)	0(0)	13,8(4)	79,3(23)	6,9(2)
Ortostatismo activo (n= 14 y 27)						
PAS 2 min	42,9(6)	7,1(1)	50 (7)	40,7(11)	33,3(9)	25,9(7)
PAD 2 min	14,3(2)	50(7)	35,7(5)	25,9(7)	40,7(11)	33,3(9)
FC 2 min	42,9(6)	14,3(2)	42,9(6)	33,3(9)	18,5(5)	48,1(13)
PAS 5 min (n=12 y 25)	50(6)	25(3)	25(3)	28(7)	52(13)	20(5)
PAD 5 min (n=12 y 26)	25(3)	41,7(5)	33,3(4)	19,2(5)	42,3(11)	38,5(10)
FC 5 min (n=12 y 26)	50(6)	8,3(1)	41,7(5)	46,2(12)	19,2(5)	34,6(9)
T. Recuperación (n=14 y 23)	92,9(13)	1(7,1)	-	95,7(22)	4,3(1)	-
Contracción isométrica (n=7 y 20)						
PAS	57,1(4)	14,3(1)	28,6(2)	60(12)	15(3)	25(5)
PAD	42,9(3)	14,3(1)	42,9(3)	35(7)	15(3)	50(10)
FC	42,9(3)	28,6(2)	28,6(2)	40(8)	40(8)	20(4)
Sensibilidad barorreceptora (n=10 y 24) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	20(2)	20(2)	60(6)	12,5(3)	29,2(7)	58,3(14)
Vagal	30(3)	40(4)	30(3)	29,2(7)	33,3(8)	37,5(9)
Global	10(1)	40(4)	50(5)	12,5(3)	33,3(8)	54,2(13)
Tilt test (n=14 y 29)						
PAS 2 min	42,9(6)	14,3(2)	42,9(6)	34,5(10)	37,9(11)	27,6(8)
PAD 2min	42,9(6)	50(7)	7,1(1)	37,9(11)	37,9(11)	24,1(7)
FC 2 min	64,3(9)	28,6(4)	7,1(1)	62,1(18)	27,6(8)	10,3(3)
PAS 5 min (n=13 y 29)	53,8(7)	30,8(4)	15,4(2)	37,9(11)	27,6(8)	34,5(10)
PAD 5 min (n=13 y 29)	76,9(10)	7,7(1)	15,4(2)	51,7(15)	31(9)	17,2(5)
FC 5 min (n=13 y 29)	69,2(9)	15,4(2)	15,4(2)	65,5(19)	13,8(4)	20,7(6)
Parasimpático						
RP (n=14 y 27)	64,3(9)	14,3(2)	21,4(3)	48,1(13)	11,1(3)	40,7(11)
30:15 (n=14 y 27)	64,3(9)	21,4(3)	14,3(2)	40,7(11)	48,1(13)	11,1(3)
VR (n=12 y 26)	41,7(5)	25(3)	33,3(4)	46,2(12)	26,9(7)	26,9(7)

5.2.6.2.2.2 Lesiones mesencefálicas Vs. protuberanciales

No se ha detectado un aumento de los hallazgos patológicos en las lesiones bulbares, si no todo lo contrario, se ha objetivado un predominio de las respuestas no normales en las lesiones no bulbares. Por lo que se procede a localizar qué región “No bulbar” es la que ocasiona este predominio de las respuestas anormales.

Estudio control

Tabla 102

	MESENCÉFALO			PROTUBERANCIA		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Estudio control (n= 4 y 10)						
PAS (100-140)	25(1)	75(3)	0(0)	20(2)	50(5)	30(3)
PAD (60-90)	25(1)	75(3)	0(0)	10(1)	70(7)	20(2)
PAM (80-95)	25(1)	75(3)	0(0)	30(3)	40(4)	30(3)
FC (60-90)	0(0)	100(0)	0(0)	20(2)	70(7)	10(1)

No se evidencian grandes diferencias entre grupos salvo mayor predominio de estados basales no normales en las lesiones protuberanciales.

Ortostatismo activo

Tabla 103

	MESENCÉFALO			PROTUBERANCIA		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Ortostatismo activo (n= 4 y 10)						
PAS 2 min	50(2)	0(0)	50(2)	40(4)	10(1)	50(5)
PAD 2 min	50(2)	0(0)	50(2)	20(2)	50(5)	30(3)
FC 2 min	25(1)	0(0)	75(3)	50(5)	20(2)	30(3)
PAS 5 min (n=3 y 9)	66,7(2)	0(0)	33,3(1)	44,4(4)	33,3(3)	22,2(2)
PAD 5 min (n=3 y 9)	0(0)	0(0)	100(3)	33,3(3)	55,6(5)	11,1(1)
FC 5 min (n=3 y 9)	0(0)	0(0)	100(3)	66,7(6)	11,1(1)	22,2(2)
T. Recuperación (n= 4 y 10)	75(3)	25(1)	-	100(10)	0(0)	-

Las lesiones mesencefálicas muestran los hallazgos más patológicos hasta el momento. En toda la prueba de OA ninguno de los pacientes presentan respuestas normales. Los pacientes se distribuyen en incrementos y descensos de la PAS y PAD a los 2 min en porcentajes similares. A los 5 minutos predomina el aumento de la PAS y la respuesta disminuida de la PAD (100%). También es muy llamativa la respuesta a la FC donde un 75% la presentan disminuida a los 2 min y un 100% a los 5 min.

En la protruberancia, en menor medida, predomina la respuesta disminuida de la PAS a los 2 min y el aumento de la FC durante toda la prueba.

Contracción isométrica

Tabla 104

	MESENCÉFALO			PROTUBERANCIA		
	Respuest. Increment % <i>(n)</i>	Respuest. normal % <i>(n)</i>	Respuest. dismin. % <i>(n)</i>	Respuest. increment. % <i>(n)</i>	Respuest. normal % <i>(n)</i>	Respuest. dismin. % <i>(n)</i>
Contracción isométrica (n=2 y 5)						
PAS	100(2)	0(0)	0(0)	40(2)	20(1)	40(2)
PAD	100(2)	0(0)	0(0)	20(1)	20(1)	60(3)
FC	50(1)	0(0)	50(1)	40(2)	40(2)	20(1)

Se vuelve a observar que no existen respuestas normales en las lesiones mesencefálicas. Un 100% muestran respuestas incrementadas de forma significativa de la PAS y PAD.

En las protuberanciales predominan las respuestas patológicas sin un patrón específico, excepto en la respuesta disminuida de la PAD con un 60%.

Sensibilidad barorreceptora

Tabla 105

	MESENCÉFALO			PROTUBERANCIA		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Sensibilidad barorreceptora (n=3 y 7) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	0(0)	0(0)	100(3)	28,6(2)	28,6(2)	42,9(3)
Vagal	0(0)	100(3)	0(0)	42,9(3)	14,3(1)	42,9(3)
Global	0(0)	66,7(2)	33,3(1)	14,3(1)	28,6(2)	57,1(4)

El 100% de las lesiones mesencefálicas presenta una respuesta disminuida de la SB adrenérgica. Dato que no se refleja en la SB global. Las respuestas vagales mesencefálicas son normales.

En las protuberanciales predomina la respuesta disminuida salvo en las vagales que se distribuyen de forma similar entre respuesta aumentada y disminuida.

Tilt Test

Tabla 106

	MESENCÉFALO			PROTUBERANCIA		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Tilt test (n=4 y 10)						
PAS 2 min	25(1)	25(1)	50(2)	50(5)	10(1)	27,6(8)
PAD 2min	25(1)	75(3)	0(0)	50(5)	40(4)	10(1)
FC 2 min	25(1)	75(3)	0(0)	80(8)	10(1)	10(1)
PAS 5 min (n=4 y 10)	50(2)	25(1)	25(1)	55,6(5)	33,3(3)	11,1(1)
PAD 5 min (n=4 y 10)	50(2)	0(0)	50(2)	88,9(8)	11,1(1)	0(0)
FC 5 min (n=4 y 10)	50(2)	25(1)	25(1)	77,8(19)	11,1(1)	11,1(1)

En el Tilt test se observa una respuesta muy diferente a la objetivada en el OA. En este test predominan las respuestas patológicas protuberanciales. Esta región muestra un claro predominio de la respuesta incrementada de todos los parámetros de la prueba llegando hasta un 88,9% en la PAD a los 5 min.

En la región mesencefálica predomina la respuesta disminuida de la PAS a los 2 minutos e incrementada a los 5 min.

Tests parasimpáticos

Tabla 107

	MESENCÉFALO			PROTUBERANCIA		
	Respuest. Increment % (n)	Respuest. normal % (n)	Respuest. dismin. % (n)	Respuest. increment. % (n)	Respuest. normal % (n)	Respuest. dismin. % (n)
Parasimpático						
RP (n=4 y 10)	75(3)	0(0)	25(1)	60(6)	20(2)	20(2)
30:15 (n=4 y 10)	75(3)	25(1)	0(0)	60(6)	20(2)	20(2)
VR (n=4 y 8)	50(2)	0(0)	50(2)	37,5(3)	37,5(3)	25(2)

En ambas regiones predominan las respuestas incrementadas en la RP y el 30:15. En las lesiones mesencefálicas no se han registrado respuestas normales en el VR.

Análisis cualitativo de la Maniobra de Valsalva

En la tabla se muestran los tres grupos.

Tabla 108

ESTUDIO AUTONÓMICO TEST DE VALSALVA TIPO DE RESPUESTA SEGÚN LOCALIZACIÓN CRANEO-CAUDAL						
	MESENCÉFALO (n=9)		PROTUBERANCIA (n=20)		BULBO (n=24)	
	NORMAL %(n)	NO NORMAL %(n)	NORMAL %(n)	NO NORMAL %(n)	NORMAL %(n)	NO NORMAL %(n)
Valsalva						
Máxima caída PAM fase II	11,1(1)	88,9(8)	25(5)	75(15)	25(6)	75(18)
Máximo PAM recup.	100(9)	0(0)	80(16)	20(4)	75(18)	25(6)
Máximo PAM IV	100(9)	0(0)	100(20)	0(0)	100(24)	0(0)
Máxima caída PP (n=8, 18 y 22)	37,5(3)	62,5(5)	38,9(7)	61,1(11)	54,5(12)	45,5(10)
T. recuperación (n=11, 20 y 23)	100(10)	0(0)	100(20)	0(0)	91,3(21)	8,7(2)

Como ocurre en todos los análisis predomina la respuesta no normal en la máxima caída de la PAM durante la fase II, con un mayor porcentaje en las

lesiones mesencefálicas (88,9%). En la caída de la PP únicamente predominan las respuestas no normales en la región mesencefálica y la protuberancial.

Tabla 109

ESTUDIO AUTONÓMICO MESENCÉFALO - PROTUBERANCIA Grupos de tipo de respuesta						
	MESENCÉFALO			PROTUBERANCIA		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Estudio control (n= 4 y 10)						
PAS (100-140)	25(1)	75(3)	0(0)	20(2)	50(5)	30(3)
PAD (60-90)	25(1)	75(3)	0(0)	10(1)	70(7)	20(2)
PAM (80-95)	25(1)	75(3)	0(0)	30(3)	40(4)	30(3)
FC (60-90)	0(0)	100(0)	0(0)	20(2)	70(7)	10(1)
Ortostatismo activo (n= 4 y 10)						
PAS 2 min	50(2)	0(0)	50(2)	40(4)	10(1)	50(5)
PAD 2 min	50(2)	0(0)	50(2)	20(2)	50(5)	30(3)
FC 2 min	25(1)	0(0)	75(3)	50(5)	20(2)	30(3)
PAS 5 min (n=3 y 9)	66,7(2)	0(0)	33,3(1)	44,4(4)	33,3(3)	22,2(2)
PAD 5 min (n=3 y 9)	0(0)	0(0)	100(3)	33,3(3)	55,6(5)	11,1(1)
FC 5 min (n=3 y 9)	0(0)	0(0)	100(3)	66,7(6)	11,1(1)	22,2(2)
T. Recuperación (n= 4 y 10)	75(3)	25(1)	-	100(10)	0(0)	-
Contracción isométrica (n=2 y 5)						
PAS	100(2)	0(0)	0(0)	40(2)	20(1)	40(2)
PAD	100(2)	0(0)	0(0)	20(1)	20(1)	60(3)
FC	50(1)	0(0)	50(1)	40(2)	40(2)	20(1)
Sensibilidad barorreceptora (n=3 y 7) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	0(0)	0(0)	100(3)	28,6(2)	28,6(2)	42,9(3)
Vagal	0(0)	100(3)	0(0)	42,9(3)	14,3(1)	42,9(3)
Global	0(0)	66,7(2)	33,3(1)	14,3(1)	28,6(2)	57,1(4)
Tilt test (n=4 y 10)						
PAS 2 min	25(1)	25(1)	50(2)	50(5)	10(1)	27,6(8)
PAD 2min	25(1)	75(3)	0(0)	50(5)	40(4)	10(1)
FC 2 min	25(1)	75(3)	0(0)	80(8)	10(1)	10(1)
PAS 5 min (n=4 y 10)	50(2)	25(1)	25(1)	55,6(5)	33,3(3)	11,1(1)
PAD 5 min (n=4 y 10)	50(2)	0(0)	50(2)	88,9(8)	11,1(1)	0(0)
FC 5 min (n=4 y 10)	50(2)	25(1)	25(1)	77,8(19)	11,1(1)	11,1(1)
Parasimpático						
RP (n=4 y 10)	75(3)	0(0)	25(1)	60(6)	20(2)	20(2)
30:15 (n=4 y 10)	75(3)	25(1)	0(0)	60(6)	20(2)	20(2)
VR (n=4 y 8)	50(2)	0(0)	50(2)	37,5(3)	37,5(3)	25(2)

5.2.7 Grupo pediátrico

5.2.7.1 Variables cualitativas

Tabla 110

DATOS CUALITATIVOS		
	PEDIÁTRICO SÍ	PEDIÁTRICO NO
	Pediátrico Sí (n=6)	Pediátrico No (n=37)
	%(pac.)	%(pac.)
Semiología autonómica	50%(3)	75,7%(28)
Localización CC		
Mesencéfalo	16,7%(1)	35,1%(13)
Protuberancia	33,4%(2)	64,9%(24)
Bulbo	66,7%(4)	67,6%(25)
Juicio Clínico (n=42)		
Normal	0%(0)	8,3%(3)
No Normal	100%(6)	91,7%(33)
Diagnóstico		
Hipertensión basal	16,7%(1)	16,7%(6)
Hipotensión basal	33,4%(2)	13,9%(5)
Hiperactividad simpática	16,7%(1)	38,9%(14)
Hiperreactividad simpática	0%(0)	19,4%(7)
Inestabilidad autonómica	66,7%(4)	55,6%(20)
Hipotensión ortostática	33,4%(2)	30,6%(11)
Hiperactividad parasimpática	16,7%(1)	5,6%(2)
Hipoactividad parasimpática	0%(0)	5,6%(2)
Hiperreactividad parasimpática	0%(0)	2,8%(1)
POTs	0%(0)	13,9%(5)
Lentificación de respuestas	0%(0)	6,7%(1)
Alt. Sensibilidad barorreceptora	16,7%(1)	8,3%(3)
Hiperhidrosis	0%(0)	2,7%(1)
Gravedad (CASS)*		
Cardiovagal	2,17	1,31
Adrenérgica	0,83	1,08
Total	3,00	2,39

* Dato cuantitativo que se ha incluido porque era relevante para esta tabla

La población estudiada contiene 6 casos pediátricos y presentan las siguientes edades: 8,8,11,14,14,14 años.

Un paciente presentaba HTA basal, hallazgo muy destacable al ser un paciente pediátrico (Ver caso clínico nº 13 en **apartado 5.3**: “casos clínicos destacables” y **tabla 147**).

Un 50% de los pacientes menores de 15 años presentan sintomatología relacionada con el SNA, dato bastante menor al de los adultos (76%). Cabe

destacar que en 2 pacientes se refiere la aparición de apnea del sueño y/o ronquidos durante el sueño, clínica no muy frecuente en la población pediátrica.

Predomina la afectación sobre el bulbo y, en general, de las lesiones bulbo-protuberanciales.

En el 100% de los pacientes se han considerado “No normales” los tests autonómicos realizados, dato por encima de la población adulta (91,7%).

El diagnóstico predominante es el de inestabilidad autonómica (66,7%, 4 de los 6 pacientes), el cual constituye el porcentaje más alto de los grupos examinados. El resto de diagnósticos aparecen en 2 o menos pacientes.

La gravedad total es mayor que la población adulta, apareciendo una media de 3 parámetros afectados por test realizado, superando la media adulta (2,39). El dato más llamativo es el predominio de la afectación de los parámetros parasimpáticos que, con un 2,17 es el dato de severidad cardiovagal más elevado de todos los grupos examinados. El dato de gravedad total es el mayor junto con el grupo de mayores de 50 años (3,14), relación que comparten junto con el porcentaje de estudios “No normales”, que es de 100% en ambos.

5.2.7.2 Estudio autonómico

Se ha utilizado el grupo de menores de 30 años de la población de referencia para el análisis comparativo.

Estudio control

Estudio cuantitativo

Tabla 111

	NO PEDIÁTRICO (n=37) Media±DE	Signif. estadís. Pedia. SI-NO	PEDIÁTRICO (n=6) Media±DE	Población referencia (<30 años) Media±DE (Min-max)	Signif. estad. NO PEDIA	Signif. estad. PEDIA
Estudio Control (n=37 y 6)						
PAS(100-140mmHg)	119,1±17	NS	122±21	-	-	-
PAD (60-90 mmHg)	72,5±9	NS	78±14	-	-	-
PAM (80-95 mmHg)	91,5±12	NS	97,8±17	-	-	-
FC (60-90 lpm)	75,2±14	NS	89±21	-	-	-

No existen diferencias significativas cuando comparamos estos 6 pacientes con el resto de población. Se puede destacar que el grupo pediátrico presenta valores más elevados de todos los parámetros que el no pediátrico, dato que llama nuestra atención dada la conocida tendencia a la disminución de la PA basal cuanto menor es la edad.

Estudio cualitativo

Tabla 112

	NO PEDIÁTRICOS n=37			PEDIÁTRICOS n=6		
	Respuest. Increment % (n)	Respuest. normal % (n)	Respuest. dismin. % (n)	Respuest. increment. % (n)	Respuest normal % (n)	Respuest. dismin. % (n)
Estudio control (n= 37 y 6)						
PAS (100-140)	18,9(7)	67,6(25)	13,5(5)	16,7(1)	66,7(4)	16,7(1)
PAD (60-90)	16,2(6)	78,4(29)	5,4(2)	16,7(1)	66,7(4)	16,7(1)
PAM (80-95)	32,4(12)	54,1(20)	13,5(5)	16,7(1)	66,7(4)	16,7(1)
FC (60-90)	8,1(3)	83,8(31)	0(0)	50(3)	50(3)	0(0)

No se observan diferencias evidentes salvo que la población pediátrica presenta un 50 % de taquicardia basal

Ortostatismo activo

Estudio cuantitativo

Tabla 113

	NO PEDIÁTRICO (n=37) Media±DE	Signif. estadís. Pedia. SI-NO	PEDIÁTRICO (n=6) Media±DE	Población referencia (<30 años) Media±DE (Min-max)	Signif. estad. NO PEDIA	Signif. estad. PEDIA
Ortostatismo activo (n=35 y 6)						
PAS 2 min	4,6±9	p<0,05	-4,8±8	3±2 (-1 a 7)	NS	NS
PAD 2 min	4,7±4	NS	0±8	6±3 (0 a 12)	NS	NS
FC 2 min	8,9± 4	NS	11±6	15±3 (9 a 21)	NS	NS
PAS 5 min	4,6±7	p<0,05	-7±7	1±3 (-4 a 6)	NS	p<0,05
PAD 5 min	4,6±4	NS	-1,5±8	4±3 (-2 a 10)	NS	NS
FC 5 min	11±8	NS	13,8±8	8±3 (8 a 20)	NS	NS
T. recuperación OA (n=33 y 4)	7,3±3	NS	7,1±4	4-5 seg	-	-

Muestra grandes diferencias en los cambios de la PAS a los 2 y 5 minutos tanto con la normalidad, como con el grupo de “no pediátricos”. El grupo pediátrico experimenta una caída de la PAS a los 2 min de 4,8 mmHg y a los 5 min de 7 mmHg, mientras que el resto de población presenta ascensos de 4,6 mmHg (p<0,05). No existe diferencias significativas con la población referencia a los 2 min debido a la elevada DE y a la pequeña población pediátrica, pero sí a los 5 min (p<0,05). En cuanto a la FC se observa una tendencia a la respuesta disminuida a los 2 min y, por el contrario, aumentada a los 5 min (p>0,05).

Estudio cualitativo

Tabla 114

	NO PEDIÁTRICOS n=37			PEDIÁTRICOS n=6		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Ortostatismo activo (n= 35 y 6)						
PAS 2 min	45,7(16)	25,7(9)	28,6(10)	16,7(1)	16,7(1)	66,7(4)
PAD 2 min	22,9(8)	48,6(17)	28,6(10)	16,7(1)	16,7(1)	66,7(4)
FC 2 min	34,3(12)	17,1(6)	48,6(17)	50(3)	16,7(1)	33,3(2)
PAS 5 min	41,9(13)	45,2(14)	12,9(4)	0(0)	33,3(2)	66,7(4)
PAD 5 min	25(8)	40,6(13)	34,4(11)	0(0)	50(3)	50(3)
FC 5 min	46,9(15)	15,6(5)	37,5(12)	50(3)	16,7(1)	33,3(2)
T. Recuperación (n=33 y 4)	93,9(31)	6,1(2)	-	100(4)	0(0)	-

Se confirma el predominio de las respuestas disminuidas en PAS, PAD a los 2 y 5 minutos. Las respuestas normales de todos los parámetros a los 2 minutos no son superiores al 16,7% de los pacientes pediátricos.

Contracción isométrica

Estudio cuantitativo

Tabla 115

	NO PEDIÁTRICO (n=37) Media±DE	Signif. estadís. Pedia. SI-NO	PEDIÁTRICO (n=6) Media±DE	Población referencia (<30 años) Media±DE (Min-max)	Signif. estad. NO PEDIA	Signif. estad. PEDIA
Contracción isométrica (n=24 y 4)						
PAS	23±14	p<0,05	7,3±5	15±3(9 a 21)	NS	p<0,05
PAD	14±10	p<0,05	8±4	13±2(9 a 17)	NS	p<0,05
FC	8,3±5	NS	9±4	7±1(5 a 9)	NS	NS

Se evidencia nuevas diferencias significativas tanto en PAS como PAD tanto con el grupo “no pediátrico” como con la población referencia. El grupo “pediátrico” experimenta un aumento menor de lo normal, tanto de la PAS como de la PAD, 7,3 y 8 mmHg respectivamente. El grupo “No pediátrico” presenta ascensos de 23 y 14 mmHg (p<0,05) y la población normal, 15 y 13 mmHg (p<0,05).

Estudio cualitativo

Tabla 116

	NO PEDIÁTRICOS n=37			PEDIÁTRICOS n=6		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Contracción isométrica (n=24 y 3)						
PAS	66,7(16)	12,5(3)	20,8(5)	0(0)	33,3(1)	66,7(2)
PAD	41,7(10)	12,5(3)	45,8(11)	0(0)	33,3(1)	66,7(2)
FC	41,7(10)	33,3(8)	25(6)	33,3(1)	66,7(2)	0(0)

Se observa lo mismo que en el estudio cuantitativo, un claro predominio de las respuestas disminuidas en la PA, dato que contrapone evidentemente al predominio de las respuestas incrementadas en el grupo “no pediátrico”.

Maniobra de Valsalva

Estudio cuantitativo

Tabla 117

	NO PEDIÁTRICO (n=37) Media±DE	Signif. estadís. Pedia. SI-NO	PEDIÁTRICO (n=6) Media±DE	Población referencia (<30 años) Media±DE (Min-max)	Signif. estad. NO PEDIA	Signif. estad. PEDIA
Valsalva (n=29 y 4) (Datos referencia de Novak et al.)						
Máxima caída PAM fase II	11,9±9	NS	11,2±7	>20mmHg	-	-
Máximo PAM recuperación	9,8±14	NS	4±14	>basal mmHg	-	-
Máximo PAM IV	18,2±12	NS	18,9±8	>basal mmHg	-	-
Máxima caída PP (n=23 y 3)	46,1±18	NS	48±16	>50%basal	-	-
T. recuperación	3,2±8	NS	1,3±1	<4 seg	-	-

No existen diferencias significativas entre los grupos, las respuestas a la MV son muy similares.

Estudio cualitativo

Tabla 118

ESTUDIO AUTONÓMICO TEST DE VALSALVA NO PEDIÁTRICOS – PEDIÁTRICOS						
	NO PEDIÁTRICOS		PEDIÁTRICOS		Población referencia (Novak et al.)	Sign. estad
	Respuesta NORMAL % (n)	Respuesta NO NORMAL % (n)	Respuesta NORMAL % (n)	Respuesta NO NORMAL % (n)		
Valsalva						
Máxima caída PAM fase II (n=30 y 4)	23,3(7)	76,7(23)	50(2)	50(2)	>20mmHg	NS
Máximo PAM recup. (n=30 y 4)	80(24)	20(6)	75(3)	25(1)	>basal mmHg	NS
Máximo PAM IV (n=30 y 4)	30(100)	0(0)	4(100)	0(0)	>basal mmHg	NS
Máxima caída PP (n=28 y 3)	53,6(15)	46,4(13)	0(0)	100(3)	>50%basal	NS
T. recuperación (n=30 y 4)	96,7(29)	3,3(1)	75(3)	25(1)	<4 seg	NS

Destaca el 100% de respuestas no normales de la máxima caída de PP en el grupo pediátrico, el cual difiere evidentemente del “no pediátrico” en el que predomina la respuesta normal.

Sensibilidad barorreceptora

Estudio cuantitativo

Tabla 119

	NO PEDIÁTRICO (n=37) Media±DE	Signif. estadís. Pedia. SI-NO	PEDIÁTRICO (n=6) Media±DE	Población referencia (<30 años) Media±DE (Min-max)	Signif. estad. NO PEDIA	Signif. estad. PEDIA
Sensibilidad barorreceptora (n=30 y 4) (Población referencia de Huang et al. n=30)						
Adrenérgica	39±26	NS	30±37	73,2±28	p<0,01	p<0,01
Vagal	8,9±18	NS	9,2±8	7,75±6	NS	NS
Global	167±144	NS	74,4±78	477,7±73	NS	p<0,01

La SB adrenérgica se comporta de manera similar en ambos grupos aunque es menor la media del grupo pediátrico. La SB global es mucho menor en los pediátricos, dato muy disminuido y patológico (p<0,01) que se debe resaltar.

Estudio cualitativo

Tabla 120

	NO PEDIÁTRICOS n=37			PEDIÁTRICOS n=6		
	Respuest. Increment % (n)	Respuest. normal % (n)	Respuest. dismin. % (n)	Respuest. increment. % (n)	Respuest normal % (n)	Respuest. dismin. % (n)
Sensibilidad barorreceptora (n=30 y 4) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	4(13,3)	30(9)	56,7(17)	0(0)	25(1)	75(3)
Vagal	26,7(8)	36,7(11)	36,7(11)	50(2)	25(1)	25(1)
Global	10(3)	40(12)	50(15)	25(1)	0(0)	75(3)

El porcentaje de respuestas disminuidas en la población pediátrica confirma el predominio de las respuestas significativamente disminuidas en la población pediátrica.

Tilt Test

Estudio cuantitativo

Tabla 121

	NO PEDIÁTRICO (n=37) Media±DE	Signif. estadís. Pedia. SI-NO	PEDIÁTRICO (n=6) Media±DE	Población referencia (<30 años) Media±DE (Min-max)	Signif. estad. NO PEDIA	Signif. estad. PEDIA
Tilt test (n=37 y 6)						
PAS 2 min	-2,8±10	NS	-4,8±9	-1±3(-7 a 9)	NS	NS
PAD 2min	3,9±7	NS	0,6±8	4±3(-2 a 10)	NS	NS
FC 2 min	11,5±10	NS	11,8±9	8±3(2 a 14)	NS	NS
PAS 5 min	0,3±10	NS	-7,5±15	-4±3(-10 a 2)	NS	NS
PAD 5 min	4,5±7	NS	-1,7±12	0±4(-8 a 8)	NS	NS
FC 5 min	12,9±10	NS	11±10	10±4(2 a 18)	NS	NS

No se observan diferencias significativas entre los grupo ni con la población normal. Es destacable la tendencia hacia una importante caída de PAS, más marcada a los 5 min, durante toda la prueba en el grupo pediátrico. La PAD es también menor en la población pediátrica.

Estudio cualitativo

Tabla 122

	NO PEDIÁTRICOS n=37			PEDIÁTRICOS n=6		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Tilt test (n=37 y 6)						
PAS 2 min	37,8(14)	29,7(11)	32,4(12)	33,3(2)	33,3(2)	33,3(2)
PAD 2min	40,5(15)	45,9(17)	13,5(5)	33,3(2)	16,7(1)	50(3)
FC 2 min	64,9(24)	27(10)	8,1(3)	50(3)	33,3(2)	16,7(1)
PAS 5 min	44,4(16)	30,6(11)	25(9)	33,3(2)	16,7(1)	50(3)
PAD 5 min	61,1 (22)	27,8(10)	11,1(4)	50(3)	0(0)	50(3)
FC 5 min	66,7 (24)	16,7(6)	16,7(6)	66,7(4)	0(0)	33,3(2)

El estudio cualitativo sólo añade un predominio de las respuestas no normales de la PAD durante toda la prueba en la población pediátrica.

Tests parasimpáticos

Estudio cuantitativo

Tabla 123

	NO PEDIÁTRICO (n=37) Media±DE	Signif. estadís. Pedia. SI-NO	PEDIÁTRICO (n=6) Media±DE	Población referencia (<30 años) Media±DE (Min-max)	Signif. estad. NO PEDIA	Signif. estad. PEDIA
Parasimpático						
RP(n=35 y 6)	18±10	NS	22±11	20±2(16 a 24)	NS	NS
30:15 (n=35 Y 6)	1,2±0,1	NS	1,3±0,1	1,1 ±0,07 (1 a 1,2)	NS	p<0,01
VR (n=32 y 5)	1,8±0,4	NS	1,6±0,3	1,84±0,12 (1,6 a2,08)	NS	NS

No se observan diferencias significativas entre los grupos, ni datos concluyentes.

Estudio cualitativo

Tabla 124

	NO PEDIÁTRICOS n=37			PEDIÁTRICOS n=6		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Parasimpático						
RP (n=35 y 6)	51,4(18)	11,4(4)	37,1(13)	66,7(4)	16,7(1)	16,7(1)
30:15 (n=35 y 6)	45,7(16)	40(14)	14,3(5)	66,7(4)	33,3(2)	0(0)
VR (n=33 y 5)	48,5(16)	24,2(8)	27,3(9)	20(1)	40(2)	40(2)

Hay un predominio mayor en la población pediátrica de las respuestas incrementadas en la RP y el 30:15.

Tabla 125

ESTUDIO AUTONÓMICO						
No pediátricos – Pediátricos						
	NO PEDIÁTRICO (n=37) Media±DE	Signif. estadís. Pedia. SI-NO	PEDIÁTRICO (n=6) Media±DE	Población referencia (<30 años) Media±DE (Min-max)	Signif. estad. NO PEDIA	Signif. estad. PEDIA
Estudio Control (n=37 y 6)						
PAS(100-140mmHg)	119,1±17	NS	122±21	-	-	-
PAD (60-90 mmHg)	72,5±9	NS	78±14	-	-	-
PAM (80-95 mmHg)	91,5±12	NS	97,8±17	-	-	-
FC (60-90 lpm)	75,2±14	NS	89±21	-	-	-
Ortostatismo activo (n=35 y 6)						
PAS 2 min	4,6±9	p<0,05	-4,8±8	3±2 (-1 a 7)	NS	NS
PAD 2 min	4,7±4	NS	0±8	6±3 (0 a 12)	NS	NS
FC 2 min	8,9± 4	NS	11±6	15±3 (9 a 21)	NS	NS
PAS 5 min	4,6±7	p<0,05	-7±7	1±3 (-4 a 6)	NS	p<0,05
PAD 5 min	4,6±4	NS	-1,5±8	4±3 (-2 a 10)	NS	NS
FC 5 min	11±8	NS	13,8±8	8±3 (8 a 20)	NS	NS
T. recuperación OA (n=33 y 4)	7,3±3	NS	7,1±4	4-5	-	-
Contracción isométrica (n=24 y 4)						
PAS	23±14	p<0,05	7,3±5	15±3(9 a 21)	NS	p<0,05
PAD	14±10	p<0,05	8±4*	13±2(9 a 17)	NS	p<0,05
FC	8,3±5	NS	9±4	7±1(5 a 9)	NS	NS
Valsalva (n=29 y 4) (Datos referencia de Novak et al.)						
Máxima caída PAM fase II	11,9±9	NS	11,2±7	>20mmHg	-	-
Máximo PAM recuperación	9,8±14	NS	4±14	>basal mmHg	-	-
Máximo PAM IV	18,2±12	NS	18,9±8	>basal mmHg	-	-
Máxima caída PP (n=23 y 3)	46,1±18	NS	48±16	>50%basal	-	-
T. recuperación	3,2±8	NS	1,3±1	<4 seg	-	-
Sensibilidad barorreceptora (n=30 y 4) (Población referencia de Huang et al. n=30)						
Adrenérgica	39±26	NS	30±37	73,2±28	p<0,01	p<0,01
Vagal	8,9±18	NS	9,2±8	7,75±6	NS	NS
Global	167±144	NS	74,4±78	477,7±73	NS	p<0,01
Tilt test (n=37 y 6)						
PAS 2 min	-2,8±10	NS	-4,8±9	-1±3(-7 a 9)	NS	NS
PAD 2min	3,9±7	NS	0,6±8	4±3(-2 a 10)	NS	NS
FC 2 min	11,5±10	NS	11,8±9	8±3(2 a 14)	NS	NS
PAS 5 min	0,3±10	NS	-7,5±15	-4±3(-10 a 2)	NS	NS
PAD 5 min	4,5±7	NS	-1,7±12	0±4(-8 a 8)	NS	NS
FC 5 min	12,9±10	NS	11±10	10±4(2 a 18)	NS	NS
Parasimpático						
RP(n=35 y 6)	18±10	NS	22±11	20±2(16 a 24)	NS	NS
30:15 (n=35 Y 6)	1,2±0,1	NS	1,3±0,1	1,1 ±0,07 (1 a 1,2)	NS	p<0,01
VR (n=32 y 5)	1,8±0,4	NS	1,6±0,3	1,84±0,12 (1,6 a2,08)	NS	NS

Tabla 126

ESTUDIO AUTONÓMICO NO PEDIÁTRICOS – PEDIÁTRICOS GRUPOS DE TIPO DE RESPUESTA						
	NO PEDIÁTRICOS n=37			PEDIÁTRICOS n=6		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Estudio control (n= 37 y 6)						
PAS (100-140)	18,9(7)	67,6(25)	13,5(5)	16,7(1)	66,7(4)	16,7(1)
PAD (60-90)	16,2(6)	78,4(29)	5,4(2)	16,7(1)	66,7(4)	16,7(1)
PAM (80-95)	32,4(12)	54,1(20)	13,5(5)	16,7(1)	66,7(4)	16,7(1)
FC (60-90)	8,1(3)	83,8(31)	0(0)	50(3)	50(3)	0(0)
Ortostatismo activo (n= 35 y 6)						
PAS 2 min	45,7(16)	25,7(9)	28,6(10)	16,7(1)	16,7(1)	66,7(4)
PAD 2 min	22,9(8)	48,6(17)	28,6(10)	16,7(1)	16,7(1)	66,7(4)
FC 2 min	34,3(12)	17,1(6)	48,6(17)	50(3)	16,7(1)	33,3(2)
PAS 5 min	41,9(13)	45,2(14)	12,9(4)	0(0)	33,3(2)	66,7(4)
PAD 5 min	25(8)	40,6(13)	34,4(11)	0(0)	50(3)	50(3)
FC 5 min	46,9(15)	15,6(5)	37,5(12)	50(3)	16,7(1)	33,3(2)
T. Recuperación (n=33 y 4)	93,9(31)	6,1(2)	-	100(4)	0(0)	-
Contracción isométrica (n=24 y 3)						
PAS	66,7(16)	12,5(3)	20,8(5)	0(0)	33,3(1)	66,7(2)
PAD	41,7(10)	12,5(3)	45,8(11)	0(0)	33,3(1)	66,7(2)
FC	41,7(10)	33,3(8)	25(6)	33,3(1)	66,7(2)	0(0)
Sensibilidad barorreceptora (n=30 y 4) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	4(13,3)	30(9)	56,7(17)	0(0)	25(1)	75(3)
Vagal	26,7(8)	36,7(11)	36,7(11)	50(2)	25(1)	25(1)
Global	10(3)	40(12)	50(15)	25(1)	0(0)	75(3)
Tilt test (n=37 y 6)						
PAS 2 min	37,8(14)	29,7(11)	32,4(12)	33,3(2)	33,3(2)	33,3(2)
PAD 2min	40,5(15)	45,9(17)	13,5(5)	33,3(2)	16,7(1)	50(3)
FC 2 min	64,9(24)	27(10)	8,1(3)	50(3)	33,3(2)	16,7(1)
PAS 5 min	44,4(16)	30,6(11)	25(9)	33,3(2)	16,7(1)	50(3)
PAD 5 min	61,1 (22)	27,8(10)	11,1(4)	50(3)	0(0)	50(3)
FC 5 min	66,7 (24)	16,7(6)	16,7(6)	66,7(4)	0(0)	33,3(2)
Parasimpático						
RP (n=35 y 6)	51,4(18)	11,4(4)	37,1(13)	66,7(4)	16,7(1)	16,7(1)
30:15 (n=35 y 6)	45,7(16)	40(14)	14,3(5)	66,7(4)	33,3(2)	0(0)
VR (n=33 y 5)	48,5(16)	24,2(8)	27,3(9)	20(1)	40(2)	40(2)

5.2.8 Grupo de suelo del IV ventrículo según dicotomía cirugía si - cirugía no

El análisis de las lesiones que afectan al suelo del IV ventrículo y las que no hacen no muestra ninguna diferencia significativa, ni entre los dos grupos ni entre cada uno de ellos y la población normal. Por lo que se ha decidido no exponer el análisis. Aún así es muy relevante señalar que el 100% de los

pacientes con lesiones que afecta al suelo del IV ventrículo, intervenidas o no, presentan un estudio autonómico “No normal”.

Para profundizar más en dicho análisis al tratarse de un área de enorme interés para la investigación, se han distinguido mediante dicotomización las lesiones de IV ventrículo intervenidas y no intervenidas. Y se han obtenido diferencias significativas pese al escasa población de cada grupo. Los pacientes con lesiones de IV ventrículo e intervenidos son 7 y los no intervenidos son 5.

5.2.8.1 Variables cualitativas

Tabla 127

DATOS CUALITATIVOS IV VENTRÍCULO CIRUGÍA NO-CIRUGÍA SI		
	Cirugía No (n=5) %(pac.)	Cirugía Si (n=7) %(pac.)
Semiología autonómica	80%(4)	85,7%(6)
Localización CC		
Mesencéfalo	0%(0)	14,3%(1)
Protuberancia	80%(4)	42,9%(3)
Bulbo	100%(4)	100%(7)
Juicio Clínico (n=42)		n=6
Normal	0%(0)	0%(0)
No Normal	100%(5)	100%(6)
Diagnóstico		n=6
Hipertensión basal	40%(2)	0%(0)
Hipotensión basal	20%(1)	33,3%(2)
Hiperactividad simpática	20%(1)	50%(3)
Hiperreactividad simpática	20%(1)	16,7%(1)
Inestabilidad autonómica	60%(3)	66,7%(4)
Hipotensión ortostática	40%(2)	33,3%(2)
Hiperactividad parasimpática	0%(0)	0%(0)
Hipoactividad parasimpática	20%(1)	0%(0)
Hiperreactividad parasimpática	0%(0)	16,7%(1)
POTs	0%(0)	0%(0)
Lentificación de respuestas	0%(0)	0%(0)
Alt. Sensibilidad barorreceptora	0%(0)	33,3%(2)
Hiperhidrosis	0%(0)	0%(0)
Gravedad (CASS)*		n=6
Cardiovagal	2,00	1,00
Adrenérgica	1,00	1,17
Total	3,00	2,17

* Dato cuantitativo que se ha incluido porque era relevante para esta tabla

La mayor diferencia entre estos grupos está en la gravedad. El grupo de IV ventrículo “No operado” presenta una gravedad cardiovascular de 2 puntos frente a la de los “Operados” que es de 1 punto. La gravedad total es de 3 puntos en los primeros y de 2,17 en los segundos.

El resto de variables no difieren de forma evidente, salvo en que los “No operados” presentan un 40% de HTA basal frente a ninguno en el otro grupo. Los “Operados” sufren un 50% de Hiperactividad simpática. La inestabilidad autonómica en ambos grupos es mayor al 60%.

5.2.8.2 Estudio autonómico

Estudio control

Análisis cuantitativo

Tabla 128

	IV ventrículo Cirugía NO (n=5) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía SI-NO	IV ventrículo Cirugía SI (n=7) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Estudio Control (n=5 y 7)						
PAS(100-140 mmHg)	125,6±23	NS	112,3±17	-	-	-
PAD (60-90 mmHg)	75,4±8	NS	70,7±9	-	-	-
PAM (80-95 mmHg)	94,8±13	NS	88,3±12	-	-	-
FC (60-90 lpm)	82,4±25	NS	76,9±18	-	-	-

Se observa una tendencia a mayor PA y taquicardia en los pacientes no intervenidos.

Análisis cualitativo

Tabla 129

	CIRUGÍA NO			CIRUGÍA SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Estudio control (n= 5 y 7)						
PAS (100-140)	40(2)	40(2)	20(1)	14,3(1)	71,4(5)	14,3(1)
PAD (60-90)	20(1)	80(4)	0(0)	14,3(1)	85,7(6)	0(0)
PAM (80-95)	60(3)	20(1)	20(1)	14,3(1)	71,4(5)	14,3(1)
FC (60-90)	20(1)	80(4)	0(0)	14,3(1)	57,1(4)	28,6(2)

Predominan los valores normales salvo la PAS y la PAM de los no intervenidos en donde predominan los valores incrementados.

Ortostatismo activo

Análisis cuantitativo

Tabla 130

	IV ventrículo Cirugía NO (n=5) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía SI-NO	IV ventrículo Cirugía SI (n=7) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Ortostatismo activo (n=4 y 6)						
PAS 2 min	15,5±7	p<0,05	1,3±11	2±3 (-7 a 10)	p<0,05	NS
PAD 2 min	9,2±2	p<0,05	3,3±4	5±2 (-1 a 12)	p<0,05	NS
FC 2 min	5,8±4	NS	8±6	10±2 (4 a 21)	NS	NS
PAS 5 min	9,7±8	NS	-0,3±11	2±2 (-5 a 8)	no	NS
PAD 5 min	5,7±2	NS	1,8±5	5±2 (-2 a 10)	no	NS
FC 5 min	7±8	NS	8±5	10±2 (4 a 20)	no	NS
T. recuperación OA (n=4 y 4)	7,9±3	NS	4,8±1	4-5 seg	-	-

Desvela importantes diferencias en los pacientes no operados en la PAS y PAD a los 2 min con un aumento significativo de la PAS (15,5 mmHg) y la PAD (9,2 mmHg). Estas diferencias son estadísticamente significativas con la normalidad (2 mmHg) (p<0,05) y el grupo de intervenidos (1,3 mmHg) (p<0,05). Esta tendencia continúa hasta los 5 min, pero las diferencias no son significativas.

El tiempo de recuperación de los no operados es 2 veces mayor que la normalidad y que el grupo de operados.

Análisis cualitativo

Tabla 131

	CIRUGÍA NO			CIRUGÍA SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Ortostatismo activo (n= 4 y 6)						
PAS 2 min	100(4)	0(0)	0(0)	33,3(2)	33,3(2)	33,3(2)
PAD 2 min	75(3)	25(1)	0(0)	16,7(1)	50(3)	33,3(2)
FC 2 min	0(0)	25(1)	75(3)	33,3(2)	16,7(1)	50(3)
PAS 5 min (n=3 y 6)	66,7(2)	33,3(1)	0(0)	50(3)	16,7(1)	33,3(2)
PAD 5 min (n=3 y 6)	33,3(1)	66,7(2)	0(0)	16,7(1)	33,3(2)	50(3)
FC 5 min (n=3 y 6)	33,3(1)	0(0)	66,7(2)	35(7)	15(3)	50(10)
T. Recuperación (n=4 y 4)	100(4)	0(0)	-	75(3)	25(1)	-

Se confirma el predominio de los pacientes con respuesta significativamente incrementada de PA a los 2 min en los pacientes no operados, y de PAS a los 5 min. Es destacable el predominio en este grupo de los pacientes con respuestas disminuidas de FC a los 2 y 5 min. Esos predominios no se observan en el grupo de "Cirugía sí".

Contracción isométrica

Análisis cuantitativo

Tabla 132

	IV ventrículo Cirugía NO (n=5) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía SI-NO	IV ventrículo Cirugía SI (n=7) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Contracción isométrica (n=2 y 6)						
PAS	11±11	NS	25,3±15	14±3(9 a 30)	NS	NS
PAD	6±4	NS	19,2±16	12±2(5 a 17)	NS	NS
FC	4,5±2	NS	9±8	7±2(2 a 13)	NS	NS

Ocurre un patrón diferente al observado en el OA. Existe un excesivo aumento de la PAS y PAD en los intervenidos, con 25,3 y 19,2 mmHg respectivamente. Las diferencias con la normalidad y el grupo de no intervenidos son muy evidentes pero no significativas debido, de nuevo, a la escasa población analizada. En los pacientes no operados existe una tendencia a los incrementos menores de los normal en todos los parámetros.

Análisis cualitativo

Tabla 133

	CIRUGÍA NO			CIURGÍA SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Contracción isométrica (n=2 y 6)						
PAS	50(1)	0(0)	50(1)	66,7(4)	0(0)	33,3(2)
PAD	0(0)	0(0)	100(2)	50(3)	16,7(1)	33,3(2)
FC	50(1)	0(0)	50(1)	50(3)	16,7(1)	33,3(2)

El análisis confirma el predominio de las respuestas significativamente incrementadas en los pacientes intervenidos.

Maniobra de Valsalva

Análisis cuantitativo

Tabla 134

	IV ventrículo Cirugía NO (n=5) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía SI-NO	IV ventrículo Cirugía SI (n=7) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Valsalva (n=4 y 5) (Datos referencia de Novak et al.)						
Máxima caída PAM fase II	11,9±9	NS	11,2±7	>20mmHg	-	-
Máximo PAM recuperación	9,8±14	NS	4±14	>basal mmHg	-	-
Máximo PAM IV	18,2±12	NS	18,9±8	>basal mmHg	-	-
Máxima caída PP (n=2 y 5)	46,1±18	NS	48±16	>50%basal	-	-
T. recuperación	3,2±8	NS	1,3±1	<4 seg	-	-

No se observan diferencias significativas entre los grupos.

Análisis cualitativo

Tabla 135

TEST DE VALSALVA IV ventrículo Cirugía Sí-Cirugía No						
	CIRUGÍA NO		CIRUGÍA SI		Población referencia (Novak et al.)	Sign. estad
	Respuesta NORMAL % (n)	Respuesta NO NORMAL % (n)	Respuesta NORMAL % (n)	Respuesta NO NORMAL % (n)		
Valsalva						
Máxima caída PAM fase II (n=4 y 5)	25(1)	75(3)	0(0)	100(5)	>20mmHg	NS
Máximo PAM recup. (n=4 y 5)	50(2)	50(2)	100(5)	0(0)	>basal mmHg	NS
Máximo PAM IV (n=4 y 5)	100(4)	0(0)	100(5)	0(0)	>basal mmHg	NS
Máxima caída PP (n=2 y 5)	50(1)	50(1)	40(2)	60(3)	>50%basal	NS
T. recuperación (n=3 y 5)	100(3)	0(0)	100(5)	0(0)	<4 seg	NS

No se observan diferencias evidentes entre los grupos.

Sensibilidad barorreceptora

Análisis cuantitativo

Tabla 136

	IV ventrículo Cirugía NO (n=5) Media±DE	Signific. estadíst. Cirugía SI-NO	IV ventrículo Cirugía SI (n=7) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Sensibilidad barorreceptora (n=4 y 5) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	39±26	NS	39,6±33	62±23	NS	NS
Vagal	8,9±18	NS	8,7±7	5,6±2	NS	NS
Global	167±144	NS	303,5±323	302,7±127	NS	NS

La única diferencia, no significativa, observada es la disminución de la SB global en los pacientes no intervenidos.

Análisis cualitativo

Tabla 137

	CIRUGÍA NO			CIRUGÍA SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Sensibilidad barorreceptora (n=4 y 5) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	0(0)	25(1)	75(3)	20(1)	20(1)	60(3)
Vagal	25(1)	25(1)	50(3)	60(3)	40(2)	0(0)
Global	25(1)	0(0)	75(3)	40(2)	40(2)	20(1)

Se objetiva un predominio de la respuesta disminuida en todos los parámetros de la SB en los pacientes no intervenidos. El dato de SB vagal difiere de forma reseñable entre los dos grupos, con el predominio de la respuesta disminuida en “Cirugía no” y de la respuesta incrementada en “Cirugía sí”.

Tilt Test

Análisis cuantitativo

Tabla 138

	IV ventrículo Cirugía NO (n=5) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía SI-NO	IV ventrículo Cirugía SI (n=7) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Tilt test (n=5 y 7)						
PAS 2 min	-7,8±19	NS	-1,6±11	-3±3(-12 a -9)	NS	NS
PAD 2min	-2,2±14	NS	3±8	3±2(-4 a 11)	NS	NS
FC 2 min	9±5	NS	8,4±7	5±3(-7 a 14)	NS	NS
PAS 5 min	-5,6±21	NS	-1,6±13	0±3(-11 a 11)	NS	NS
PAD 5 min	-1,8±15	NS	2,6±9	2±2(-8 a 9)	NS	NS
FC 5 min	11,4±10	NS	9,1±6	6±2(-2 a 18)	NS	NS

Se observa en el grupo de no intervenidos un excesivo descenso de PA durante toda la prueba, con descensos de la PAS a los 2 min de 7,8 mmHg y de 5,6 mmHg a los 5 min. El grupo de intervenidos presenta datos dentro de la normalidad. No hay diferencias significativas debido a la alta variabilidad de este grupo (DE PAS 2 min =19, DE PAS 5 min=21).

Análisis cualitativo

Tabla 139

	CIRUGÍA NO			CIURGÍA SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Tilt test (n=5 y 7)						
PAS 2 min	40(2)	20(1)	40(2)	42,9(3)	42,9(3)	14,3(1)
PAD 2min	40(2)	20(1)	40(2)	42,9(3)	42,9(3)	14,3(1)
FC 2 min	60(3)	40(2)	0(0)	57,1(4)	28,6(2)	14,3(1)
PAS 5 min	60(3)	0(0)	40(2)	42,9(3)	28,6(2)	28,6(2)
PAD 5 min	40(2)	40(2)	20(1)	57,1(4)	28,6(2)	14,3(1)
FC 5 min	40(2)	20(1)	40(2)	42,9(3)	28,6(2)	28,6(2)

Del análisis cualitativo no se pueden extraer conclusiones salvo que el descenso de la PA media observado en los no intervenidos en el análisis cuantitativo es debido a casos aislados extremos de hipotensión durante el TT. Estos casos disminuyen la media y aumentan la DE de la muestra.

Tests parasimpáticos

Análisis cuantitativo

Tabla 140

	IV ventrículo Cirugía NO (n=5) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía SI-NO	IV ventrículo Cirugía SI (n=7) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Parasimpático						
RP(n=4 y 6)	7,1±3	p<0,05	23,2±14	15±2(8 a 24)	p<0,05	NS
30:15 (n=6)	1,1±0,1	NS	1,17±0,1	1,1 ±0,07	NS	NS
VR (n=4 y 5)	1,5±0,1	p<0,05	2,26±0,4	1,68±0,09 (1,21 a2,08)	p<0,05	p<0,05

Muestran datos significativos. La población no intervenida presenta un aumento menor de lo normal de la FC en la RP (7,1 lpm) (p<0,05) y un VR menor de lo normal (1,5) (p<0,05). Estos datos también difieren significativamente del grupo de operados (p<0,05), el cual presenta un aumento de la FC en la RP por encima de la normalidad (23,2 lpm) y un VR por encima de la normalidad (2,26).

Análisis cualitativo

Tabla 141

	CIRUGÍA NO			CIURGÍA SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Parasimpático						
RP (n=20 y 21)	25(1)	0(0)	75(3)	66,7(9)	16,7(1)	16,7(1)
30:15 (n=20 Y 21)	0(0)	100(4)	0(0)	50(3)	33,3(2)	16,7(1)
VR (n=18 y 19)	0(0)	25(1)	75(3)	100(5)	0(0)	0(0)

El análisis cualitativo demuestra el predominio de las respuestas disminuidas en el grupo “Cirugía no” y de las respuestas incrementadas en “Cirugía sí”.

Tabla 142

ESTUDIO AUTONÓMICO Afectación IV ventrículo Cirugía NO - Cirugía SI						
	IV ventrículo Cirugía NO (n=5) Media±DE	Signific. estadist. Cirugía SI-NO	IV ventrículo Cirugía SI (n=7) Media±DE	Población referencia Media±DE (Min-max)	Signif. estad. Cirugía NO	Signif. estad. Cirugía SI
Estudio Control (n=5 y 7)						
PAS(100-140 mmHg)	125,6±23	NS	112,3±17	<120	-	-
PAD (60-90 mmHg)	75,4±8	NS	70,7±9	<80	-	-
PAM (80-95 mmHg)	94,8±13	NS	88,3±12		-	-
FC (60-90 lpm)	82,4±25	NS	76,9±18	60-90	-	-
Ortostatismo activo (n=4 y 6)						
PAS 2 min	15,5±7	p<0,05	1,3±11	2±3 (-7 a 10)	p<0,05	NS
PAD 2 min	9,2±2	p<0,05	3,3±4	5±2 (-1 a 12)	p<0,05	NS
FC 2 min	5,8±4	NS	8±6	10±2 (4 a 21)	NS	NS
PAS 5 min	9,7±8	NS	-0,3±11	2±2 (-5 a 8)	no	NS
PAD 5 min	5,7±2	NS	1,8±5	5±2 (-2 a 10)	no	NS
FC 5 min	7±8	NS	8±5	10±2 (4 a 20)	no	NS
T. recuperación OA (n=4 y 4)	7,9±3	NS	4,8±1	4-5	-	-
Contracción isométrica (n=2 y 6)						
PAS	11±11	NS	25,3±15	14±3(9 a 30)	NS	NS
PAD	6±4	NS	19,2±16	12±2(5 a 17)	NS	NS
FC	4,5±2	NS	9±8	7±2(2 a 13)	NS	NS
Valsalva (n=4 y 5) (Datos referencia de Novak et al.)						
Máxima caída PAM fase II	11,9±9	NS	11,2±7	>20mmHg	-	-
Máximo PAM recuperación	9,8±14	NS	4±14	>basal mmHg	-	-
Máximo PAM IV	18,2±12	NS	18,9±8	>basal mmHg	-	-
Máxima caída PP (n=2 y 5)	46,1±18	NS	48±16	>50%basal	-	-
T. recuperación	3,2±8	NS	1,3±1	<4 seg	-	-
Sensibilidad barorreceptora (n=4 y 5) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	39±26	NS	39,6±33	62±23	NS	NS
Vagal	8,9±18	NS	8,7±7	5,6±2	NS	NS
Global	167±144	NS	303,5±323	302,7±127	NS	NS
Tilt test (n=5 y 7)						
PAS 2 min	-7,8±19	NS	-1,6±11	-3±3(-12 a -9)	NS	NS
PAD 2min	-2,2±14	NS	3±8	3±2(-4 a 11)	NS	NS
FC 2 min	9±5	NS	8,4±7	5±3(-7 a 14)	NS	NS
PAS 5 min	-5,6±21	NS	-1,6±13	0±3(-11 a 11)	NS	NS
PAD 5 min	-1,8±15	NS	2,6±9	2±2(-8 a 9)	NS	NS
FC 5 min	11,4±10	NS	9,1±6	6±2(-2 a 18)	NS	NS
Parasimpático						
RP(n=4 y 6)	7,1±3	p<0,05	23,2±14	15±2(8 a 24)	p<0,05	NS
30:15 (n=6)	1,1±0,1	NS	1,17±0,1	1,1 ±0,07	NS	NS
VR (n=4 y 5)	1,5±0,1	p<0,05	2,26±0,4	1,68±0,09 (1,21 a2,08)	p<0,05	p<0,05

Tabla 143

ESTUDIO AUTONÓMICO SUELO DEL IV VENTRÍCULO Cirugía NO - Cirugía SÍ						
	CIRUGÍA NO			CIURGÍA SÍ		
	Respuest. Increment %(n)	Respuest. normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)	Respuest. increment. %(n)	Respuest normal %(n)	Respuest. dismin. %(n)
Estudio control (n= 5 y 7)						
PAS (100-140)	40(2)	40(2)	20(1)	14,3(1)	71,4(5)	14,3(1)
PAD (60-90)	20(1)	80(4)	0(0)	14,3(1)	85,7(6)	0(0)
PAM (80-95)	60(3)	20(1)	20(1)	14,3(1)	71,4(5)	14,3(1)
FC (60-90)	20(1)	80(4)	0(0)	14,3(1)	57,1(4)	28,6(2)
Ortostatismo activo (n= 4 y 6)						
PAS 2 min	100(4)	0(0)	0(0)	33,3(2)	33,3(2)	33,3(2)
PAD 2 min	75(3)	25(1)	0(0)	16,7(1)	50(3)	33,3(2)
FC 2 min	0(0)	25(1)	75(3)	33,3(2)	16,7(1)	50(3)
PAS 5 min (n=3 y 6)	66,7(2)	33,3(1)	0(0)	50(3)	16,7(1)	33,3(2)
PAD 5 min (n=3 y 6)	33,3(1)	66,7(2)	0(0)	16,7(1)	33,3(2)	50(3)
FC 5 min (n=3 y 6)	33,3(1)	0(0)	66,7(2)	35(7)	15(3)	50(10)
T. Recuperación (n=4 y 4)	100(4)	0(0)	-	75(3)	25(1)	-
Contracción isométrica (n=2 y 6)						
PAS	50(1)	0(0)	50(1)	66,7(4)	0(0)	33,3(2)
PAD	0(0)	0(0)	100(2)	50(3)	16,7(1)	33,3(2)
FC	50(1)	0(0)	50(1)	50(3)	16,7(1)	33,3(2)
Sensibilidad barorreceptora (n=4 y 5) (Población referencia de Huang et al. n=175)						
Adrenérgica	0(0)	25(1)	75(3)	20(1)	20(1)	60(3)
Vagal	25(1)	25(1)	50(3)	60(3)	40(2)	0(0)
Global	25(1)	0(0)	75(3)	40(2)	40(2)	20(1)
Tilt test (n=5 y 7)						
PAS 2 min	40(2)	20(1)	40(2)	42,9(3)	42,9(3)	14,3(1)
PAD 2min	40(2)	20(1)	40(2)	42,9(3)	42,9(3)	14,3(1)
FC 2 min	60(3)	40(2)	0(0)	57,1(4)	28,6(2)	14,3(1)
PAS 5 min	60(3)	0(0)	40(2)	42,9(3)	28,6(2)	28,6(2)
PAD 5 min	40(2)	40(2)	20(1)	57,1(4)	28,6(2)	14,3(1)
FC 5 min	40(2)	20(1)	40(2)	42,9(3)	28,6(2)	28,6(2)
Parasimpático						
RP (n=20 y 21)	25(1)	0(0)	75(3)	66,7(9)	16,7(1)	16,7(1)
30:15 (n=20 Y 21)	0(0)	100(4)	0(0)	50(3)	33,3(2)	16,7(1)
VR (n=18 y 19)	0(0)	25(1)	75(3)	100(5)	0(0)	0(0)

5.2.9 Correlación entre núcleo afectado y diagnóstico

Tabla 144

NÚCLEOS-DIAGNÓSTICO 1 (%)						
	HTA basal	HipoTA basal	Hiperactiv. Simpática	Hiperreactiv. Simpática	Inestabilidad	HO
NTS	18,2	18,2	31,8	18,2	63,6	36,4
NMDV	18,2	18,2	31,8	18,2	63,6	36,4
AMBIGUO	21,1	15,8	26,3	21,1	68,4	36,8
MRVL	15,4	15,4	38,5	23,1	69,2	38,5
MCVL	27,3	18,2	27,3	9,1	63,6	63,6
PB	7,1	7,1	35,7	14,3	50	28,6
SGP	15,4	15,4	61,5	15,4	46,2	30,8

Tabla 145

NÚCLEOS-DIAGNÓSTICO 2 (%)						
	Sensibilidad Barorrecept.	Hiperactiv. Parasimp	Hiperreactiv. Parasimpát.	Hipoactividad vagal	POTs	Lentificación
NTS	9,1	9,1	4,5	4,5	9,1	9,1
NMDV	9,1	9,1	4,5	4,5	9,1	9,1
AMBIGUO	5,3	10,5	0	0	10,5	10,5
MRVL	0	0	0	0	15,4	0
MCVL	9,1	18,2	0	0	9,1	18,2
PB	7,1	0	0	7,1	14,3	14,3
SGP	7,7	0	7,7	7,7	15,4	7,7

Se ha realizado un análisis mediante tablas de contingencia de la correlación entre las variables cualitativas “Núcleo afectado” y “Diagnóstico”, con el objetivo de identificar alguna relación entre los posibles núcleos dañados por la lesión troncoencefálica y una disfunción autonómica concreta (tabla 144 y 145).

No se han obtenido resultados significativos, pero sí las siguientes relaciones destacables:

- Los porcentajes de mayor inestabilidad autonómica aparecen en el área bulbar, con la afectación de la MRVL (69,2%) y el Amb (68,4%). Los porcentajes de menor inestabilidad están relacionados con las áreas suprabulbares: PB (50%) y SGP (46,2%).

- Destaca el mayor porcentaje, prácticamente dos veces mayor que el resto de núcleos, de la aparición de HO con la afectación de la MCVL (63,6%).
- El predominio de la hiperactividad simpática con la afectación de la SGP (61,5%). También dos veces mayor que el resto.
- El menor porcentaje de trastornos de la PA basal con la afectación del núcleo PB, con un 7,1 % de HTA basal e hipotensión basal.
- La MRVL presenta un ligero mayor porcentaje de hiperactividad e hiperreactividad simpática (38,5% y 23,1% respectivamente) respecto a los demás núcleos bulbares.
- Respecto a los diagnósticos menos frecuentes destaca el mayor porcentaje de hiperactividad parasimpática y lentificación de respuestas que aparece con la afectación de la MCVL (18,2%).

5.3 Casos clínicos destacables

La mayoría de los pacientes examinados muestran datos de disfunción autonómica muy reseñables. En la **tabla 146 (ver Anexo)** se muestra un resumen de los datos de cada paciente junto con la imagen de RMN.

Hemos elegido alguno de los casos más llamativos y merecedores de ser destacados y desarrollados.

1) Paciente nº 2

Mujer de 16 años que debutó con una clínica consistente en mareos, sensación vertiginosa, cansancio y alteración del sueño de 5 meses de evolución. En RMN craneal se observó una lesión intrínseca exofítica que afloraba del tectum mesencefálico, no captante de contraste. Esta lesión provocaba una dilatación ventricular severa que fue tratada mediante una derivación ventrículo-peritoneal (**Figura 57**). La lesión fue resecada de forma parcial y el diagnóstico anatomopatológico confirmó que se trataba de un astrocitoma de bajo grado.

En el estudio autonómico previo a la cirugía de la tumoración (tras la implantación de la derivación) se objetivó una HO y una POTs. En el TT presenta una caída de la PAS de 18 mmHg a los 2 minutos y 16 mmHg a los 5 minutos, con un importante aumento de la FC de 52 lpm a los 2 minutos y 54 lpm a los 5 minutos (**Figura 58**). El CASS resultó de 3/7.

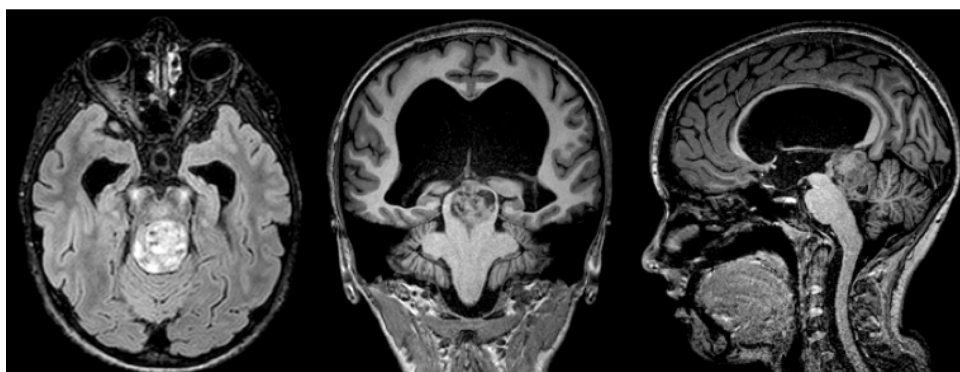


Figura 57: Cortes axiales, coronales y sagitales de RMN donde se muestra el astrocitoma de bajo grado de tectum mesencefálico y la dilatación triventricular severa.

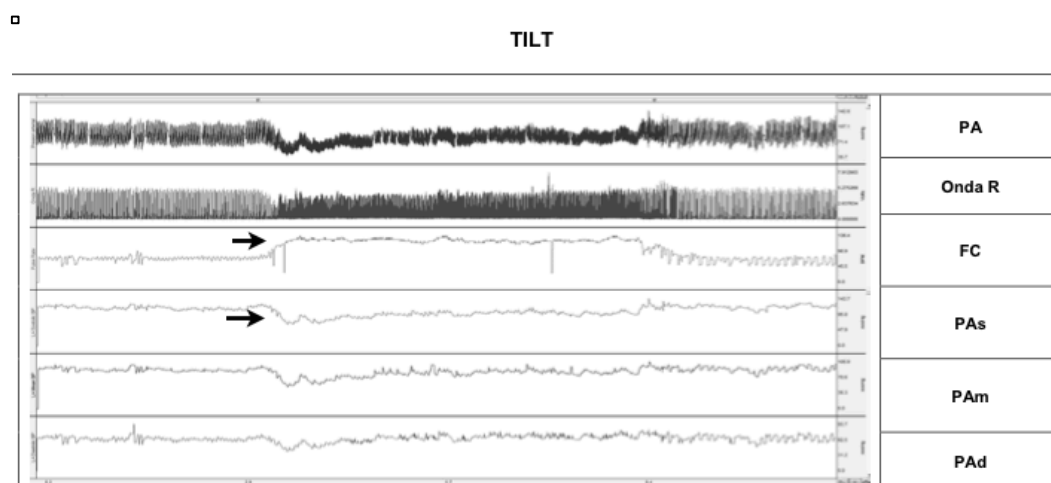


Figura 58: Tabla donde se muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el TT de la paciente nº2. La flecha superior señala el incremento de la FC y la flecha inferior el descenso de la PAS en los primeros segundos del TT.

2) Paciente nº 5

Mujer de 25 años que ingresó en el servicio de Neurocirugía por un cuadro de desorientación, vómitos y decaimiento. En RMN se objetivó una lesión intrínseca bulbar exofítica con afectación de la cara dorsal de la región inferior de protuberancia y el superior del bulbo raquídeo, acompañada de hidrocefalia (**Figura 59**). Se llevó a cabo una resección parcial y la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal. En el estudio histológico se confirmó un astrocitoma anaplásico.

El estudio autonómico previo a la cirugía detectó una HO e inestabilidad autonómica. Estos datos sólo se observaron en el TT ya que la paciente no colaboró en las demás pruebas. En dicho test se recogieron caídas de hasta 38mmHg de la PAS a los 5 min con manifestaciones clínicas de presíncope durante la prueba (**Figura 60**). El CASS estimado fue de 4/7.

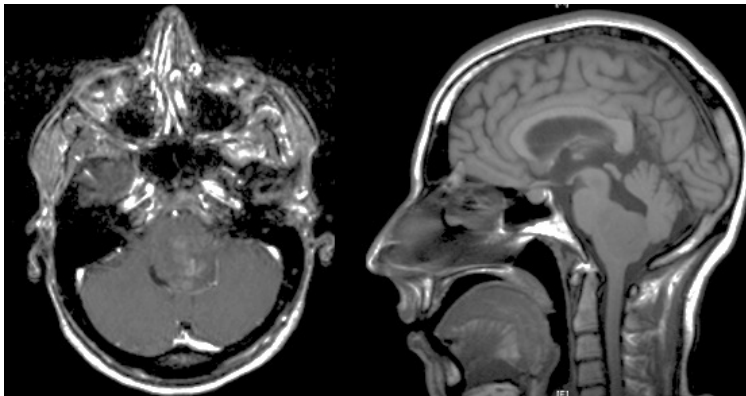


Figura 59: Cortes axiales y sagitales de RMN donde se muestra el astrocitoma anaplásico bulbo-protuberancial dorsal infiltrante.

TILT

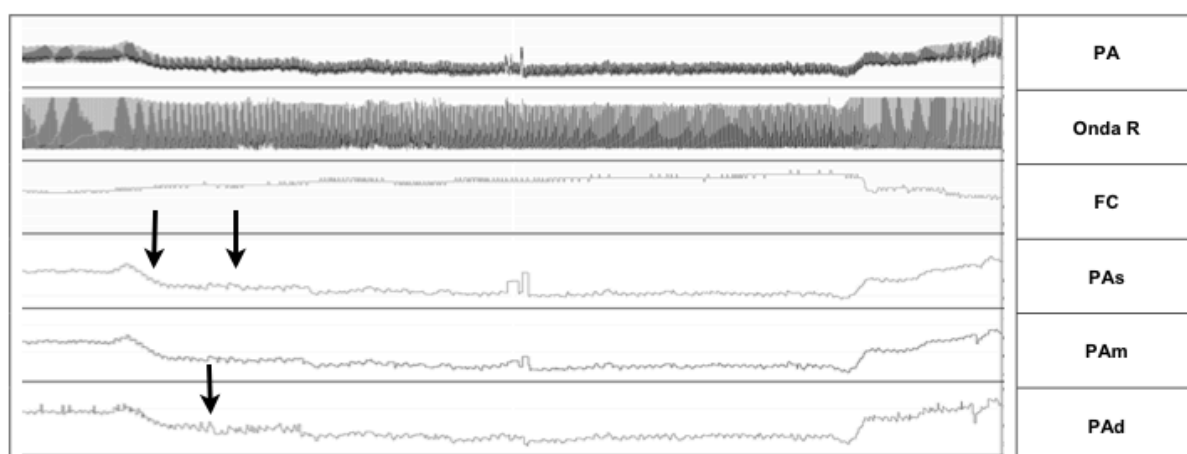


Figura 60: Tabla que muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el TT de la paciente nº5. La flecha de la izquierda señala el descenso de la PAS inmediatamente tras el comienzo del TT y las flechas de la derecha señalan las oscilaciones de la PAS (flecha superior) y la PAD (flecha inferior) en los primeros minutos del TT.

3) Paciente nº9

Este paciente se presentará y desarrollará en el apartado “Discusión”.

4) Paciente nº13

Varón de 8 años intervenido de astrocitoma pilocítico cerebeloso multiquístico. Presenta una recidiva de la lesión consistente en aumento de las lesiones quísticas, las cuales comprimen el bulbo raquídeo en su cara dorsal. Alguna de las áreas tumorales parecen infiltrar o estar íntimamente adheridas al bulbo (**Figuras 61 y 62**). El paciente presenta mareos y cefalea ocasional junto con voz gangosa-bitonal.

Se le realiza un estudio autonómico en el momento de la recidiva que muestra una HTA basal (150/93 mmHg), hiperactividad simpática e HO en el OA. El OA mostró descensos de 16 mmHg de la PAS a los 2 min y de 20 mmHg a los 5 min (**Figura 63**). Debemos destacar la HTA basal en este paciente debido a la edad. Presenta un CASS de 5/7.

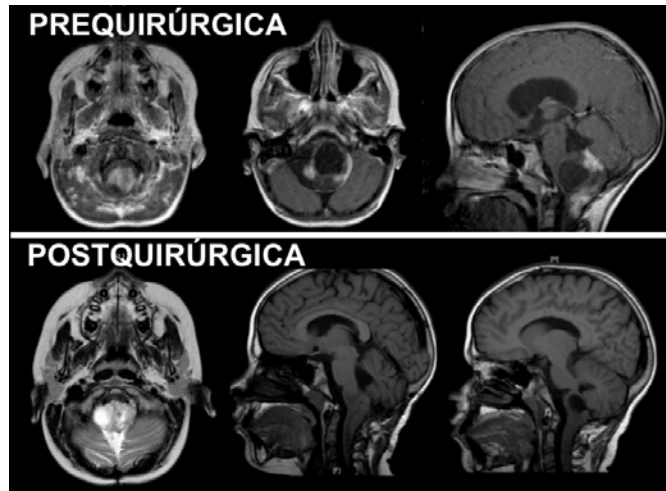


Figura 61: RMN prequirúrgica y postquirúrgica (momento del estudio) el paciente nº13 que muestran cortes axiales y sagitales donde se visualiza el astrocitoma pilocítico con afectación bulbar.

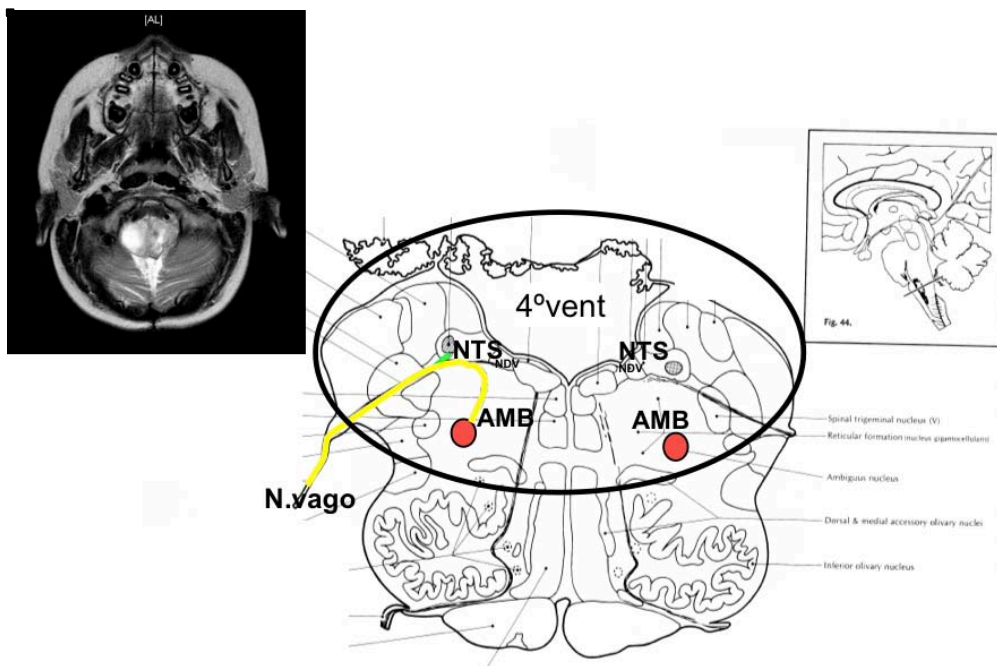


Figura 62: Ilustración en atlas anatómico²⁹ del área bulbar posiblemente dañada por la tumoración (círculo negro) en el paciente nº13, y los núcleos posiblemente dañados (NTS, NMDV, Amb) junto con las fibras del nervio vago. 4º vent=IV ventrículo.

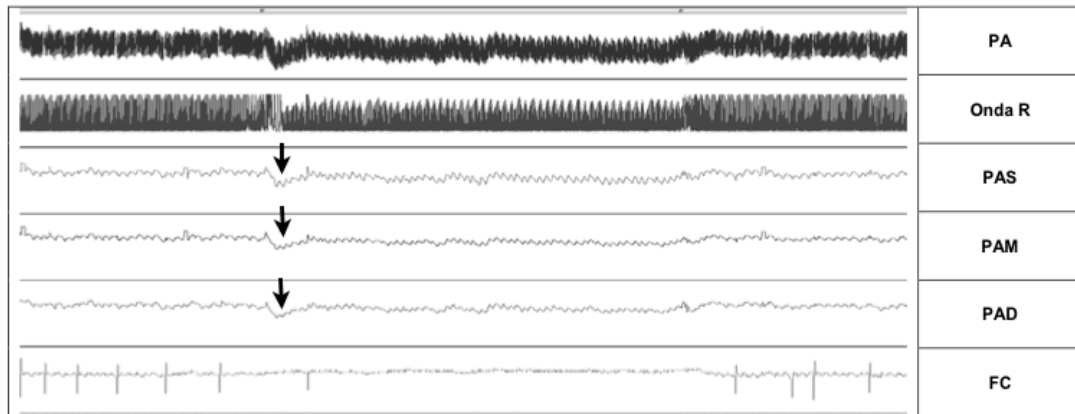


Figura 63: Tabla que muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el OA de la paciente nº12. Las flechas señalan el descenso importante de la PAS, PAM y PAD de aparición inmediata tras el comienzo del OA y un alargamiento importante del tiempo de recuperación de estos parámetros .

5) Paciente nº 17

Mujer de 47 años con clínica de hipoacusia bilateral, cervicalgia, parestesias en todos los miembros e inestabilidad para la marcha. Se halló una lesión extrínseca de gran tamaño que comprimía todas las regiones del TE en su cara ventral y lateral derecha (**figura 64**). Se le realizó una resección parcial y el diagnóstico definitivo fue quiste epidermoide.

En el estudio autonómico, realizado 2 semanas antes de la cirugía, se observó una clara inestabilidad autonómica, hiperactividad simpática e HO. En el TT y el OA se observaron elevaciones bruscas y severas de la PA, de hasta 51mmHg, y de la FC de hasta de 45 lpm (**Figura 65**). Se calculó un 2/7 en la escala CASS.



Figura 64: Cortes axial, sagital y coronal de RMN que muestran el quiste epidermoide que comprime la cara ventral y derecha del bulbo, protuberancia y mesencéfalo.

□

Variación de PA y FC durante el ortostatismo activo

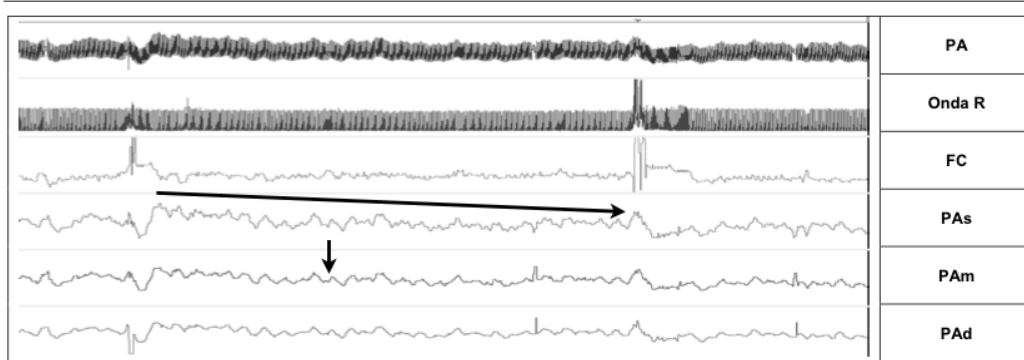


Figura 65: Tabla que muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el OA de la paciente nº17. Las flecha horizontal muestra el progresivo descenso de la PAS desde el comienzo de la prueba hasta el final. La flecha vertical señala las oscilaciones de la PAM durante el OA.

6) Paciente nº19

Varón de 39 años que debutó con una clínica consistente en disartria, paresia lingual y disfagia. En RMN se visualizó una lesión intrínseca que afecta a la totalidad del bulbo raquídeo con predominio en su región izquierda (**Figura 66**). No se realizó cirugía por lo que la histología es desconocida, aunque debido a su comportamiento radiológico se sospecho de glioma de bajo grado. Se trató con radioterapia y quimioterapia.

En los tests autonómicos se detectó una hipotensión arterial basal (97/88), inestabilidad autonómica, hiperactividad simpática, HO y POTS. En el test de OA se recogieron caídas de PAS de 10mmHg a los 2 minutos y 12 mmHg a los 5 minutos, con un aumento de la FC de hasta 22 lpm a los 2 minutos, así como oscilaciones de los tres parámetros de PA durante toda la prueba (**Figura 67**). El CASS resultó de 5 sobre 7 puntos.

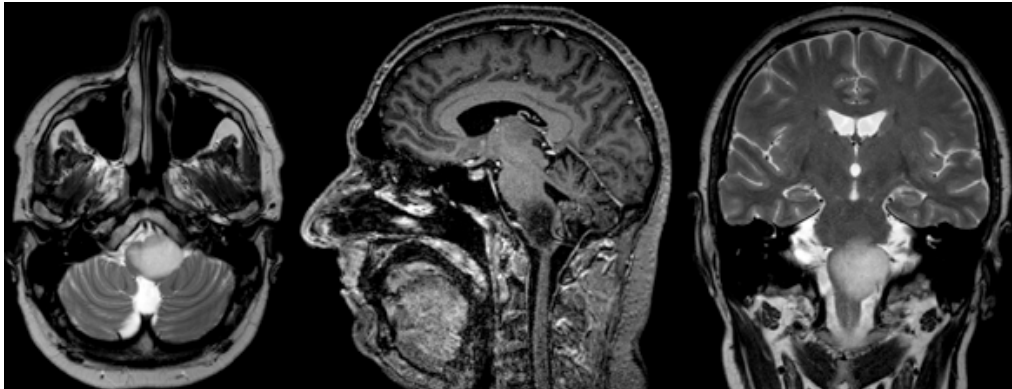


Figura 66: Cortes axial, sagital y coronal de RMN que muestran la lesión intrínseca de bulbo raquídeo del paciente nº19.

□

Variación de PA y FC durante el ortostatismo activo

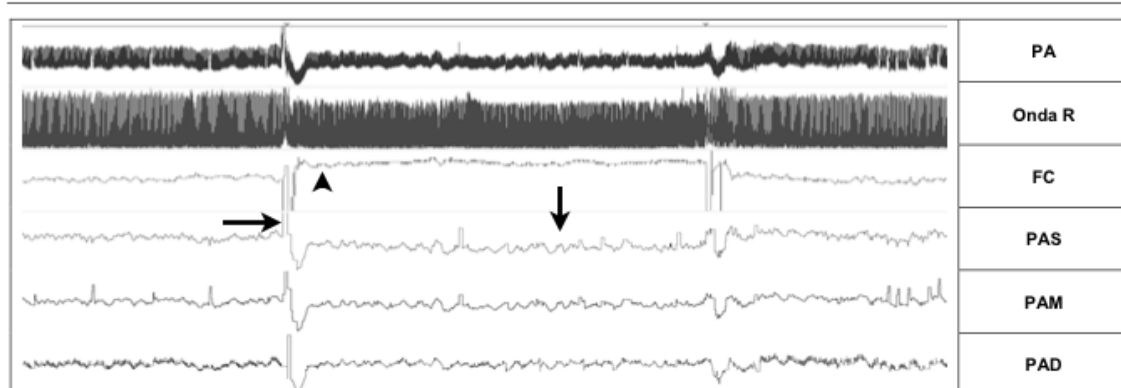


Figura 67: Tabla que muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el OA de la paciente nº19. Las flecha horizontal señala la caída brusca de la PAS inmediatamente después del comienzo del OA. La flecha vertical señala las oscilaciones de la PAS durante toda la prueba. La punta de flecha muestra el incremento de la FC.

7) Paciente nº 27

Mujer de 68 diagnosticada de un cavernoma mesencefálico-protuberancial a raíz de una clínica de disestesias en hemicara y miembro superior derecho (**Figura 68**). No ha sido intervenida quirúrgicamente.

En el OA se observó una inestabilidad autonómica con hiperactividad simpática e HTA refleja. Se registraron aumentos bruscos de PAM de hasta 45 mmHg, con un pico de PAS de 185 mmHg durante el ortostatismo (**Figura 69**). El TT mostró una inestabilidad para el mantenimiento de la PA. Se desestimó realizar las demás pruebas por riesgo hemorrágico ante el incremento de la PA. El CASS se estimó en 4/7 (realizando sólo dos pruebas).

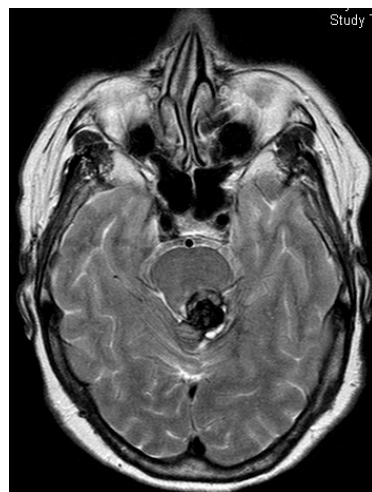


Figura 68: Corte axial de RMN que muestran el supuesto cavernoma de la cara dorsal del mesencéfalo del paciente nº27.

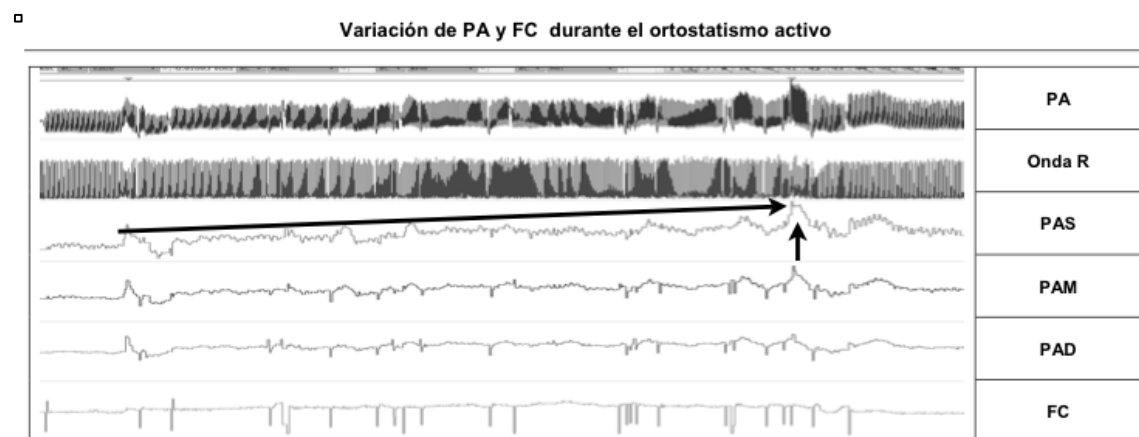


Figura 69: Tabla que muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el OA de la paciente nº27. Las flecha horizontal señala el incremento de la PAS durante la prueba. La flecha vertical señala una de las importantes oscilaciones de la PAS, en este pico de HTA se alcanzaron los 185 mmHg al final de la prueba.

8) Paciente nº 28

Paciente de 39 años con clínica de cefalea de meses de evolución. En RMN se detectó una lesión de IV ventrículo de características extrínsecas y que comprimía el suelo del IV ventrículo. Se le realizó una resección total de la tumoración, que resultó ser un papiloma de plexos coroideos (**Figura 70**). A la semana tras la cirugía se le implantó un DVE por hidrocefalia aguda, el cual se pudo retirar.

Al año de la cirugía presentaba una clínica de palpitaciones, cefalea con el ejercicio, mareos con el ortostatismo y al mover la cabeza por lo que se le realizó un estudio autonómico.

Los test autonómicos confirmaron la existencia de una hipotensión basal (107/63 mmHg) con una bradicardia basal (55 lpm), una hiperreactividad simpática y una inestabilidad autonómica. El paciente desarrolló un fuerte dolor de cabeza y una HTA con valores máximos de PA de 160/88mmHg (incrementos de 47mmHg de PAS y 23 mmHg de PAD) durante la contracción isométrica, por lo que hubo que suspenderla (**Figura 71**). Los incrementos normales de PAS en la población de su edad se estiman en torno a los 20 mmHg. El grado de CASS fue de 2 sobre 7.



Figura 70: Paciente nº28. A la izquierda se muestra un corte axial de RMN donde se observa la lesión antes de la cirugía, afectando el bulbo en su cara dorsal (suelo de IV ventrículo). La imagen central y la de la derecha muestran la RMN postquirúrgica donde se puede visualizar la impronta en el suelo del IV ventrículo de la cirugía (resección total).

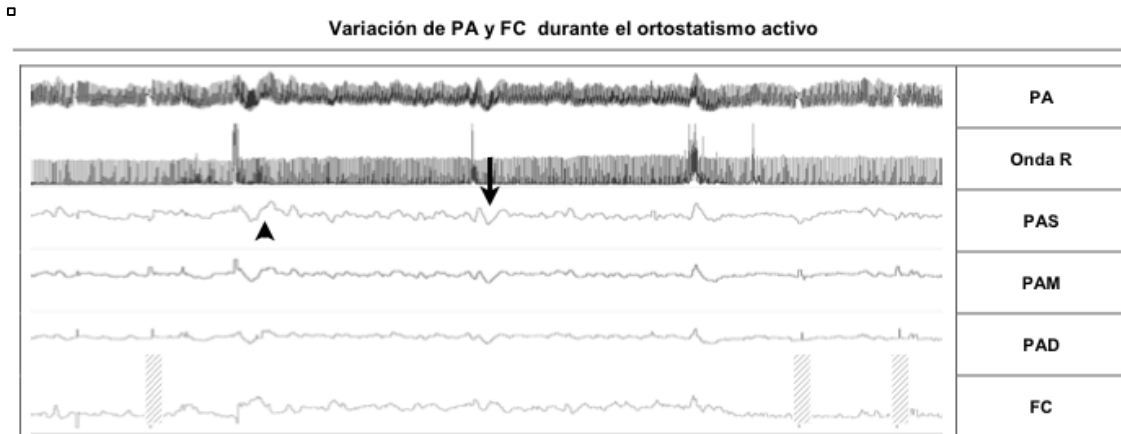


Figura 71: Tabla que muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el OA de la paciente nº28. Las flecha señala las oscilaciones de la PAS durante la prueba. La punta de flecha muestra el incremento de la PAS en el comienzo del OA.



DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1 La disfunción autonómica en la patología neuroquirúrgica. Análisis de la literatura.

Los grandes anatomistas de la historia ya habían prestado atención al SNA hace siglos. Tanto Galeno, Vesalio y otras figuras destacadas de la historia de la Anatomía hicieron grandes descubrimientos y avances en la descripción de las estructuras y vías que formaban el SNA antes del siglo XIX. El primero que describió la posible relación entre el SNA y el sistema cardiovascular, desde un punto de vista anatómico, fue Willis en el siglo XVII (**Figura 72**). Este autor postuló que el recién nombrado plexo solar era el responsable del control que el cerebro ejercía sobre el corazón. A su vez, Willis seccionó ambos nervios vagos y observó cómo el corazón presentaba “un gran temblor”¹⁷¹.

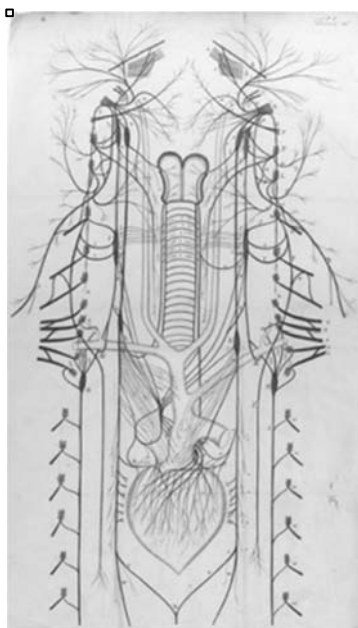


Figura 72: Ilustración de Willis. Se observa la asociación del sistema nervioso central y periférico con el sistema cardiovascular¹⁷¹.

A partir del siglo XIX la medicina profundizó en el posible papel del SNC en la homeostasis corporal y, por consiguiente, en el estudio de sus posibles alteraciones con la manipulación del TE. Dittmar et al. demostraron en la década de 1870 que la realización de cortes en muchos lugares del neuroaxis

no producían cambios en la PA, sin embargo la sección debajo de la protuberancia producían caídas de PA hasta niveles observados en las transecciones medulares¹⁷². Casi un siglo después, en 1946, Alexander determinó los mecanismos neurales involucrados en el mantenimiento del tono vasomotor basal¹⁷³. Su trabajo reveló la génesis de la caída de la actividad simpática y la PA con la transección del TE debajo de la protuberancia. Estas supusieron las primeras evidencias de que el bulbo raquídeo contenía neuronas con un papel crucial para el control de la tonicidad de las neuronas preganglionares simpáticas.

6.1.1 La patología tumoral

Tras la realización de una revisión bibliográfica exhaustiva se puede afirmar que existe una importante escasez de publicaciones sobre lesiones de ámbito neuroquirúrgico intracraneales con afectación troncoencéfalica que generen algún tipo de disfunción autonómica. El resultado de dicha revisión bibliográfica se ha resumido en la **tabla 147** (ver Anexo), en la cual se expone el autor, año, números de casos, edad, tipo de lesión, localización en el TE, histología del tumor, clínica y hallazgos en el estudio autonómico. Se han recogido 33 artículos, desde 1965 a 2011, de los cuales el dotado de un mayor número de pacientes es el publicado por Monge Argilés et al.¹⁷⁴ en 2000 con 14 pacientes. El número total de casos publicados asciende a 56 y la media por publicación es de 1,7 casos, hallazgo que demuestra que la mayoría de las publicaciones son casos clínicos de 1 paciente. La edad de los pacientes está comprendida entre 7 días¹⁷⁵ y 69 años¹⁷⁶. Se ha descartado la inclusión de la patología vascular (hemorrágica, aneurismática e isquémica), por lo que la etiología en todos es tumoral, excepto un artículo sobre siringobulbia. Los tumores tienen la siguiente filiación histológica: 8 hemangioblastomas, 4 meduloblastomas, 4 subependimomas, 3 meningiomas, 3 ependimomas, 4 metástasis, 5 astrocitomas, 2 linfomas, 2 schwannomas vagales, 1 gangliocitoma, 1 cavernoma, 1 quiste epidermoide, 14 sin filiación. El diagnóstico emitido más frecuente es la HO, seguida de HTA, taquicardia, apneas y el fallo respiratorio.

Sólo en 10 publicaciones se han realizado test autonómicos, de las cuales la mayoría únicamente constan de test de OA y algunos han llevado a cabo maniobras de Valsalva y/o TT^{6,163,176,177,178,198,199,200}. Esto señala que, además de escaso número de publicaciones, las publicaciones no aportan estudios autonómicos completos.

Para profundizar en este tema se procede a la exposición por décadas y desarrollo de la literatura obtenida en la búsqueda realizada en *Pubmed*. Esta revisión ha sido publicada en 2017 por nuestro grupo (Martín-Gallego et al. Ver Anexo: Publicaciones).

En 1941, Meyer et al. fue el primero en alertar sobre un posible incremento de la incidencia de HTA en pacientes con tumores de fosa posterior tras estudiar a 4 pacientes con hipertensión severa y tumores de dicha localización (1 meningioma, 1 hemangioblastoma y 2 neurinomas del VIII par¹⁸⁰).

El primero en señalar la relación entre los tumores de IV ventrículo y la HO fue Wagner en 1959¹⁸¹. Destacamos la siguiente afirmación del autor: “Se encontró un caso de HO persistente en una paciente anciana con compresión múltiple de los pares craneales producido por un gran tumor del suelo del IV ventrículo”.

Posteriormente en 1961 fueron Thomas et al.¹⁸³ quienes describieron un paciente con HO y anhidrosis en ambas manos relacionadas con un craneofaringioma de III ventrículo. La hipotensión ya había sido relacionada con tumores intracraneales de localización supratentorial (craneofaringiomas, gliomas quiasmáticos y adenomas) por Cushing¹⁸³ en la tercera década del siglo XX.

El primer autor que describió la relación de la cirugía sobre el IV ventrículo con el desarrollo de “anormalidades fisiológicas” fue Baker¹⁸⁴ en 1964. Según Baker, el IV ventrículo debe ser considerado “*no man’s land*” (“tierra de nadie”) para los neurocirujanos, y sentenció : “Esta porción de cerebro no debe ser

traumatizada y el neurocirujano debe tener el mayor cuidado durante la resección tumoral si quiere evitar complicaciones serias”. Además realizó una clasificación sobre los tumores de IV ventrículo según los cambios fisiológicos generados por la cirugía basada en su experiencia con 11 subependimomas de dicha localización. A los cambios fisiológicos también los llamó “cambios autonómicos” y dividió los tumores en 3 grupos: 1) los resecados totalmente sin cambios fisiológicos; 2) los no resecables debido a la parálisis respiratoria o inestabilidad vasomotora durante la manipulación y, 3) tumores resecados totalmente pero con secuelas fisiológicas. Finalmente, el autor expuso los resultados de 4 pacientes, de los cuales uno no presentó secuelas tras la resección total, otro no pudo ser resecado por parálisis respiratoria con éxitus al año debido a una congestión pulmonar, otro presentó una caída de la PAS sin compensación de la FC durante la cirugía y, en el último, se realizó una resección total con caída de PAS, taquicardia intraoperatoria e HO, posible POTS, úlcera duodenal y trastorno de motilidad esofágica postoperatorias. Baker concluyó que los neurocirujanos deben estar preparados para los cambios en la PA y la respiración durante la cirugía y tras ella.

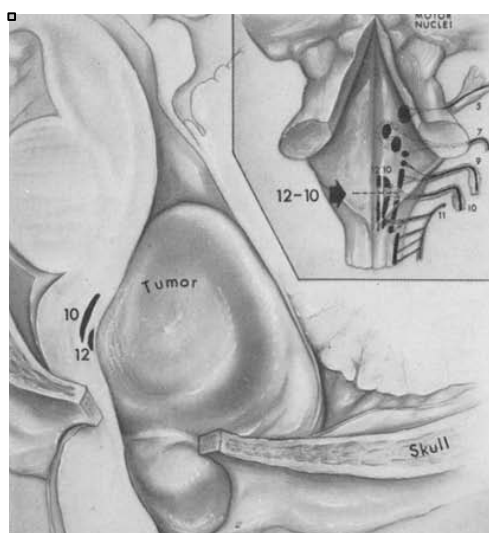


Figura 73: Ilustración obtenida de Baker et al.¹⁸⁴ En su artículo presentó este caso en el que muestra un tumor extrínseco de IV ventrículo con compresión del suelo del IV ventrículo. Se puede visualizar la relación entre los núcleos autonómicos y el tumor. El paciente desarrolló HTA severa durante la cirugía y anomalías cardiovasculares postoperatorias transitorias.

En los años 70 numerosos artículos fueron publicados a raíz de las publicaciones de Hoff y Reis¹⁸⁵ en 1970 y Reis y Doba¹⁸⁶ en 1972 sobre sus estudios en gatos, en los que identificaron en el suelo del IV ventrículo una de las áreas de génesis del reflejo de Cushing. Este área consiste en una región paramedial lineal bilateral de 2 mm de ancho en el mitad caudal del suelo del IV ventrículo, cuya estimulación generaba HTA y bradicardia. Por otro lado, Cameron y Doig¹⁸⁷ en 1970, fueron los primeros en describir la relación de los tumores de fosa posterior con compresión bulbar y la HTA sistémica. Estos autores expusieron dos casos en los que la resección de la lesión mejoró la HTA e incluyeron a los tumores de fosa posterior en el diagnóstico diferencial del feocromocitoma. O'Malley¹⁸⁸ et al. hicieron lo mismo en el mismo año pero con desarrollo de HO. Posteriormente, Evans¹⁸⁹ et al. publicaron en 1972 el primer caso pediátrico con clínica autonómica producida por un proceso expansivo intracraneal. Evans describió a un niño de 10 años con un astrocitoma en el IV ventrículo que desarrolló una clínica similar a la producida por un feocromocitoma consistente en crisis de HTA paroxística, diaforesis, taquicardia, fiebre y episodios de *flushing*. Los niveles de catecolaminas en orina estaban aumentados. Estos hallazgos clínicos desaparecieron tras la resección tumoral. Riedel et al.¹⁹⁴ en 1974 presentaron dos casos de HO secundarios a la cirugía de dos tumores que comprimían el TE, un meningioma de agujero magno y un ependimoma de IV ventrículo. Este autor comenzó a destacar la importancia de los centros de control cardiovascular del TE en la cirugía tumoral. Otros casos fueron publicados en la década de los 70^{191,192}.

En la década de los 80, Barbizet et al.¹⁷⁷ en 1981 presentaron un caso de HO y bradicardia con el ortostatismo producido por una metástasis que infiltraba el III y IV ventrículo. Barbizet es seguramente, el primero en realizar un estudio autonómico amplio (TT, test de clonidina y test de NA) en un paciente con una lesión troncoencefálica. En el mismo año, En esta década, aunque no es patología tumoral, debemos destacar el trabajo de Emmanuele et al.¹⁹³ en el que reportaron un caso de un paciente con palpitaciones, diaforesis e HTA generada durante los valsalvas y contracción isométrica, secundarios a un aneurisma de la arteria basilar que comprimía el mesencéfalo. El cuadro se resolvió tras el clipaje del aneurisma. Es el primer caso recogido de

disautonomía generada por compresión de una estructura vascular. Un año más tarde, en 1982, Telerman-Toppet et al.¹⁹⁴ publicaron un caso de HO producida por una lesión sospechosa de astrocitoma pilocítico que afectaba al bulbo, y sugirieron la destrucción del centro vasomotor del bulbo lateral izquierdo como etiología.

La primera publicación dirigida específicamente a la relación entre las lesiones troncoencefálicas y la disfunción autonómica es la titulada “Orthostatic hypotension with brainstem tumors” de Hsu et al.⁵ en 1984. Estos autores describieron 3 pacientes con HO secundarias a tumores que afectaban al TE. A uno de ellos le realizó un estudio autonómico (OA, ejercicio, Valsalva, frío cutáneo, estrés mental y administración de fenilefrina y atropina) y lo comparó con 2 pacientes control. El paciente tenía 16 años y fue diagnosticado de astrocitoma grado III en el área dorsal del bulbo con invasión de protuberancia y médula cervical. En el estudio autonómico se halló una caída de PA en posición sentada y durante el ejercicio con discreto aumento de la FC y sin cambios de NA en plasma. Tampoco presentó un aumento significativo de la PA, FC y NA con frío, estrés mental y MV. Estos hallazgos fueron anormales comparados con los controles. El autor concluyó que el paciente presentaba una disfunción barorreceptora con origen en las vías simpáticas bulbares. Finalmente sentenció que los tumores del TE raramente causan HO, pero deben ser considerados en el diagnóstico diferencial, particularmente en los síndromes severos y en la ausencia de otras causas secundarias.

En 1986, Sandford et al.¹⁹⁵, en su revisión sobre hemangioblastomas de la unión cérvico-medular, describieron 3 casos de los que destacó la HTA crónica generada tras la resección tumoral en un paciente de 15 años con un hemangioblastoma de IV ventrículo. En el mismo año, Ruchoux et al.¹⁹⁶ mostró un caso de enfermedad Lhermitte-Duclos con HO en el que se halló un gangliocitoma cerebeloso sin compresión de TE. La génesis de la disfunción autonómica fue relacionada con la hidrocefalia, por primera vez, ya que la hipotensión cedió con la colocación de una derivación licuoral. Yagil et al.¹⁹⁷ describieron en 1989 un paciente que desarrolló una crisis hipertensiva con aumento del cortisol en plasma producido por un meduloblastoma cerebeloso

con compresión bulbar. El autor destacó la similitud del cuadro con el síndrome de Cushing y el feocromocitoma, y mencionó la involucración de los centros presores bulbares cercanos al suelo del cuarto ventrículo.

En la década de los 90, Dickinson et al.¹⁹⁸ en 1993 describieron un caso de curación de HTA tras la resección de una impresión basilar que comprimía la región de la MCVL. En el mismo año, Finestone et al.¹⁹⁹ expusieron un paciente con disreflexia autonómica secundaria a la resección de un hemangioblastoma vermiano con compresión de bulbo y protuberancia. El paciente presentó un cuadro consistente en apnea central, trastorno del ritmo respiratorio durante el sueño, hipotensión basal con HO e invariabilidad de la frecuencia cardíaca. A su vez, presentaba un aumento menor de lo normal de la PA con el test de frío cutáneo. Hedderwick et al.²⁰⁰ en 1994 reportó un caso de curación de una HTA severa con HO tras resección de un hemangioblastoma que comprimía bulbo y médula cervical alta, pero no relacionó los núcleos autonómicos en la génesis de la disfunción. Wolfe et al.²⁰¹ en 1995 describieron un caso de un paciente con un linfoma con implantación en el área ponto-bulbar que generó un fallo respiratorio. El paciente mejoró tras tratamiento corticoideo con disminución significativa del tamaño tumoral. Propusieron la lesión del NTS y Amb como etiología. Yamashita et al.²⁰² publicaron en 1996 el caso de una lesión intrínseca bulbar sospechosa de linfoma que producía HO. En los test autonómicos se observó una caída de la PA en el TT, una ausencia de *overshoot* en MV, una ausencia de respuesta presora al frío cutáneo, una falta de respuesta presora con infusión de isoprenalina y aumento de FC con atropina. Finalmente concluyeron que el paciente presentaba un fallo del reflejo barorreceptor incompleto con posible origen en una lesión del NTS, el núcleo dorsal del vago o el hipogloso.

Goh et al.²⁰³ en 1999 publicaron el caso de un niño de 7 años intervenido de un astrocitoma mesencefálico-talámico que desarrolló episodios de taquicardia, HTA, sudoración, postura de decorticación, junto con otros síntomas, catalogadas como “tormentas simpáticas o diencefálicas”. Entre las estructuras dañadas que se propusieron en la génesis del cuadro están: la SGP y la MRVL, en el TE, y el núcleo paraventricular del hipotálamo. En el

mismo año, fueron Corne et al.²⁰⁴ los primeros en publicar un caso de fallo respiratorio e hiponatremia provocado por una metástasis bulbar de carcinoma pulmonar. Estos autores realizaron un estudio completo de la función respiratoria y observaron una disminución de la amplitud respiratoria sin modificación del ritmo. El autor expuso una discusión sobre los posible núcleos dañados y señaló al núcleo pre-Botzinguer del Ambiguo, los núcleos VRG y DRG como los más probablemente lesionados.

Ya en siglo XXI, el estudio sobre tumores de TE y sus consecuencias sobre el SNA con mayor número de casos y mayor evidencia estadística fue publicado por Monge Argilés et al.¹⁷⁴ en 2000. Este autor realizó un análisis de casos y controles de 14 pacientes con lesiones troncoencefálicas (casos) y 25 pacientes normales (controles) y demostró que en los “casos” se producía una disminución de la variabilidad de la FC. Concluyeron que los pacientes con lesiones troncoencefálicas tiene una disregulación autonómica con descenso de la variabilidad de la FC. Los pacientes con afectación bulbar presentaban una mayor disminución del tono simpático y parasimpático en comparación con la afectación ponto-mesencefálica. Aunque hicieron hincapié en que, no sólo existen centros de control cardiovascular en el bulbo, si no que también descubrieron hallazgos patológicos en la protuberancia y mesencéfalo.

Sharma et al.²⁰⁵ publicó en 2001 un caso de un schwannoma vagal con compresión bulbomedular que desarrolló de forma súbita una bradicardia severa con posterior asistolia e inestabilidad de PA. Estos episodios se repitieron en varias ocasiones durante la resección. Los mecanismos sobre la génesis de la disfunción propuestos por este autor fueron: la afectación de estructuras contiguas al tumor como el IX par craneal y el NTS, y la lesión o hiperestimulación directa del X par. Varios autores han descrito trastornos cardiovasculares relacionados con Schwannomas vagales por afectación directa del nervio y/o por compresión del TE²⁰⁶⁻²⁰⁹. Cabe destacar el publicado por Kamel et al.²¹⁰ en 2006, donde describieron un caso de schwannoma vagal que producía una HTA neurogénica refractaria. Tras su resección el paciente desarrolló una hipotensión severa refractaria y falleció a causa de la isquemia

cerebral. Estos casos de lesiones del nervio vagal no se pueden considerar daño directo del TE, si no lesión de las proyecciones vagales del TE.

En 2001 Schacherer et al.¹⁷⁸ describieron a un paciente con HO demostrada en Tilt test producida por un astrocitoma ponto-bulbar. Un año más tarde, Wörner et al.²¹¹ publicaron un caso de curación de HTA crónica tras resección de un meningioma de foramen oval que comprimía el área bulbo-medular ventrolateral. Concluyeron que los tumores cercanos a esta área pueden producir HTA neurogénica similar a la producida por la compresión neurovascular.

Kan et al.¹⁸⁰ en 2006 describieron el caso de una mujer de 39 años con HTA resistente a tratamiento, cefalea, náuseas y vómitos, con unependimoma que comprimía el IV ventrículo, que fue resecado totalmente. La HTA remitió tras la resección quirúrgica. El autor defendió la implicación de la MRVL en la génesis de la hipertensión pese a que el tumor no estaba anatómicamente relacionado con el área. También afirmó que el grado de compresión no está relacionado con la severidad de la hipertensión, ya que su simple presencia en la fosa posterior es el factor más importante en su patogénesis. Finalmente es de destacar su mención sobre la falta de casos en pacientes jóvenes, la presente tesis doctoral proporciona los resultados en 20 pacientes menores de 35 años. En el mismo año, Jabary et al. reportaron el caso de un paciente con HO asociada a un síndrome de Horner y cefalea, secundario a la resección de un hemangioblastoma que comprimía el suelo de IV ventrículo. Los autores propusieron la lesión de las vías hipotálamo-espinales con una estimulación aberrante del sistema trigémino-vascular vía SGP como causa tanto de la HO como del síndrome de Horner y la cefalea asociada.

Idiaquez et al.²¹³ en 2009, describieron el caso clínico de una mujer de 51 años que sufría cuadros sincopales, en la cual se demostró la presencia de un angioma cavernoso localizado en la región dorsal y posterior del bulbo raquídeo. Tras la resección parcial de la lesión, la paciente presentó varias complicaciones entre ellas episodios sincopales e HO severa, sin poder mantener la bipedestación más de unos segundos. En el estudio autonómico

se observó una HO sin aumento compensador de la FC, con un test de respiración profunda normal. También se objetivó una inversión de los patrones circadianos de la PA. Con este caso los autores demostraron que los tumores dorsales del bulbo raquídeo puede generar HO y esta puede ser incrementada con la cirugía. Por último, propusieron la lesión del tracto catecolaminérgico transtegmental que contiene los axones procedentes del MRVL, y descartaron el NTS al suponer que las lesiones de este núcleo producen HTA fluctuante. Gómez-Esteban et al.⁶ en el mismo año, describió otro caso de HO con cuadros sincopales tras resección de un quiste epidermoide y desarrollo de hidrocefalia tetraventricular con distorsión bulbar. En los test autonómicos observaron una caída de PA con el ortostatismo, un VR disminuido y la ausencia de bradicardia en la fase IV de la MV. Dicho cuadro desapareció con la implantación de una derivación ventrículo-peritoneal, por lo que postularon la hidrocefalia como uno de los causantes o agravantes del cuadro disautonómico, como ya hizo previamente Ruchoux¹⁹⁶. Este autor también descartó, al igual que Idiaquez, la lesión del NTS como causan de HO y postuló la lesión del MRVL o la MCVL.

Ideguchi et al.²¹⁴ en 2010 publicaron el caso de un paciente con hiperactividad simpática que cursaba con HTA y taquicardia resistente a tratamiento tras resección de un hemangioblastoma que comprimía bulbo y protuberancia. El autor postuló la lesión del NTS como causa. López Pisón et al.¹⁷⁵ en 2011 describió el caso de un neonato que a los 7 días de vida desarrolló crisis de hipersudoración, taquicardia y taquipneas-apneas. Meses después objetivaron un meduloblastoma de fosa posterior con compresión del TE. Las crisis, definidas como disfunción autonómica paroxística, cedieron con la cirugía. Es el caso de edad más precoz encontrado en la literatura.

En la última década han sido publicados casos de disfunción respiratoria relacionada con tumores bulbares^{162,215}. Recientemente, en 2014, Yip et al.¹⁶² publicaron un caso de disnea y atragantamiento en una mujer de 22 años con un germinoma bulbar. Yip et al propusieron la implicación del núcleo Ambiguo y el NTS (los centros inspiratorios y espiratorios) en la génesis del cuadro. La clínica respiratoria causada por compresión tumoral del TE ha sido descrita en numerosas publicaciones previas^{195,201,216}.

Por último, la HO también ha sido descrita en lesiones cervicales. Derrey et al.²¹⁷ en 2009 publicó un caso de HO tras cirugía de un ependimoma cervical (C1-C3). El autor menciona la implicación de la columna intermediolateral cervical en su génesis.

6.1.2 La compresión por estructuras vasculares y otras patologías vasculares

En este trabajo no se han incluido pacientes con patología intracraneal vascular, pero el autor considera necesario hacer una revisión sobre esta patología. La compresión vascular del TE como etiología de la HTA central refractaria a tratamiento médico es probablemente la entidad neuroquirúrgica que mayor importancia adquirió hace décadas y que, en la actualidad, está de nuevo adquiriendo. Los neurocirujanos están retomando la posibilidad del tratamiento quirúrgico como solución final de la HTA refractaria producida por compresión del TE por estructuras vasculares.

En 1979, Jannetta et al.²¹⁸ descubrieron que la compresión del TE por estructuras vasculares podía ser responsable de la elevación de la PA y el tono simpático en algunos pacientes con HTA esencial neurógena. Los autores hallaron como posible causa la compresión de la cara ventro-lateral del bulbo raquídeo izquierdo, específicamente el surco retro-olivar, área de salida del IX y X par craneal, donde se localiza el MRVL. En su publicación expusieron su estudio sobre 16 pacientes con HTA que fueron operados de distintos síndromes craneales –neuralgia del trigémino, hemiespasma facial, neuralgia del glosofaríngeo- y, en el mismo tiempo quirúrgico, exploraron el bulbo raquídeo donde encontraron compresión del mismo en todos los pacientes hipertensos. Esos hallazgos no se observaron en 30 pacientes sin HTA. Los 5 pacientes a los que le realizaron una microdescompresión vascular del área bulbar ventro-lateral experimentaron mejoría de la HTA. Estos hallazgos iniciales han sido posteriormente validados con estudios de imagen y con estudios en animales, post-mortem y series de casos en humanos. Pero en la

actualidad continúa la controversia sobre la validez de esta técnica a largo plazo.

Estudios sobre animales y humanos

Como ya se ha expuesto con anterioridad, la MRVL bulbar, localizado en el límite rostral superior del núcleo olivar inferior, está considerada el área clave para la regulación de la PA y ha sido establecido como el centro excitador presimpático que mantiene la actividad periférica vasomotora y cardiomotora. Varios estudios en animales han demostrado que su estimulación, eléctrica o química, produce una elevación de la PA mediada por vasoconstricción en el músculo esquelético y vísceras abdominales, un aumento del gasto cardiaco y una elevación de catecolaminas^{93,94}.

Segal et. al.²¹⁹ en 1979 demostraron que la presión pulsátil de un balón sobre la MRVL produce un aumento del GC y el volumen de eyección. Años más tarde, Jannetta y Segal²²⁰ publicaron unos experimentos sobre babuinos donde mostraron que la compresión con un balón pulsátil sobre el MRVL producía HTA en todos ellos, consiguiendo la normotensión al retirar la compresión. En el grupo control, con balón sin hinchar, no se observó HTA. Morimoto et al.²²¹ llevaron a cabo un experimento similar con ratas y demostraron que la PA, FC, niveles noradrenalina y adrenalina se elevaban al presionar esa misma zona con un balón. En 1992, Naraghi et al.²²² en sus estudios sobre cadáveres humanos reportó una predominancia izquierda para la génesis de la HTA. La explicación a esta lateralidad propuesta es que la mayoría de los impulsos aferentes de los receptores miocárdicos del ventrículo izquierdo y el atrio viajan por el X par izquierdo y van a parar a la MRVL izquierda. Sin embargo, la diferencia entre el lado derecho e izquierdo ha sido descartada por Morimoto et al.²²³ y Sindou et al.²²⁴

Las teorías propuestas sobre efecto del latido pulsátil de una arteria sobre las vías simpáticas han sido: 1) la hiperestimulación de la MRVL (grupo C1) directa por la isquemia producida por la compresión [12] y, 2) el daño mecánico con una desaferenciación del reflejo barorreceptor (zona de entrada

del IX y X par craneal) con una hiperactividad simpática refleja por liberación de la MRVL^{222,225}.

Estudios de imagen

Los estudios de imagen han arrojado resultados dispares. Naraghi et al.²²⁶ en un estudio prospectivo a simple ciego hallaron que 20 de 24 pacientes con HTA esencial presentaban compresión neurovascular del MRVL izquierdo, mientras que solo 1 de 14 de los normotensos y 2 de 14 de los pacientes con hipertensión renal la presentaban. Los autores concluyeron que la RMN es una prueba fiable para el cribaje de la compresión neurovascular. Morimoto et al.²²³ observó en un estudio similar que en el 74% de los pacientes con HTA esencial existía compresión, mientras que los controles solo un 13%.

En cuanto a los estudios angiográficos, Kleinebreg et al.²²⁷ observaron, con un resultado estadísticamente significativo, que el 80% de los hipertensos presentaban compresión de la MRVL frente a un 34,5% de los controles normales. La arteria cerebelosa inferior (PICA) fue la causante en un 35,3%, seguida de la vertebral en un 29,4%, de la AICA en un 19,1% y múltiples un 13%.

Pese a estos interesantes datos existen numerosos estudios que no correlacionan la compresión vascular con la HTA. Watters et al.²²⁸ no encontraron diferencias estadísticas en un estudio de casos y controles. Los autores concluyeron que la compresión vascular del TE, vista en el 55% de controles, no producía HTA. Estos hallazgos fueron secundados por Colón et al.²²⁹ en 1998. Levy et al.²³⁰, en su serie de 12 pacientes con HTA refractaria, no consiguieron correlacionar la RMN preoperatoria con los hallazgos intraoperatorios. Janetta et al. sentenciaron en 2001: “Las actuales RMN no son adecuadas para visualizar la microvasculatura del TE. Se requieren mejores RMN para el cribaje de la hipertensión neurogénica”. Pickering et al.²³¹ revisó 11 estudios realizados entre 1994 y 2006 que comparaban la prevalencia de compresión de TE en pacientes normotensos e hipertensos. El autor destacó la dificultad de interpretar estos estudios ya que la frecuencia de

compresión en hipertensos varía de 23 a 79%, y en normotensos de 3 a 78%. Finalmente este autor afirmó que la compresión no es inusual en normotensos y que la RMN craneal no sirve como herramienta de screening.

Hallazgos intraoperatorios

En 1985, Jannetta et al.²³² realizó la descompresión vascular del MRVL izquierdo en 42 pacientes HTA, de los cuales 36 fueron filiados con una adecuada descompresión. Con un seguimiento de 2-9 años, 31 pacientes presentaron resolución de la HTA. En otro estudio en 1998²³³, el mismo autor reportó 8 pacientes de 12 operados sin neuropatías craneales con mejoría sustancial de la HTA refractaria a tratamiento médico (seguimiento 51,7 meses), con una caída media de la PA sistólica de 42,3 mmHg.

Sasaki S. et al.²³⁴ en 2011 realizó la descompresión en 4 pacientes con HTA refractaria, 3 de ellos con rizopatías craneales, con mejoría estadísticamente significativa de la PA en los 4 pacientes. También se objetivó mejoría en la actividad del neurograma simpático del nervio tibial, los niveles de adrenalina y noradrenalina en plasma y orina, y la actividad de la renina en sangre a los 3 meses.

Los resultados quirúrgicos que mas atrajeron la atención en la década de los 90 fueron publicados en el *Lancet* en 1998 por Geiger et al.²³⁵ Los autores intervinieron a 8 pacientes de los cuales 7 mejoraron la PA, pero con un seguimiento corto. Posteriormente los mismos autores²³⁶ publicaron el seguimiento a largo plazo (> 4 años) de estos pacientes en *Stroke* en 2001 donde mostraban unos resultados menos esperanzadores: 2 pacientes continuaron normotensos, otro normotenso pero falleció a los 2 años y en los otros 5 no hubo cambios añadiéndoseles cefalea postquirúrgica. Con estos resultados, los autores pusieron en duda la eficacia del tratamiento quirúrgico a largo plazo.

Recientemente, Barley et al.²³⁷ realizó una revisión de 8 estudios que incluían 107 pacientes, y concluyó que la descompresión del TE ofrecía a corto

plazo una normalización de la PA, una reducción de la medicación antihipertensiva y de la adrenalina y noradrenalina en plasma y orina. El estudio más reciente ha sido realizado por Sindou et al.²²⁴ en 2015 donde ha analizado los resultados quirúrgicos en 48 pacientes con espasmo hemifacial e HTA asociada con un seguimiento medio de 7 años. 28 pacientes recuperaron las cifras normales de la PA, la mitad sin medicación (29,1% de toda la serie) y la otra mitad con algún fármaco antihipertensivo (resultados estadísticamente significativos). No encontraron diferencias significativas en la lateralidad de la compresión.

Conclusiones y estado actual de la técnica

Levy y Jannetta²³⁰ concluyeron en 2001 que la descompresión microvascular de la MRVL tiene un papel terapéutico en el tratamiento de la HTA resistente a tratamiento médico. Sin embargo, los autores destacaron que, pese a los buenos resultados mostrados, no todos los pacientes responden igual a la técnica. El éxito de esta radica en la apropiada selección de los pacientes. Los autores propusieron la siguiente indicación quirúrgica: pacientes con HTA esencial intratable y mal controlada con, al menos, 3 fármacos antihipertensivos o que hayan tenido al menos tres intentos fallidos de diferentes regímenes terapéuticos. Finalmente, anunciaron la realización de un estudio multicéntrico prospectivo y randomizado sobre 80 pacientes hipertensos. Los resultados no han sido publicados hasta la fecha actual.

Frank et al.²³⁶ concluyeron que “la descompresión vascular parece ser una alternativa en ciertos subgrupos de pacientes con HTA severa intratable”. Sin embargo, Kaplan²³⁸ realizó un comentario en esa editorial mostrando su escepticismo sobre la técnica, sentenciando: “ningún paciente debe ser sometido a este procedimiento hasta que no haya estudios controlados apropiados”. Pickering et al.²³¹ afirmaron en 2007 que la técnica es una posibilidad pero no para la primera línea de tratamiento. Estos autores señalaron que existe fuerte evidencia favorable sobre la técnica ya que el mecanismo propuesto es plausible y ha sido demostrado en animales, existe

acuerdo en que la compresión del bulbo aumenta la actividad simpática y existe un grupo pequeño de pacientes que pueden presentar algún beneficio.

Barley et al.²³⁷ en 2013, remarcó los resultados positivos del tratamiento quirúrgico pero concluyó que todavía existen algunas cuestiones significativas por resolver como, cuáles son los pacientes donde es más probable el beneficio de la descompresión microvascular o cuáles son los resultados clínicos y de coste-efectividad a largo plazo. Zaidi et al.²³⁹, del grupo de Spetzler, en 2014 afirmaron: “El tratamiento de los síndromes troncoencefálicos causados por compresión por *loops* dolicoestásicos de la circulación posterior es un reto y un territorio inexplorado en la neurocirugía”, y añadieron: “los pacientes intervenidos sin resultados adecuados resultan un enigma, y los mecanismos del fallo son pobremente entendidos”. Según estos autores, se requieren series de casos mayores para determinar si el abordaje quirúrgico es una opción viable comparada con el manejo médico. Finalmente, Sindou et al.²²⁴ aboga por la consideración de esta técnica pero con unos criterios de selección minuciosamente establecidos.

Las conclusiones que se pueden extraer de este apartado de revisión actualizada y que abren nuevas líneas de investigación neuroquirúrgica-autonómica son las siguientes:

1) La compresión sobre el TE produce cambios en la PA, en el caso de la compresión pulsátil vascular genera HTA.

2) Existe una importante dificultad para correlacionar los síntomas y la compresión del TE, debido a la heterogeneidad de la anatomía del TE y de las estructuras vasculares colindantes. En la práctica clínica, se detectan muchos pacientes con anomalías vasculares con compresión de TE pero los pacientes permanecen asintomáticos o con cuadros subclínicos. Aún así, hay pacientes hipertensos, refractarios a tratamiento médico, con mal pronóstico que pueden beneficiarse claramente de esta cirugía.

3) La base del éxito de la técnica es la indicación. Es recomendable seguir los siguientes pasos: 1) evaluación minuciosa del diagnóstico diferencial de la HTA y de la severidad de la compresión con RMN de alta definición; y 2) establecer una fuerte correlación de los hallazgos radiológicos con la sintomatología.

4) Todos los autores coinciden en la necesidad de la realización de estudios con mayor evidencia estadística para poder validar la técnica. No existen estudios randomizados. En la actualidad se sigue esperando los resultados del estudio anunciado por Levy y Jannetta et al.²³⁰ en 2001.

Otros síndromes bulbares causados por compresión vascular

- *Distress respiratorio*: El distress respiratorio severo por compresión vascular ha sido reportado en escasas publicaciones. Nakahara et al.²⁴⁰ mostraron 3 casos de disfunción respiratoria central y/o disfagia, observándose una compresión bulbar por una arteria vertebral. Todos los casos fueron tratados quirúrgicamente de forma exitosa con un abordaje transcondilar. Se observó mejoría en los índices gasométricos y en la sintomatología de pares inferiores en todos los casos. Los autores destacaron el papel de la compresión vascular del núcleo Ambiguo y del grupo respiratorio ventral.

- *Síndromes de vías largas, motores y sensitivos*^{241,242}

- *Mioclonías palatales*²⁴³

- *Apnea obstructiva del sueño*²⁴⁴

- *Diabetes mellitus tipo II*²⁴⁵

- *"Drop attacks"*²⁴⁶

- *Hipereplexia*: Salvi et al.²⁴⁷ publicaron en el año 2000 dos casos de HTA severa, hipereplexia, síndrome piramidal progresivo, disartria, disfagia, *flushing* facial con cefaleas y sudoración de años de evolución. Ambos presentaban compresión del TE por una de las arterias vertebrales. Uno presentó mejoría del síndrome con la cirugía y el otro caso rechazó el tratamiento quirúrgico.

NOTA: La **hiperreflexia o enfermedad del sobresalto** es un síndrome consistente en una respuesta excesiva de sobresalto frente a estímulos visuales, auditivos o propioceptivos. La respuesta excesiva o anormal consiste en hipertonia generalizada muscular, incluso con pérdida del control postural. Puede ser heredada y ocurre en diferentes enfermedades del TE, entre las que está la compresión neurovascular²⁴⁸. Los generadores de estos reflejos están localizados en el TE, reciben impulsos del núcleo ventral del lemnisco lateral que proyecta a los motoneuronas por la vía pontomedular de la formación reticular.

Isquemia cerebral

La isquemia del TE como causa de disautonomía aparece en numerosos artículos, de los que destacamos tres de la última década.

Phillips et al.²⁴⁹ en el 2000 describieron a un paciente de 75 años que sufrió un episodio de isquemia bulbar que le provocó una HTA paroxística, cuadros de diaforesis y taquicardia tras cambios posturales. Estos autores confirmaron la disfunción autonómica mediante un test de CI, frío cutáneo, microneurografía, estudio de variabilidad de FC y detección de catecolaminas en sangre. Postularon la disfunción del NTS como causa de lo que definieron “un fallo barorreflejo”.

Brozman et al.²⁵⁰ en 2002 describieron a un paciente con infarto de la arteria PICA derecha, con afectación del área dorsal bulbar que desarrolló un vértigo posicional y ortostatismo transitorio. Este autor también postuló que el daño del NTS era la posible causa de la HO.

Recientemente, Altavilla et al.²⁵¹ publicaron el caso de un paciente con un ictus bulbar dorsolateral que presentó una HO, cefalea y un síndrome de Horner. Los autores propusieron como causa la interrupción de las fibras hipotálamo-espinales al plexo carotídeo simpáticas. Esta interrupción produciría una activación aberrante del sistema trigémino-vascular por el tracto hipotálamo-espinal vía sustancia gris periacueductal. Finalmente afirmaron que

la mejoría de la HO que experimentó posteriormente el paciente había sido debida a la autorregulación cerebral.

6.1.3 La patología del LCR

Hidrocefalia

La hidrocefalia ha sido descrita como causa de disfunción del SNA. El acúmulo de LCR en el IV ventrículo puede desplazar la protuberancia, bulbo y médula ventralmente contra la base del cráneo y cefálicamente el mesencéfalo contra el tentorio.

Las publicaciones de Ruchoux et al.¹⁹⁶ y Gómez-Esteban et al.⁶ sobre la posible disfunción autonómica generada por el trastorno de LCR han sido desarrolladas con anterioridad en la discusión.

Siringobulbia

Existen numerosos artículos que describen la relación entre la siringobulbia y los trastornos respiratorios^{163,252,253}. Se ha de destacar el artículo de Heidel et al. de 2002 donde, no sólo evaluaron los trastornos del sueño y respiratorios, si no que ampliaron el estudio con los tests cardiovasculares. Los autores realizaron estudios de imagen, tests autonómicos, polisomnografía, tests cardiovasculares y de función respiratoria a 5 pacientes con siringobulbia. Ningún paciente presentaba sintomatología autonómica. En los tests hallaron: 2 pacientes con respuesta de la FC alterada en RP y MV, 1 paciente con HO y alteración de la respuesta de la FC en TT y 4 pacientes con alteración de la PA en la MV. En cuanto a la polisomnografía, los 5 pacientes presentaban diferentes grados de apnea del sueño (**tabla 147**). Los autores afirmaron que la afectación del núcleo Amb explica la respuestas alteradas de la FC en MV y RP, la afectación de la MRVL bilateral explicaría la HO y la interrupción de las vías simpático-excitatoria descendentes la aparición de caídas de PA en la MV. La afectación de los grupos respiratorios ventrales, pre-Botzinger, Amb y Retroambiguo pueden generar apnea del sueño.

Además de HO, se ha descrito la disfunción cardiovagal asociada a la siringobulbia²⁵³.

6.1.4 La malformación de Chiari

La compresión bulbar o bulbo-medular en la malformación de Chiari genera síntomas entre los que están los cuadros disautonómicos, los cuales no aparecen descritos con frecuencia en la literatura. La compresión del área bulbo-medular en el Chiari puede estar relacionada con síndromes autonómicos como: POTs¹²⁴, síncope²⁵⁴, hipotensión arterial¹⁶⁵, drop-attacks¹⁶⁴, apnea del sueño²⁵⁵, fallo respiratorio²⁵⁶. Ireland et al.²⁵⁷ reportaron en 1996 el beneficio de la descompresión de fosa posterior en un paciente con malformación de Chiari que sufría síncope tusígenos.

6.2 Discusión de los resultados obtenidos

6.2.1 Resultados de los tests autonómicos

Tras el análisis descriptivo y estadístico se puede afirmar que la gran mayoría de los pacientes con lesiones ocupantes de espacio o intervenidos de estas lesiones que afectan al TE presentan un mayor o menor grado de disfunción del SNA, en concreto un 93 % de los pacientes. Esta disfunción autonómica tiene, en su mayoría, representación clínica, ya que 7 de cada 10 refieren algún síntoma que puede estar relacionado con la disfunción del SNA (**tabla 3**). También se puede sentenciar que los casos pediátricos tienen una muy alta probabilidad de alteración autonómica, siendo hasta el 100% en este estudio, más elevada que la población adulta (**tabla 7**).

Se han emitido en el juicio clínico 93 diagnósticos en total, prácticamente 2 diagnósticos por paciente. Los patrones o diagnósticos predominantes son la inestabilidad autonómica, que se produce en más de la mitad de los pacientes (57,1%); la hiperactividad simpática y la hipotensión ortostática, en más del

30% cada una. Los núcleos que se han estimado afectados con mayor frecuencia son el NTS, NMDV, en un 55 %, seguidos del Ambiguo con un 45% (**tabla 7**). Esta mayor frecuencia se puede explicar por su localización en la superficie dorsal del bulbo raquídeo, lugar expuesto a cualquier lesión de fosa posterior, que la región del TE más afectada de la población estudiada.

En el análisis de la gravedad de la disfunción, medida mediante la escala CASS, se ha objetivado que el promedio de afectación es mayor a 2 puntos (2,48) (**tabla 8**). Esto significa que los pacientes tienen más de dos parámetros del estudio autonómico alterados, lo que refuerza la idea de que no son afectaciones puntuales en algunos pacientes, si no que es una afectación sistemática cuantitativa y cualitativamente elevada de la mayoría de ellos. Además se ha descartado que exista algún factor que influya predominantemente en estos resultados, o sea, que genere por sí solo una afectación autonómica. La población estudiada no predomina claramente un sexo (55,8% de mujeres), tiene una edad media joven (35,84 años), un IMC no elevado (25,5), la mayoría no tienen factores de riesgo cardiovascular (60,5%), sólo 5 habían sido tratados con radioterapia previamente y ninguno presentaba síntomas de hipertensión intracraneal en el momento del estudio (**tabla 2**).

El análisis inferencial de los parámetros arrojados por los tests autonómicos ofrece datos abundantes que refuerzan los datos descriptivos. Pese a que el número poblacional de la presente muestra no puede considerarse elevado (n=43), al poder comparar nuestros datos con los de una población normal de referencia, la cual es referencia para los estudios internacionales de SNA en humanos, dota al análisis estadístico de mayor potencia y riqueza.

Como ya se ha desarrollado en el apartado “Resultados”, el análisis de las medias de los tests autonómicos ofrece datos muy atenuados de los resultados que realmente presenta la población. Existen casos extremos de incrementos y caídas exageradas de la PA o FC que al calcular su media aritmética nos esconde esos datos claramente patológicos. Aun así, el análisis simple de las

medias nos ofrecen los cinco primeros hallazgos significativos y relevantes de la muestra (**tabla 17**):

- 1) un tiempo de recuperación de la PAS en el OA muy incrementado.
- 2) un aumento exagerado de la PAS en la CI.
- 3) una disminución de la máxima caída de la PAM en la fase II de la MV y la PP.
- 4) una disminución de la SB adrenergica y global.
- 5) la FC se mantiene anormalmente elevada durante todo el TT.

La interpretación que se puede realizar de estos cinco datos es la siguiente: al presentar un tiempo de recuperación elevado en el OA puede indicar que la respuesta periférica simpática no es la adecuada, o que la sensibilidad barorreceptora adrenergica está disminuida, dato que se corrobora con el tests específico correspondiente (punto 4: disminución de la SBa y SBg). Los pacientes con estas alteraciones son candidatos a presentar sintomatología ortostática. Además, la disminución de la SB adrenergica se traduce en una inestabilidad para el control de la PA. Como ya hemos subrayado con anterioridad la inestabilidad es el diagnóstico predominante de la muestra. Esta inestabilidad para el control de la PA también aparece con el aumento de la PAS exagerado en la CI (punto 2). Este hallazgo es una expresión de una posible alteración de la integración de las respuestas periféricas a nivel del TE. Las alteraciones en la MV (punto 3) refuerzan la evidencia de que estos pacientes sufren una lesión simpática. Y, finalmente, el TT demuestra que requieren un aumento exagerado de la FC para mantener los valores normales de la PA. Este dato indica una disminución de la respuesta simpática periférica o la ausencia de una óptima vasoconstricción-venoconstricción. Dicha taquicardia, el doble de lo normal, probablemente este relacionada con una respuesta compensadora parasimpática secundaria a la alteración de la respuesta simpática.

Por otra parte, los resultados de sensibilidad barorreceptora demuestran que el grado de afectación del simpático adrenergico es superior al vagal. Por lo que podemos postular que las lesiones de índole neuroquirúrgico del TE

generan mayor afectación del sistema simpático que del parasimpático. Este hallazgo probablemente deriva de la mayor complejidad de los circuitos adrenérgicos troncoencefálicos con respecto al circuito vagal. La amplitud y extensión de la red neuronal simpática hace más probable que pueda ser dañada en algún punto del circuito.

Pese a la obtención de estos hallazgos que se pueden considerar relevantes, se ha querido optimizar el análisis. Para llevar a cabo esta optimización se ha dividido en tres grupos según si los pacientes presentan respuestas significativamente incrementadas (por encima de la normalidad), normales, o significativamente disminuidas (por debajo de la normalidad). Queremos subrayar que los pacientes que pertenecen a esos grupos de respuestas incrementadas o disminuidas ya presentan una respuesta significativamente diferente a la población referencia, ya que se encuentran por encima o por debajo de la media y su desviación estándar.

Este análisis descubre que la enorme mayoría de los pacientes se distribuyen en los grupos de respuesta incrementada y disminuida en la mayoría de las pruebas, es decir, la mayoría de los pacientes presentan respuestas patológicas en la mayoría de los tests. Y estos datos son estadísticamente significativos al compararlos con la población normal de referencia.

Se han medido las respuestas de PA y FC en 5 pruebas del SNA que constan de 26 parámetros. De esos 26 parámetros hay un predominio de la respuesta patológica (incrementada y/o disminuida) en 23 (88,5%). En estos 23 parámetros los pacientes con respuesta patológica alcanzan un máximo de 87,8% en la respiración profunda y un mínimo de 51,6% en la Máxima caída de PP de la maniobra de Valsalva. Las respuestas patológicas siempre aparecen en más del 50% de los pacientes en cada prueba, por lo que estos hallazgos subrayan el gran predominio de la respuesta patológica en la población estudiada.

A continuación, se destacan los siguientes hallazgos para el mejor entendimiento de la magnitud de los datos patológicos obtenidos (**tabla 25**):

- Un 75,6% de los pacientes presentan una respuesta patológica de la PAS a los 2 min en el OA y un 84,2% de la FC a los 5 min.
- Más de un 85% sufren respuestas anómalas de la PAS y PAD en la CI.
- Más de la mitad de los pacientes tienen la SB adrenérgica y global disminuidas.
- Mas del 70% presentan respuestas anormales de la PAS y la FC durante todo el TT.
- Un 87,8% sufren una respuesta patológica a la RP y un 73,7% presentan un VR anormal.

También se debe subrayar no sólo el porcentaje de pacientes con respuesta anormal, si no también la magnitud de estas respuestas, es decir, lo alejados que están sus medias de la normalidad. Los cambios normales en la PAS a los 2 min del OA están estimados en 2 ± 2 mmHg, en nuestra población un 41,5% de los pacientes presentan una media de + 12, 5 mmHg, 6 veces la normalidad, mientras que un 34,1% presentan descensos de 7,1 mmHg. Este es un ejemplo de lo que ocurre en la mayoría de los parámetros de las pruebas.

A modo de resumen y como ayuda para emitir las correspondientes conclusiones, las respuestas predominantes en cada test son las siguientes:

- **Estudio control:** parámetros normales.
- **OA:** Un aumento exagerado de la PAS a los 2 min que se normaliza a los 5 min. Estos cambios van acompañados de la respuesta disminuida de la FC a los 2 min y aumentada de la misma a los 5 min.
- **CI:** Un incremento patológico de la PAS acompañado de una disminución de la PAD y un aumento de la FC.
- **SB:** Una disminución de la sensibilidad barorreceptora adrenérgica y global.
- **MV:** Una menor caída de la PAM en la fase II y de la PP.

- **TT:** El aumento de la FC durante todo el test y un aumento exagerado de la PAS y la PAD a los 5 min.
- **Parasimpáticos:** Un incremento patológico de todos los parámetros parasimpáticos.

Según estos hallazgos podemos interpretar que los pacientes examinados no presentan alteraciones evidentes en su estado basal, por lo que es normal que en el seguimiento en consulta externa o en sus revisiones médicas no especializadas presenten datos de PA y FC normales. Los hallazgos patológicos aparecen con las pruebas de estrés (ortostatismo, respiración profunda, contracción muscular, estrés mental...).

La segunda conclusión que se puede extraer es que las respuestas autonómicas de la población estudiada son muy heterogéneas, es decir, la disfunción autonómica observada en los pacientes con patología neuroquirúrgica troncoencefálica no sigue un patrón específico. No predominan unos síndromes o patrones autonómicos sobre otros.

Si se puede destacar un patrón predominante es la inestabilidad autonómica secundaria a una alteración de las respuestas simpáticas. Las respuestas simpáticas son anormales en un importante porcentaje de la población. Encontramos un alto porcentaje con respuestas incrementadas en el OA lo que indica un estado de hiperactividad adrenérgica o de hiperreactividad adrenérgica que podrían ser primarios o secundarios a una disminución de la sensibilidad barorreceptora adrenérgica. Por otro lado, existe también un alto porcentaje de pacientes con respuestas adrenérgicas disminuidas que se asocian fundamentalmente a manifestaciones ortostáticas como la HO.

En la CI, se observa una hiperreactividad simpática secundaria a un aumento excesivo del simpático cardiaco con una alteración de la respuesta vasoconstrictora periférica (ascensos de la PAS y FC con descensos de la PAD). En la MV se identifica una lesión moderada de la respuesta simpática, según la escala publicada por Novak et al.¹²⁸ La respuesta en el TT es similar al OA: heterogénea donde impera la disfunción simpática. En el TT, al no existir

el mecanismo de defensa de la bomba venosa generado por la contracción muscular de las piernas durante el ortostatismo para mantener la PA, los pacientes presentan una mayor caída de PA (-14 y -15 mmHg) que se intenta compensar con aumentos exagerados de FC. Estaríamos de nuevo ante una hiperactividad adrenérgica en un grupo importante de pacientes, mientras que en otro, menor pero no desdeñable, se objetiva una disminución de la respuesta adrenérgica periférica.

En cuanto a la SB, el impactante predominio de la disminución patológica de la SB adrenérgica explicaría la inestabilidad autonómica imperante en la muestra. Esta disminución específica de la SB adrenérgica puede ser debida a la mayor complejidad del circuito de control simpático en comparación a la del circuito del parasimpático, por lo que es más susceptible de ser lesionado en alguna de las múltiples vías o núcleos simpáticos del TE.

Finalmente, existe un importante predominio de las respuestas parasimpáticas anómalas. Estas serían explicadas por disregulaciones primarias vagales, tanto por exceso o por defecto, hallazgo menos probable, o disregulaciones secundarias a lesiones de los mecanismos de control simpático que afectan al equilibrio simpático-parasimpático. Es decir, a una respuesta parasimpática anómala, por exceso, secundaria a una lesión simpática con el objetivo de conseguir la homeostasis del sistema, hallazgo más plausible en nuestra población.

Como conclusión, estamos ante una población con una disregulación importante del SNA en el que, como hallazgo común, impera la heterogeneidad de las respuestas patológicas con un predominio de la inestabilidad autonómica. 9 de cada 10 pacientes con lesiones troncoencefálicas presentarán con alta probabilidad una hiperactividad-hiperreactividad simpática o una hipotensión ortostática o una taquicardia postural o varios de estos diagnósticos.

Tras estos hallazgos y conclusiones hemos procedido a analizar los factores que hemos considerado más influyentes o de mayor interés para su aplicación en la práctica neuroquirúrgica. Estos son:

- **Edad:** ¿existe alguna edad más susceptible de presentar alteraciones?, ¿qué alteración puede predominar en cada grupo de edad?, ¿tienen más posibilidades los pacientes pediátricos de sufrir una disfunción?
- **Cirugía sí Vs. cirugía no:** ¿la cirugía mejora o empeora la disautonomía?
- **Intrínsecos Vs. extrínsecos:** ¿qué tipo de tumor altera más la función autonómica?
- **Localización craneocaudal:** ¿qué área del TE presenta más alteraciones?, ¿es el bulbo raquídeo la región más susceptible?
- **Suelo del IV ventrículo:** ¿es más probable causar mayor disfunción con la cirugía sobre esta región?

Edad

Las respuestas autonómicas normales varían según la edad. Esto hace que el análisis en nuestra población sea más difícil y expuesto a sesgos. Para reducir esta contaminación se ha estratificado la población en tres grupos de edad que son considerados grupos de edad estándar en los estudios del SNA según los expertos: menores de 30 años, 30-50 años y mayores de 50 años.

Los primeros datos destacables se observan en el análisis de las variables cualitativas donde se objetiva que los pacientes mayores de 50 años sufren con más frecuencia manifestaciones autonómicas (85,7%), presentan un 100% de estudios no normales y el diagnóstico más frecuente es la hiperactividad simpática (57,1%). La gravedad total también es mayor en este grupo (3,14) (**tabla 26**).

Los datos más reseñables en los otros grupos son que en los menores de 30 años existe un mayor porcentaje de hipotensión ortostática (43,8%), prácticamente el doble que en el resto de grupos. También en este grupo

existe una mayor gravedad cardiovagal (1,69). Mientras que, en la población de 30 a 50 años predomina claramente la inestabilidad autonómica, siendo el grupo con el porcentaje mayor (63,2%).

Con los hallazgos descritos en el apartado “Resultados” se pueden emitir las siguientes conclusiones (**tablas 34, 42 y 50**):

- En los **menores de 30 años** existe una tendencia a la hipotensión ortostática. Estos pacientes presentan grandes dificultades para mantener la PA en los periodos iniciales de los reajustes rápidos de PA ante el ortostatismo. Con el paso del tiempo consiguen mantener los niveles de PA pero a costa de aumentar exageradamente los niveles de FC (taquicardia postural). Estos datos son similares en el TT pero menos bruscos, ya que esta prueba no requiere de mecanismos de regulación a corto plazo tan rápidos e intensos. La disminución de la SB adrenérgica y global, junto con los hallazgos en la MV refuerzan la postulación de que estos pacientes presentan tendencia a la hipotensión ortostática secundaria a una alteración de la actividad simpática.

Como ocurre en los estados fisiológicos normales, este grupo es el único capaz de mantener una correcta respuesta a la actividad muscular (CI). Este dato demuestra que los resultados se han obtenido son consistentes con la fisiología normal del SNA.

- Los pacientes **entre 30 y 50 años** muestran una respuesta distinta a los menores de 30 años. Estos pacientes presentan una respuesta simpática de la PA exagerada con una hiperactividad simpática y una hiperreactividad al estímulo ortostático y la contracción muscular. No son capaces de regular los cambios de PA a corto plazo. La respuesta simpática está alterada como muestran los datos de SB y la MV. Al someterlos al TT, donde la “bomba muscular” no se activa, la PAS tiende a caer más de lo normal y la FC tiende a aumentar pero no lo suficiente.

Los tests ponen al descubierto en este grupo de edad, una posible alteración de la integración de las respuestas barorreceptoras que, en el OA generan una respuesta adrenérgica exagerada y en el TT una respuesta presora disminuida con cierta invariabilidad de la FC. Por lo que, como mostraban los datos cualitativos, en este grupo impera la inestabilidad autonómica.

- En los **mayores de 50 años** las respuestas son similares al grupo anterior pero más frecuentes y de mayor magnitud. Se observa una hiperactividad e hiperreactividad simpática frente al ortostatismo y la contracción muscular, y una hiperactividad cardiovagal que puede ser secundaria al fallo adrenérgico.

En conclusión y como respuesta a las preguntas que nos realizábamos respecto a los grupos de edad, cada grupo de edad tiene susceptibilidad de presentar una disfunción autonómica con un patrón específico. En los menores de 30 años predomina los “estados hipotensores” y en los mayores de 30 años los “estados hipertensivos basales y reactivos”.

Edad pediátrica

La edad pediátrica debe ser analizada específicamente y en profundidad. Se trata de un grupo susceptible de base debido a que pueden no haber desarrollado los mecanismos de homeostasis autonómica y en el que es frecuente la aparición de tumores intrínsecos de TE.

En la edad pediátrica destacan los siguientes hallazgos (**tablas 110 y 125**):

- Presentan un menor porcentaje de manifestaciones autonómicas (50%)
- Es un grupo con un 100% de pacientes con juicio clínico “No normal”, donde predomina en un mayor porcentaje la inestabilidad autonómica y en el que la gravedad cardiovagal y total es evidentemente mayor.

- Existe un mayor porcentaje de respuestas disminuidas de la PAS y PAD y de mayor magnitud en el OA y el TT.
- Es el único grupo con predominio de respuestas disminuidas en la CI.
- El descenso de la SB es de mayor magnitud que en el resto de grupos.
- Predominan las respuestas parasimpáticas aumentadas.

En el análisis comparativo de la edad pediátrica frente a la edad no pediátrica se han observado diferencias significativas. Se ha identificado que la población pediátrica presenta una hipotensión ortostática marcada secundaria a un fallo simpático.

Se puede concluir que el grupo pediátrico es un grupo de población susceptible o de riesgo de presentar una disfunción autonómica en el que predomina la inestabilidad y la hipotensión ortostática. Un grupo en el que la disautonomía es clínicamente menos manifiesta, la gravedad es mayor y en el que el 100% de los pacientes presentan algún tipo de alteración del SNA.

Cirugía sí Vs. Cirugía no

Es de evidente relevancia para esta tesis doctoral el análisis de si la cirugía empeora, no modifica o mejora la función del SNA. Los resultados obtenidos del análisis aunque no son contundentes nos ayudan a emitir alguna conclusión relevante.

En el análisis cualitativo no se observan diferencias destacables (**tabla 52**). Presentan los mismos porcentajes de estudios no normales y similar distribución de los diagnósticos. Quizás destacar el mayor porcentaje de casos que producen síntomas en los pacientes intervenidos aunque, como es obvio, los pacientes intervenidos pueden presentar otro tipo de síntomas que pueden confundirse con los relacionados con el SNA (parálisis de pares craneales, cefaleas, etc...). Otra diferencia es que la gravedad cardiovagal es mayor en los no intervenidos y la adrenergica en los intervenidos, dato que no se puede llegar a explicar más allá de las cifras.

El análisis cuantitativo ofrece datos muy heterogéneos (**tabla 67**). No se demuestra que en ninguno de los dos grupos exista mayor o menor afectación de forma significativa; pero existen tendencias notables en el análisis cualitativo, que hay que subrayar (**tabla 68**).

Con la cirugía aparecen más respuestas de la PA por defecto o respuestas hipotensoras. Este hallazgo se observa en el OA, la SB y el TT. Existe una tendencia a que los no intervenidos presenten mayores respuestas hipertensivas, mientras que, en los intervenidos aparece una tendencia al síndrome ortostático. Desde un punto de vista clínico la cirugía no aumenta los estados hipertensivos ni, en general, la disfunción autonómica. Se podría postular que la cirugía ejerce un papel protector frente a los estados hipertensivos que crean las lesiones troncoencefálicas, si consideramos las respuestas hipotensoras más protectoras que las hipertensivas.

En el TT, el cual es una prueba más fiable ya que no depende de la capacidad motora del paciente, la cirugía no produce mayores disfunciones, al contrario, se observan mayores porcentajes de normalidad.

La CI nos añade más dudas ya que se observa que el grupo “Cirugía si” hay un predominio de las respuestas aumentadas en todos los parámetros, tanto cuantitativa como cualitativamente. Esta prueba analiza los mecanismos de integración en el TE de la información autonómica descendente, y parece ser que con la cirugía estos mecanismos se pueden dañar en mayor proporción.

En conclusión, la cirugía no parece añadir mayor disfunción autonómica, afirmación que puede ir en contra de lo que los neurocirujanos pueden llegar a pensar. Son conocidas las incidencias intraoperatorias severas que se pueden producir en el control de la PA y la FC. Durante la cirugía, como ya describió Baker¹⁸⁴ en 1965, se pueden observar asistolias, bradicardias y estados hipertensivos súbitos y severos que, en su mayoría, son transitorios. El análisis de estas variables confirma que estas alteraciones autonómicas

mayoritariamente son transitorias y que los pacientes intervenidos no presentan mayores secuelas del SNA que los no intervenidos.

Extrínsecas vs. Intrínsecas

En el mundo neuroquirúrgico existe la duda de si son las lesiones intrínsecas las que producen mayor daño neuronal o son las extrínsecas, que al no formar parte del tejido neuronal pueden producir mayor noxa mediante la compresión del SNC. Las lesiones intrínsecas promueven neuroplasticidad si son de lento crecimiento y en muchas ocasiones no generan sintomatología; las lesiones extrínsecas, que suelen ser de lento crecimiento, pueden generar grandes compresiones sin ocasionar incidencias clínicas.

Esta controversia también existe a la hora de plantear la cirugía. La duda radica en si el abordaje a los tumores intrínsecos puede generar mayor daño neuronal al dañar directamente el tejido neural o, la disección de los tumores extrínsecos en íntimo contacto con el TE puede ocasionar las mismas o mayores disfunciones. Existen estructuras esenciales del SNA que se localizan muy superficiales en el TE y pueden ser dañadas durante la disección de tumores extrínsecos.

En el análisis cualitativo preliminar se puede destacar que las lesiones extrínsecas generan más clínica, mayor número y porcentaje de diagnósticos. Esta presentan más inestabilidad, más hiperactividad simpática y más hipotensión ortostática. Y también mayor gravedad (adrenérgica, cardiovagal y total). Pero en los intrínsecos se observan más número de juicios clínicos no normales (95,2%) (**tabla 70**).

En ambos grupos existen alteraciones pero con patrones diferentes (**tablas 84 y 85**). Las lesiones intrínsecas presentan predominio de respuestas disminuidas de la PA en el OA, mientras que los extrínsecos presentan mayores respuestas aumentadas. Estas diferencias son significativas a los 2 min entre los dos grupos y son únicamente las lesiones extrínsecas las que

significativamente se alejan de la normalidad. En el TT y la SB se observan las mismas tendencias. Es muy llamativo el predominio de las respuestas incrementadas en la FC en todas las pruebas y en los tests parasimpáticos en los intrínsecos. Hasta en un 85% de los intrínsecos se producen taquicardias patológicas a los 5 min del TT.

Estos hallazgos sugieren que aunque en ambos grupos existen claras alteraciones autonómicas no se ha objetivado una clara diferencia entre ambos tipos de lesiones. En el caso de los tumores intrínsecos existe una tendencia a las respuestas hipotensoras e hiperactividad parasimpática, y en los extrínsecos tendencia a los estados hipertensivos. Es en el grupo de extrínsecos donde las tendencias se hacen más significativas, y es el OA el test que nos muestra estas diferencias.

Localización CC

Existe tendencia a pensar que las lesiones bulbares y, en concreto, las que afectan al suelo del IV ventrículo son las que mayor afectación autonómica generan. Por lo que se ha realizado un análisis con el objetivo de determinar qué región del TE es más susceptible de presentar alteraciones de la función autonómica.

En un primer análisis se puede observar que las lesiones mesencefálicas tienen un mayor porcentaje de estudios no normales (92,3%) y de hiperactividad simpática (53,8%), mientras que las lesiones bulbares generan mayor gravedad (2,64) y mayor inestabilidad autonómica (60,7%) (**tabla 86**).

En el análisis del estudio autonómico se han obtenido diferencias llamativas y significativas (**tablas 94, 101, 109**). Y no aparecen en las lesiones bulbares, si no en las lesiones mesencefálicas. En el OA, la CI, la SB adrenérgica, la RP y el VR no se ha recogido ningún paciente con respuesta normal. Todos los pacientes presentan respuestas patológicas, por defecto o incremento, en todos los parámetros de cada prueba. En el TT las respuestas se normalizan. No se observa un predominio claro de ningún patrón, se

observan tanto pacientes con respuestas incrementadas como pacientes con respuestas disminuidas. Sólo predomina la hiperreactividad simpática a la CI y la hiperactividad parasimpática. Estos hallazgos nos demuestran que la función integradora de las respuestas autonómicas a nivel mesencefálico (SGP) está severamente alterada y que las aferencias procedentes de la corteza, de centros de control autonómico superiores, o de aferencias de estímulos nociceptores, termocceptores u otros de origen periférico no son procesadas de forma correcta.

Igualmente, las lesiones protuberanciales presentan mayor afectación que las bulbares. En estos pacientes se observan respuestas muy alteradas en el TT con claro predominio de las respuestas incrementadas. Los pacientes con lesiones protuberanciales presentan una hiperactividad e hiperreactividad simpática al ortostatismo.

Pese a estos hallazgos, se debe subrayar que las lesiones bulbares también presentan claros datos patológicos. No se observa un patrón predominante pero las respuestas patológicas, de incremento o defecto, predominan en la mayoría de las pruebas y parámetros.

La conclusión que se puede ofrecer en este apartado es que las lesiones mesencefálicas generan una alteración del SNA más severa y frecuente. La alteración es heterogénea, sin patrón definido y difícil de interpretar. En las lesiones protuberanciales y bulbares también predominan las respuestas patológicas pero en menor medida.

El suelo del IV ventrículo

Tras haber hallado que las lesiones bulbares no generan más alteraciones que el resto de regiones hemos querido profundizar en el análisis de este área y limitarlo a la zona teóricamente más susceptible, el suelo del IV ventrículo. En esta área se localizan a escasos milímetros de la superficie el NTS, NMDV y el Amb.

El dato más reseñable es que el 100% de los pacientes con lesiones que afectan a esta estructura presentan un estudio no normal. En el análisis dicotómico “IV ventrículo sí Vs. IV ventrículo no” no se han observado diferencias significativas (**tabla 127**). Por lo que se ha dividido la población con afectación del IV ventrículo en operados y no operados. Es en este análisis donde hemos obtenido diferencias evidentes y significativas.

Se ha observado una mayor gravedad cardiovagal y total en los no operados, 2 y 3 puntos respectivamente.

En el OA se objetivan diferencias significativas entre ambos grupos. Se observa un claro predominio cualitativo y cuantitativo de las respuestas incrementadas de la PA en los no operados durante toda la prueba (**tablas 142 y 143**). En la SB los no intervenidos presentan un mayor porcentaje de respuestas disminuidas, adrenérgica y global. El TT ofrece datos menos claros aunque se puede destacar en los no operados las caídas llamativas medias de PA a los 2 y 5 min. Por último, las diferencias entre estos grupos también son significativas en los tests parasimpáticos. En los pacientes no intervenidos existe una hipoactividad parasimpática y en los intervenidos, lo contrario, una hiperactividad vagal.

En los pacientes intervenidos también predominan las respuestas patológicas pero de forma menos llamativa. El dato más llamativo es la hiperreactividad simpática que desarrollan en la CI, con aumentos exagerados de la PA.

En lo que se refiere a la cirugía sobre el suelo del IV ventrículo, podemos emitir una conclusión similar a la ofrecida en el apartado “Cirugía ni Vs. Cirugía no”: la cirugía sobre el IV ventrículo no incrementa las alteraciones del SNA y, en algunos casos, incluso puede disminuirlas.

6.2.2 La disfunción de los núcleos autonómicos troncoencefálicos: relación de los núcleos y el diagnóstico.

La mayoría de la información sobre la disfunción de los núcleos del SNA proviene de los estudios en el cerebro del primate de Blessing y Gai de 1997. Los estudios en humanos que han intentado correlacionar la disfunción autonómica con las lesiones en el TE , con imagen o exploración post-mortem, no han ayudado a clarificar gran parte de las dudas y controversias que siguen surgiendo respecto a dichos núcleos.

La dificultad para correlacionar los hallazgos radiológicos con la alteración de los estudios del SNA puede radicar en los siguiente aspectos: 1) las lesiones unilaterales del TE probablemente no causan una disfunción clínicamente obvia, y las lesiones bilaterales son normalmente fatales para la vida del ser humano; 2) la temporalidad de la disfunción, dado que hay disautonomías centrales agudas que ya se han recuperado cuando se estudian en el laboratorio y sólo se objetivan en estudios muy precoces tras la lesión; y 3) los hallazgos en animales no siempre se correlacionan con los de los humanos, ya que, en el ser humano existe un mayor desarrollo de estructuras como las olivas inferiores, los tractos piramidales y los espinocerebelosos⁷.

Existen ejemplos en la literatura que muestran esta dificultad para la interpretación de las lesiones troncoencefálicas. Morrel et al.²⁵⁸ en 1999, investigó la respiración tras los infartos en el área bulbar. Arrojó resultados muy heterogéneos ya que, en algunos pacientes, funciones como la ventilación solo estaba dañada durante el sueño y en otros se observaba recuperación de la disfunción en el momento del estudio.

Con esta introducción simplemente queremos señalar la dificultad existente para encontrar correlaciones relevantes entre el daño troncoencefálico y las manifestaciones clínicas que este genera.

En este tesis doctoral se ha intentado correlacionar los diagnósticos emitidos y los núcleos posiblemente afectados. Como hemos mostrado en el

apartado “Resultados”, se ha realizado un análisis de los diagnósticos más frecuentes en cada núcleo afectado (**tablas 144 y 145**). Pese a que no se han hallados datos estadísticamente significativos, se han encontrado correlaciones y tendencias que sí puede considerarse relevantes y que no se deben obviar. A continuación se exponen los hallazgos más relevantes y se realiza una revisión de la literatura sobre la disfunción de los núcleos autonómicos.

La disfunción del NTS

Los diagnósticos predominantes en la afectación del NTS han sido los mismos que en el resto de núcleos bulbares: inestabilidad autonómica, hipotensión ortostática e hiperactividad simpática. Y al igual que en el resto la inestabilidad autonómica es mayor del 60%. No existe ningún diagnóstico que sobresalga al compararlo con el resto de núcleos del TE, por lo que no podemos asegurar que la afectación del NTS por una lesión de ámbito neuroquirúrgico genere una disfunción autonómica específica (**tablas 144 y 145**).

Se han recogido numerosos casos con afectación del NTS y una disfunción autonómica florida consistente en HTA, HO e inestabilidad para el control de la PA (Ver apartado 5.3: Casos clínicos destacables). Debemos destacar el caso que publicamos en 2015 (Martín-Gallego et al.²⁵⁹. ANEXO: publicaciones). En dicha publicación se expone el paciente nº9 del presente estudio. Consiste en un varón de 9 años intervenido de unependimoma anaplásico con infiltración del suelo del IV ventrículo en 3 ocasiones (**figura 74**). En la segunda intervención presentó una crisis hipertensiva severa (240/180 mmHg) durante las maniobras de resección tumoral. Continuó varios días con HTA hasta que se recuperó sin secuelas significativas. En la tercera intervención (recidiva tumoral) desarrolló una HTA severa y bradicardia. Durante los siguientes días en UCI se registró una importante labilidad de la PA con picos de 170/100 mmHg y de 75/35 mmHg. También se observaron episodios de taquicardia (140 lpm) e hipersudoración. Junto con esta clínica, el paciente presentó en el postoperatorio inmediato una tetraparesia, estridor laríngeo con apneas diarias y disfagia. En las semanas posteriores fue

recuperándose con disfunciones definitivas en la deglución, respiración (necesidad de traqueostomía permanente por disfunción glótica) y tetraparesia.

3 años tras la última cirugía el paciente permanecía neurológicamente estable, con mejoría de la fonación, deglución y tetraparesia. Aún permanecía con traqueostomía y gastrostomía. En cuanto a la función autonómica, presentaba palpitaciones diarias asociadas a crisis de *flusing facial* con los esfuerzos y la estimulación externa (ansiedad, miedo, etc...). Asimismo requería tratamiento con propanolol para el control de la taquicardia crónica establecida desde la última cirugía. Dados estos hallazgos se le incluyó en el estudio actual.

En los tests autonómicos se objetivaron una hiperactividad simpática, una HO e inestabilidad autonómica. El OA y el TT confirmaron una importante caída de la PA hasta 81/57 mmHg sin un aumento compensador de la FC (FC min: 110 lpm, FC máx: 116lpm) (**figura 75**). Durante ambos estudios también se objetivaron oscilaciones cíclicas de la PAM de un máximo de 30 mmHg (de 105 mmHg a 75 mmHg cada 15 segundos aproximadamente). En la RP se observó una importante caída de la PA. No se pudo realizar una MV por las secuelas que sufría el paciente. El CASS total fue de 5/7 puntos con 3 puntos de alteración simpática y 2 de parasimpática.

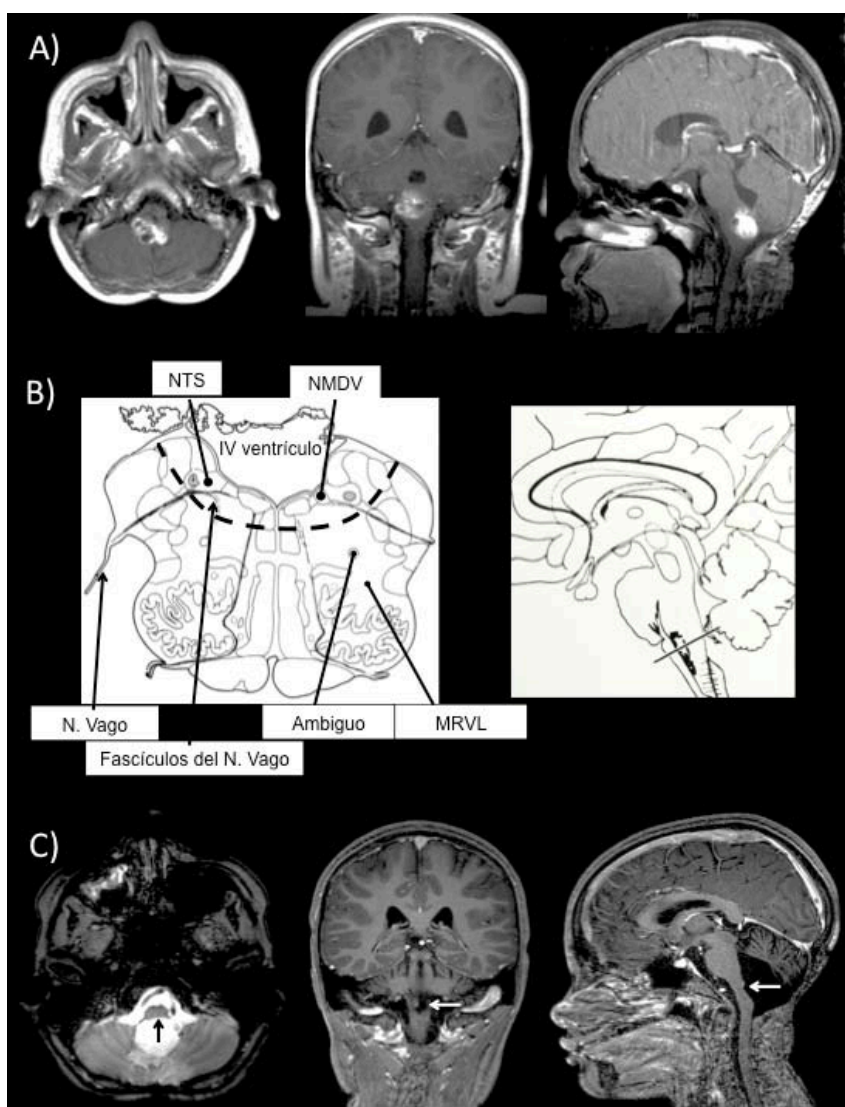


Figura 74: Figura obtenida y modificada de Martin-Gallego et al.²⁵⁹ Estudio de imagen del paciente nº9. **A)** RMN previa a la 3ª intervención donde se observa el ependimoma anáplásico comprimiendo e infiltrando la cara dorsal del bulbo raquídeo. **B)** Ilustración de atlas anatómico donde se muestra un corte axial del bulbo raquídeo. Se señalan los núcleos autonómicos (flechas) y el área afectada por el tumor (línea discontinua). **C)** RMN postoperatoria del momento en el que se realiza el estudio autonómico. Se señala con una flecha blanca el área quirúrgica con la resección total de la lesión donde se visualiza una impronta bulbar generada por la cirugía.

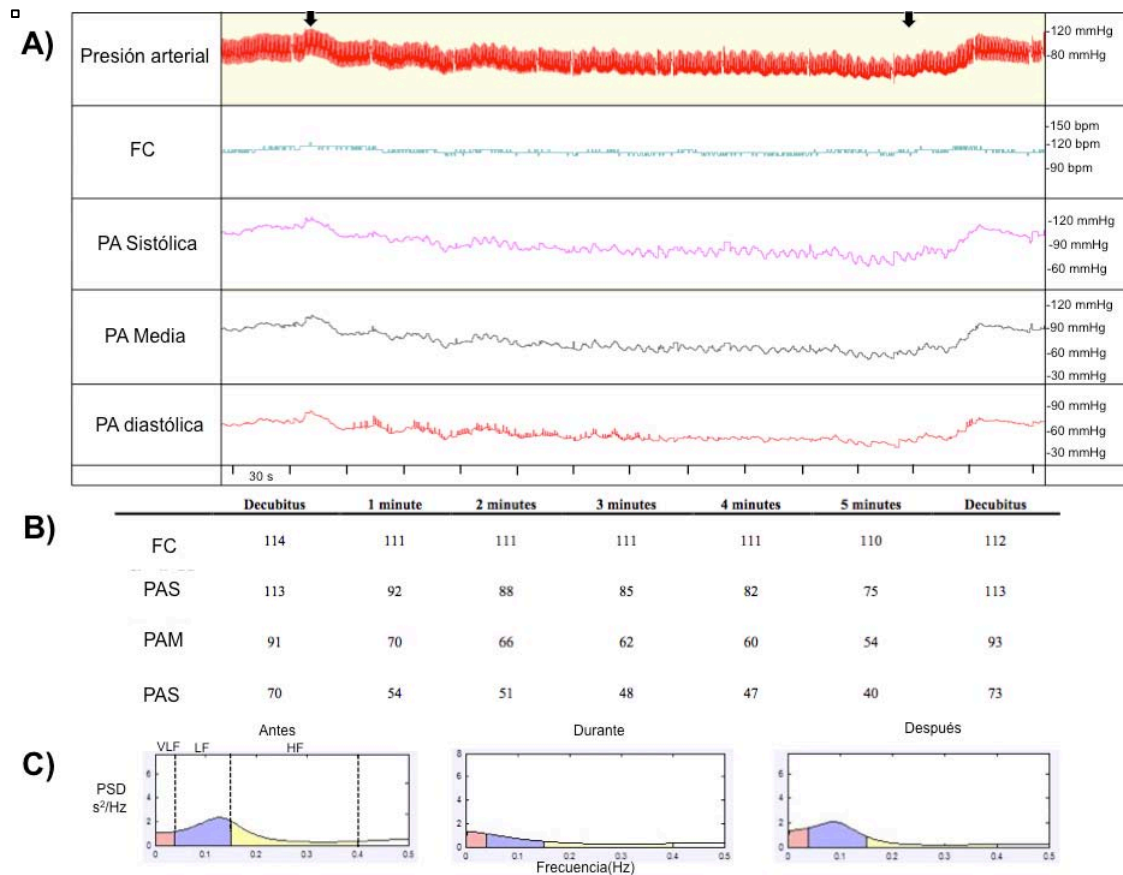


Figura 75: Figura obtenida y modificada de Martin-Gallego et al.²⁵⁹ Imágenes y tablas del estudio autonómico realizado al paciente nº9. **A)** Grabación de la PA, FC, PAS, PAM, PAD instantánea antes, durante y después del TT. Las flechas negras muestran el momento inicial y final de la prueba. Se puede visualizar la caída de PA que ocurre desde el inicio de la prueba y durante toda la prueba, sin llegar a recuperar la PA de inicio. **B)** Valores medios de los parámetros especificados minuto a minuto durante 5 minutos. Se observa una HO sin cambios en la FC (invariabilidad cardiaca). **C)** Análisis de regresión de la variabilidad de la FC antes, durante y después del TT. Se muestra la VLF (frecuencia muy baja), la LD (frecuencia baja) y la HF (frecuencia alta). Se puede observar que no existen cambios en el flujo simpático (LF), lo que nos indica un posible fallo barorreceptor.

En la discusión de dicho artículo postulamos que una lesión bilateral del NTS generada tanto por la manipulación del suelo del IV ventrículo como la infiltración tumoral pudo causar la HTA súbita severa intraoperatoria, la labilidad de la PA crónica, las crisis de palpitations y la taquicardia. En la

RMN postoperatoria (**Figura 74**) se puede observar una resección total del endimoma y una lesión o impronta bulbar dorsal, posiblemente debida a una noxa quirúrgica, a la altura de la ubicación del NTS.

El fallo barorreceptor ha sido descrito como consecuencia de las lesiones bulbares dorsales que involucran al NTS y sus vías eferentes^{213,214,217,250}. Como el reflejo barorreceptor previene de las excesivas fluctuaciones de la PA, la manifestación clínica más frecuente de su fallo es la HTA y la labilidad de la PA^{260,261}. Las crisis hipertensivas pueden ocurrir en ambos fallos, aferente y eferente, y puede asociarse a taquicardia, diaforesis, encefalopatía hipertensiva y otros síndromes³. Según Benarroch, la fluctuación de la PA puede desarrollarse varios días o semanas después de la crisis hipertensiva o, incluso, puede hacerse evidente tras varios meses o años tras la noxa. A su vez, los pacientes pueden experimentar una hipotensión arterial durante las oscilaciones. La HO puede aparecer con los años, cuando los picos hipertensivos tienden a atenuarse²⁶⁰. Otras manifestaciones del fallo barorreflejo son: hipotensión postprandial, taquicardia episódica, sudoración, *flushing* y POTs.

El paciente también demuestra una invariabilidad de la FC, es decir, una incapacidad de modificar la FC para compensar la caída de PA y así mantener el GC. Estos hallazgos son muy similares a los obtenidos por Monge Argilés et al.¹⁷⁴ en su estudio sobre las lesiones troncoencefálicas y su relación con la invariabilidad cardiaca.

La interrupción de las aferencias al NTS o de las neuronas del propio núcleo pueden explicar una hipertensión arterial fulminante observada en animales de experimentación y humanos. Doba y Reis²⁶² demostraron que las lesiones electrolíticas sobre el NTS en ratas podían producir un aumento importante de la PA debido a la vasoconstricción periférica generada por una descarga preganglionar simpática súbita. El incremento en la resistencia total periférica llevaba a una sobrecarga ventricular, una reducción del gasto cardiaco, fallo cardiaco progresivo, edema pulmonar y la muerte en 3 o 4 horas.

Nathan et al.²⁶³ y Schmitt et al.²⁶⁴ publicaron sus hallazgos en animales más grandes, gatos y perros. En estos animales las lesiones bilaterales del NTS no producen hipertensión fulminante con fallo cardiaco maligno. En estos casos se genera una HTA aguda estable y taquicardia, seguida de una fase crónica que consistía en: 1) una labilidad de la PA minuto a minuto marcada; 2) una elevación de la PAM mantenida durante el día; 3) una respuesta exagerada de la PA secundaria a los estímulos ambientales; y 4) una taquicardia mantenida.

Estos hallazgos en animales se asemejan bastante a los obtenidos en el caso expuesto y al análisis de los pacientes con afectación del NTS: pacientes que presentan sobre todo una inestabilidad o labilidad para el control de la PA y algún grado de hiperactividad e hiperreactividad simpática y/o HO. Todas estas manifestaciones están relacionadas con un fallo del reflejo barorreceptor, del cual el NTS es pieza clave.

Posteriormente a estas publicaciones se ha demostrado que subpoblaciones diferentes de neuronas del NTS pueden influenciar la PA de formas opuestas. Las microinyecciones de L-glutamato desde el *calamus scriptorium* hacia 1 mm rostral causan hipotensión y bradicardia, mientras que la inyección en la línea media, en la comisura NTS (0,1 a 0,5 mm caudal al *calamus scriptorium*) genera HTA y bradicardia^{76,265}.

El NTS también puede comportarse de forma diferente según si los sujetos son hipertensos o normotensos. Trabajos más recientes sugieren que la comisura es tónicamente activa y responde más intensamente a los estímulos en ratas hipertensas y menos en las normotensas. Sato et al.⁷⁷ demostraron en ratas hipertensas que la lesión de la comisura del NTS reducía la PAM basal, reducían la variabilidad refleja de la FC y aumentaba la respuesta presora a la inyección de adrenalina. Mientras que en normotensas, la PAM se mantenía normal y los cambios de FC menos atenuados. Propusieron como explicación a este fenómeno la modificación de las respuestas de los quimiorreceptores comisurales del NTS en las ratas

hipertensas. Da Silva et al.²⁶⁶, en 2008, demostró en ratas que la activación colinérgica de diferentes subnúcleos del NTS genera respuestas diferentes en la CAN, respuestas tanto barorreceptoras como quimiorreceptoras. La microinyección de ACh en la región intermedia del NTS en ratas induce una hipotensión y una bradicardia. Furuya et al.²⁶⁷ demostró que la inyección de Ach en la misma región intermedia del NTS generaba una inhibición simpática y reducía la frecuencia del nervio frénico, mientras que la inyección en el área caudal del NTS inducía una activación del mismo nervio.

Estos datos y publicaciones demuestran la heterogeneidad de las respuestas del NTS y la variabilidad clínica que se produce con su estimulación o lesión. Este hecho refuerza los hallazgos heterogéneos en el presente estudio y confirma la enorme dificultad para conseguir datos relevantes y significativos en estudios sobre humanos, sobre todo cuando se tratan de estudios clínicos y no de laboratorio, como la presente tesis doctoral.

La disfunción del NMDV

Los porcentajes de diagnóstico relacionados con el NMDV son los mismos que el NTS debido a la cercanía de ambos núcleos en la cara dorsal del bulbo raquídeo. Cualquier hallazgo o disfunción detectada en relación a este núcleo va a estar solapado a los hallazgos del NTS. El diagnóstico más frecuente ha sido inestabilidad autonómica seguida de la HO y de la hiperactividad simpática (**tablas 144 y 145**).

La estimulación de las aferencias del NMDV produce una bradicardia de lenta inducción y disminuye la conducción entre atrio y ventrículos, así como, la contractilidad; y, como se dijo en la introducción, no recibe información del reflejo barorreceptor y sus descargas no están influenciadas por la modulación respiratoria¹⁰⁹. Por lo que cualquier afectación de este núcleo puede influir en la frecuencia cardíaca de los individuos.

La mayoría de los estudios sobre el NMDV se centran en el papel que desempeña sobre la función intestinal. Función que no ha sido estudiada en

este trabajo de investigación. Se conoce que este núcleo puede verse afectado por enfermedades como la MSA y la enfermedad de cuerpos de Lewy y Parkinson, y su lesión provoca disfunción gastrointestinal con estreñimiento, pérdida de peso, etc...^{268,269}

La disfunción de la MRVL

La afectación de la MRVL provoca un mayor porcentaje de hiperactividad simpática (38,5%), hiperreactividad simpática (23,1%), inestabilidad autonómica (69,2%) y POTs (15,4%) que el resto de núcleos bulbares. El porcentaje de HO también es elevado (38,5%) pero es muy inferior al de la MCVL (63,6%). También se puede destacar la ausencia de diagnósticos como alteración de la sensibilidad barorreceptora, alteraciones parasimpáticas y lentificación de las respuestas autonómicas (**tablas 144 y 145**).

Como se ha señalado en la introducción, la estimulación eléctrica de la MRVL produce elevación de la PA mediada por la vasoconstricción, el aumento del gasto cardiaco y la secreción de catecolaminas^{93,94}. La compresión crónica de esta área puede resultar en una hiperestimulación del simpático lo que generaría un estado de hiperactividad simpática con HTA crónica^{220,221,232}. Estos hallazgos podrían explicar los elevados porcentajes de hiperactividad simpática relacionada con la afectación de la MRVL hallados en nuestro estudio.

Por otro lado, las lesiones de la MRVL pueden ocasionar un colapso de la PA y la aparición de HO²⁷⁰. También ha sido relacionada la afectación de la MRVL por tumores del IV ventrículo con la génesis de en HO⁶. En animales, las lesiones bilaterales o la inhibición química de las neuronas de la MRVL produce un inmediato colapso de la PA similar al observado a la sección medular cervical⁷. La pérdida de este núcleo en enfermos de Parkinson y Atrofia Multisistémica con fallo autonómico contribuye a la aparición de HO^{3,91}.

Como se ha expuesto, tanto la hiperactividad simpática y la HO pueden ser generadas en la afectación de la MRVL. Aunque su asociación a la

inestabilidad autonómica no ha sido descrita en la literatura como tal, se puede deducir que, dado a su papel relevante en el reflejo barorreceptor como centro excitador presimpático, cualquier afectación de este núcleo generaría una inestabilidad para el control de la PA.

La disfunción de la MCVL

La MCVL muestra los datos más llamativos. Los pacientes con su posible afectación presentan mayor porcentaje de HTA basal (27,3%) y un llamativo mayor porcentaje de HO (63,6%), prácticamente el doble que el resto de núcleos. También es de destacar la hiperactividad parasimpática y la lentificación de las respuestas autonómicas, ambas con un 18,2 % (**tablas 144 y 145**).

Según los estudios publicados, la lesión del MCVL produce aumento del tono simpático lo que puede conllevar a HTA, fallo ventricular y edema pulmonar^{77,98,99,262}. Este aumento del tono simpático es secundario a la desinhibición de la MRVL. El bloqueo de la transmisión en el MCVL abole secundariamente las respuestas cardiovasculares a la estimulación barorreceptora, generando una disfunción barorreceptora, similar a lo observado en el NTS²⁷¹. Pese a esto, el origen de la actividad simpaticoinhibitoria no es clara.

En cuanto a la relación con las lesiones ocupantes de espacio con distorsión del TE, Dickinson et al.¹⁹⁸ publicaron un caso de remisión de HTA tras la resección de una impresión basilar que comprimía la región de la MCVL. En nuestro estudio hemos detectado que un 27,3% de los pacientes con afectación de la MCVL presentan una HTA basal, porcentaje evidentemente mayor que el resto de núcleos.

No se han encontrado publicaciones que relacionen la afectación de la MCVL con la HO y la inestabilidad autonómica, manifestaciones predominantes en nuestro estudio. Pero el dato más impactante de nuestra población es que

10 de cada 11 pacientes (91%) con afectación de la MCVL presentan HO o inestabilidad autonómica o ambas.

Como ya se ha citado anteriormente, la MCVL mantiene un tono inhibitorio Gabaérgico sobre la MRVL y media el componente simpático-excitatorio del reflejo barorreceptor. La explicación que postulamos es que las lesiones más bajas, bulbo-medulares, las cuales hemos relacionado con la MCVL generan un fallo barorreceptor por afectación directa de la MCVL o las proyección aferentes procedentes del NTS y/o eferentes hacia la MRVL. En este contexto el fallo podría generar estados hipertensivos, oscilaciones de la PA y/o cuadros hipotensionales.

Disfunción del núcleo Ambiguo

En cuanto al núcleo Ambiguo, se observan los mismos diagnósticos que en la mayoría de los núcleos bulbares, no destaca ningún diagnóstico específico sobre otros (**tablas 144 y 145**). Esto puede ser debido a que las lesiones analizadas son demasiado groseras como para poder distinguir entre lesiones que afectan únicamente al Amb y las que lo hacen únicamente al NTS, por ejemplo. Estos núcleos están situados en íntima proximidad.

Se ha demostrado la lesión en este núcleo en enfermedades como la MSA (más común), el Parkinson y la demencia de cuerpos de Lewy^{3,272,273}. La lesión del núcleo Amb puede generar HO y alteración de la función cardiaca. Las disfunciones cardiacas objetivadas en la enfermedad de Parkinson incluyen una incapacidad de incrementar la FC durante el ejercicio, una disminución de la variabilidad cardiaca y una aumento del intervalo QT²⁷⁴. Estos hallazgos pueden correlacionarse con nuestros hallazgos ya que se han observado un 36,8% de pacientes con HO y un 68,4% de pacientes con inestabilidad. Postulamos que un paciente con una alteración del control cardiomotor secundaria a una lesión del núcleo Amb puede manifestarse como una inestabilidad para el control de la PA.

Disfunción del complejo parabraquial

Los datos más destacables del Pb son el menor porcentaje de inestabilidad autonómica respecto a los núcleos bulbares (50%) y la menor influencia en los estados basales, tanto en la HTA y la hipotensión, ambos con 7,1 %. Por otro lado presenta el segundo mayor porcentaje de hiperactividad simpática (35,7%) (tablas 144 y 145).

Se han descrito disfunciones cardiovasculares secundarias a la lesión de este núcleo. Las lesiones sobre el Pb lateral aumentan las respuestas cardiovasculares mediadas por el reflejo barorreceptor, generando una hiperreactividad a los estímulos barorreceptores^{275,276}. También su bloqueo disminuye la capacidad de recuperación de la PA en los estados hipovolémicos²⁷⁷.

Nuestros resultados señalan que la afectación del Pb puede generar con alta probabilidad algún tipo de disfunción cardiovascular. 12 de los 14 pacientes (86%) con afectación del Pb presentan alguno de estas tres manifestaciones cardiovasculares: inestabilidad autonómica, hiperactividad simpática e HO.

Pese a que no hemos estudiado los parámetros respiratorios se debe señalar la implicación del Pb en la función respiratoria. La lesión experimental del Pb medial produce un enlentecimiento de la duración de la inspiración, mientras que la lesión del K-F en ratas produce apnea²⁷⁸. Benarroch et al.²⁷⁹ han demostrado su afectación en los enfermos de MSA y han postulado la teoría de su relación con la génesis de estridor laríngeo en estos enfermos. Finalmente, como ya se mencionó en la introducción, la estimulación química específica de la subdivisión medial del Pb produce inspiración e hipernea^{62,67}, así como dilatación laríngea^{70,82}.

La disfunción de la Sustancia gris periacueductal

En la disfunción de la SGP se observa, al igual que en el Pb, un descenso del porcentaje de inestabilidad autonómica respecto a los núcleos bulbares (46,2%). Es el núcleo con menor porcentaje de casos con inestabilidad autonómica. El dato más llamativo es el alto porcentaje de hiperactividad simpática observado (61,5%), el doble que en el resto de núcleos. También se observa el porcentaje más elevado de POTs, junto con la MRVL, con un 15,4% de los casos.

Como ya se ha expuesto en la introducción se ha descrito el papel de la SGP como modulador de respuestas cardiovasculares asociadas a los comportamientos de defensa y modulación del dolor, mediante sus conexiones con el NTS y la MRVL^{52,53,57,79}). Duggan y Morton⁵² en 1983 mostraron que la estimulación de este área aumentaba la PA. Posteriormente, Carrive y Bandler⁵³ en 1991 demostraron que la estimulación de la columna dorsomedial y dorsolateral producía un aumento de la PA y taquicardia. Su estimulación también genera una respuesta de comportamiento defensiva en ratas y gatos, mientras que, la estimulación de las columnas más ventrales generaba una hipotensión arterial con bradicardia de larga duración.

En nuestro estudio, 10 de los 13 pacientes (77%) con afectación de la SGP presenta alguno de los siguientes manifestaciones cardiovasculares: HO, inestabilidad autonómica, hiperactividad simpática y POTs. Por lo que podemos afirmar que cuando una lesión ocupante de espacio o una lesión quirúrgica afecta a la SGP tiene alta probabilidad de ocasionar alteraciones cardiovasculares.

7. CONCLUSIONES

Del análisis pormenorizado de los resultados obtenidos hemos elaborado las siguientes conclusiones:

1. La gran mayoría de los pacientes (93%) con lesiones ocupantes de espacio que afectan al tronco del encéfalo o intervenidos quirúrgicamente de las mismas presentan estudios autonómicos catalogados como no normales.
2. De los 26 parámetros autonómicos analizados en cada paciente, en 23 (88,5%) predominaban las respuestas patológicas. Las diferencias entre las respuestas de la población estudiada y las de la población normal de referencia son mayoritariamente significativas.
3. Los diagnósticos emitidos más frecuentes han sido: inestabilidad autonómica (57,1%), hiperactividad simpática (35,7%) e hipotensión ortostática (31%). No existe un predominio claro de un patrón de respuesta autonómica anormal. Las respuestas patológicas son muy heterogéneas en las que impera la inestabilidad autonómica.
4. Los resultados de sensibilidad barorreceptora demuestran que el grado de afectación del simpático adrenérgico es superior al cardiovagal.
5. La edad pediátrica es más susceptible de presentar alteraciones autonómicas. La disautonomía es más frecuente y grave, con predominio de la hipotensión ortostática. En el resto de edades no se observa un grupo con mayor riesgo aunque sí diferentes patrones de disfunción autonómica para cada grupo de edad.
6. La cirugía no aumenta las respuestas autonómicas patológicas. Incluso se puede afirmar que las posibles respuestas no normales que esta genera pueden considerarse más neuroprotectoras.

7. No existen diferencias evidentes entre las lesiones intrínsecas y las extrínsecas. Ambos tipos de lesiones ofrecen resultados anómalos con diferentes patrones de afectación.
8. Las lesiones mesencefálicas producen mayor porcentaje de respuestas anómalas y de mayor severidad que el resto de regiones troncoencefálicas.
9. No se han encontrado estudios comparables en la literatura científica que analicen la función del Sistema Nervioso Autónomo. La mayoría de las publicaciones revisadas se limitan a casos clínicos y ninguna aporta un estudio autonómico de similar complejidad al que aporta el nuestro.
10. Al igual que en la literatura científica, se ha encontrado una notable dificultad para relacionar los núcleos autonómicos dañados con un diagnóstico específico.
11. Nuestros resultados postulan que debe ser considerada la introducción de los estudios de la función del Sistema Nervioso Autónomo en los protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento postquirúrgico de los pacientes que sufren una patología neuroquirúrgica que afecta al tronco del encéfalo. Estos pacientes pueden obtener un beneficio del diagnóstico de una disfunción autonómica en el curso de su enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. McAllen RM, Dampney RA. Vasomotor neurons in the rostral ventrolateral medulla are organized topographically with respect to type of vascular bed but not body region. *Neurosci Lett*. 1990 Mar 2;110(1-2):91-6.
2. Guyenet PG, Haselton JR, Sun MK. Sympathoexcitatory neurons of the rostroventrolateral medulla and the origin of the sympathetic vasomotor tone. *Prog Brain Res*. 1989;81:105-16.
3. Benarroch EE. The clinical approach to autonomic failure in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2014 Jul;10(7):396-407.
4. Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J. Neurol*. 1999; 246, 893–898.
5. Hsu CY, Hogan EL, Wingfield W, Webb JG, Perot PL Jr, Privitera PJ, Talbert OR. Orthostatic hypotension with brainstem tumors. *Neurology*. 1984;34:1137-43.
6. Gómez-Esteban JC, Berganzo K, Tijero B, Barcena J, Zarranz JJ. Orthostatic hypotension associated with an epidermoid tumor of the IV ventricle. *J Neurol*. 2009 Aug;256(8):1357-9.
7. Blessing WW. Lower Brain Stem Regulation of Visceral, Cardiovascular, and Respiratory Function. III. Brainstem and Cerebellum. *The Human Nervous System, Second Edition*. Chapter 15. 2004.
8. Navarro X. [Physiology of the autonomic nervous system]. *Rev Neurol*. 2002 Sep 16-30;35(6):553-62.
9. Gaskell WH. The involuntary nervous system. London: Longmans Green. 1916.
10. Langley JN. The autonomic nervous system. Cambridge: W Heffer & Sons. 1921.
11. Crosby EC, Humphrey T, Lauer EW. Correlative anatomy of the nervous system. New York: MacMillan Co. 1962; 519-49.
12. Strack AM, Sawyer WB, Hughes JH, Platt KB, Loewy AD. A general pattern of CNS innervation of the sympathetic outflow demonstrated by transneuronal pseudorabies viral infections. *Brain Res*. 1989; 491: 156-62.
13. Loewy AD. Central autonomic pathways. In: Loewy AD, Spyer KM, editors. Central regulation of autonomic functions. New York: Oxford University Press. 1990; 88-103.
14. Tamimi I, Ojea T, Sanchez-Siles JM, Rojas F, Martin I, Gormaz I, Perez A, Dawid-Milner MS, Mendez L, Tamimi F. Acetylcholinesterase inhibitors and the risk of hip fracture in Alzheimer's disease patients: a case-control study. *J Bone Miner Res*. 2012 Jul;27(7):1518-27.
15. Navarro X, Kennedy WR. Influence of posture on cardiorespiratory reflexes in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *Clin Auton Res*. 1992 Dec;2(6):393-6.

16. Benarroch EE. The arterial baroreflex: functional organization and involvement in neurologic disease. *Neurology*. 2008 Nov 18;71(21):1733-8.
17. Nogués MA, Roncoroni AJ, Benarroch E. Breathing control in neurological diseases. *Clin Auton Res*. 2002 Dec;12(6):440-9.
18. Spyer KM, Brooks PA, Izzo PN. Vagal preganglionic neurons supplying the heart. In: Levy MN, Schwartz PJ (eds). *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*. Futura Publishing Company, New York. 1994;45-64.
19. Ogawa T, Low PA. Autonomic regulation of temperature and sweating. En Low PA, ed. *Clinical autonomic disorders. Evaluation and management*. Boston: Little, Brown and Co.1993;79-91.
20. Morrison SF. RVLM and raphe differentially regulate sympathetic outflows to splanchnic and brown adipose tissue. *Am J Physiol*. 1999 Apr;276(4 Pt 2):R962-73.
21. Corbett JJ, Thompson HS. Pupillary function and dysfunction. En Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds. *Diseases of the nervous system. Clinical neurobiology*. Philadelphia: Saunders.1986;606-17.
22. de Groat WC, Steers WD. Neural control of the urinary bladder and sexual organs: experimental studies in animals. En Bannister R, ed. *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford: Oxford Medical Publisher. 1988;196-222.
23. Gautier-Smith PC. Sexual function and dysfunction. In Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds. *Diseases of the nervous system. Clinical neurobiology*. Philadelphia: Saunders.1986; 634-42.
24. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions: a selective review. *Clin Auton Res*. 2001 Dec;11(6):343-9. Review.
25. Rao M, Gershon MD. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.2016 Sep;13(9):517-28.
26. Angeles Fernández-Gil M, Palacios-Bote R, Leo-Barahona M, Mora-Encinas JP. Anatomy of the brainstem: a gaze into the stem of life. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010 Jun;31(3):196-219.
27. Brazis P, Masdeu JC, Biller J. *Localization in Clinical Neurology*, 7th edition. Philadelphia:Wolters Kluwer. 2017.
28. Dampney RA. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev*. 1994 Apr;74(2):323-64. Review.
29. DeArmond, SJ, Fusco MM, Dewey MM. *Structure of the Human Brain. A Photographic Atlas*. third ed. Oxford university Press, Inc. 1989.
30. Fulwiler CE, Saper CB. Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res*. 1984 Aug;319(3):229-59.
31. Kyoshima K, Kobayashi S, Gibo H, Kuroyanagi T. A study of safe entry zones via the floor of the fourth ventricle for brain-stem lesions. Report of three cases. *J Neurosurg*. 1993 Jun;78(6):987-93.

32. Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc.* 1993 Oct;68(10):988-1001. Review.
33. Verberne AJ, Owens NC. Cortical modulation of the cardiovascular system. *Prog Neurobiol.* 1998 Feb;54(2):149-68.
34. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci.* 2003 Jun;26(6):303-7. Review.
35. LeDoux JE. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr Opin Neurobiol.* 1992 Apr;2(2):191-7. Review.
36. Thompson RH, Swanson LW. Structural characterization of a hypothalamic visceromotor pattern generator network. *Brain Res Brain Res Rev.* 1993. 41: 153–202.
37. Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:45-57.
38. Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol.* 1995 Aug;46(6):575-605. Review.
39. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev.* 2009 Apr;60(1):214-25.
40. de Menezes RC, Zaretsky DV, Fontes MA, DiMicco JA. Cardiovascular and thermal responses evoked from the periaqueductal grey require neuronal activity in the hypothalamus. *J Physiol.* 2009 Mar 15;587(Pt 6):1201-15.
41. Holstege G. The emotional motor system and micturition control. *NeuroUrol Urodyn.* 2010;29(1):42-8
42. Subramanian H, Huang ZG, Balnave R. Responses of brainstem respiratory neurons to activation of midbrain periaqueductal gray in the rat. *Adv Exp Med Biol.* 2008;605:377-81.
43. Lu J, Zhou TC, Saper CB. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *J Neurosci.* 2006 Jan 4;26(1):193-202.
44. Fuller PM, Saper CB, Lu J. The pontine REM switch: past and present. *J Physiol.* 2007 Nov 1;584(Pt 3):735-41.
45. Olszewski J, Baxter D. *Cytoarchitecture of the Human Brain Stem.* Montreal: J.P. Lippincott Company. 1954;8.
46. Beitz AJ. The midbrain periaqueductal gray in the rat. I. Nuclear volume, cell number, density, orientation, and regional subdivisions. *J Comp Neurol.* 1985 Jul 22;237(4):445-59.
47. Nashold BS Jr, Wilson WP, Slaughter DG. Sensations evoked by stimulation in the midbrain of man. *J Neurosurg.* 1969 Jan;30(1):14-24.
48. Reynolds HH. Nonhuman primates in the study of toxicological effects on the central nervous system: a review. *Ann N Y Acad Sci.* 1969 Jul 3;162(1):617-29.
49. Brandao ML, Coimbra NC, Borges PC. Effects of morphine and midazolam on reactivity to peripheral noxious and central aversive stimuli. *Neurosci Biobehav Rev.* 1990 Winter;14(4):495-9.

50. Brandão ML, Zanoveli JM, Ruiz-Martinez RC, Oliveira LC, Landeira-Fernandez J. Different patterns of freezing behavior organized in the periaqueductal gray of rats: association with different types of anxiety. *Behav Brain Res.* 2008 Mar 17;188(1):1-13. Review.
51. Rossi F, Maione S, Berrino L. Periaqueductal gray area and cardiovascular function. *Pharmacol Res.* 1994 Jan-Feb;29(1):27-36. Review.
52. Duggan AW, Morton CR. Periaqueductal grey stimulation: an association between selective inhibition of dorsal horn neurones and changes in peripheral circulation. *Pain.* 1983 Mar;15(3):237-48.
53. Carrive P, Bandler R. Control of extracranial and hindlimb blood flow by the midbrain periaqueductal grey of the cat. *Exp Brain Res.* 1991;84(3):599-606.
54. Cameron AA, Khan IA, Westlund KN, Willis WD. The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study. II. Descending projections. *J Comp Neurol.* 1995 Jan 23;351(4):585-601.
55. Farkas E, Jansen AS, Loewy AD. Periaqueductal gray matter input to cardiac-related sympathetic premotor neurons. *Brain Res.* 1998 May 11;792(2):179-92.
56. Hayward LF. Midbrain modulation of the cardiac baroreflex involves excitation of lateral parabrachial neurons in the rat. *Brain Res.* 2007 May 11;1145:117-27.
57. Huang ZG, Subramanian SH, Balnave RJ, Turman AB, Moi Chow C. Roles of periaqueductal gray and nucleus tractus solitarius in cardiorespiratory function in the rat brainstem. *Respir Physiol.* 2000 May;120(3):185-95.
58. Comet MA, Sévoz-Couche C, Hanoun N, Hamon M, Laguzzi R. 5-HT-mediated inhibition of cardiovagal baroreceptor reflex response during defense reaction in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004 Oct;287(4):H1641-9.
59. Benarroch EE. Parabrachial nuclear complex: Multiple functions and potential clinical implications. *Neurology.* 2016 Feb 16;86(7):676-83.
60. Spyer KM. Neural organisation and control of the baroreceptor reflex. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1981;88:24-124. Review.
61. Halsell CB, Travers SP. Anterior and posterior oral cavity responsive neurons are differentially distributed among parabrachial subnuclei in rat. *J Neurophysiol.* 1997 Aug;78(2):920-38.
62. Chamberlin NL, Saper CB. Topographic organization of cardiovascular responses to electrical and glutamate microstimulation of the parabrachial nucleus in the rat. *J Comp Neurol.* 1992 Dec 8;326(2):245-62.
63. Felder RB, Mifflin SW. Modulation of carotid sinus afferent input to nucleus tractus solitarius by parabrachial nucleus stimulation. *Circ Res.* 1988 Jul;63(1):35-49.
64. Dean C. Hemorrhagic sympathoinhibition mediated through the periaqueductal gray in the rat. *Neurosci Lett.* 2004 Jan 2;354(1):79-83.

65. Blair ML, Jaworski RL, Want A, Piekut DT. Parabrachial nucleus modulates cardiovascular responses to blood loss. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001 Apr;280(4):R1141-8.
66. Díaz-Casares A, López-González MV, Peinado-Aragonés CA, González-Barón S, Dawid-Milner MS. Parabrachial complex glutamate receptors modulate the cardiorespiratory response evoked from hypothalamic defense area. *Auton Neurosci*. 2012 Aug 16;169(2):124-34.
67. Chamberlin NL. Functional organization of the parabrachial complex and intertrigeminal region in the control of breathing. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004 Nov 15;143(2-3):115-25.
68. Jordan D. Central nervous pathways and control of the airways. *Respir Physiol*. 2001 Mar;125(1-2):67-81.
69. Kunibe I, Nonaka S, Katada A, Adachi M, Enomoto K, Harabuchi Y. The neuronal circuit of augmenting effects on intrinsic laryngeal muscle activities induced by nasal air-jet stimulation in decerebrate cats. *Brain Res*. 2003 Jul 18;978(1-2):83-90.
70. Lara JP, Dawid-Milner MS, López MV, Montes C, Spyer KM, González-Barón S. Laryngeal effects of stimulation of rostral and ventral pons in the anaesthetized rat. *Brain Res*. 2002 May 3;934(2):97-106.
71. Holstege G. Central nervous system control of ejaculation. *World J Urol*. 2005 Jun;23(2):109-14. Review.
72. Dampney RA, Polson JW, Potts PD, Hirooka Y, Horiuchi J. Functional organization of brain pathways subserving the baroreceptor reflex: studies in conscious animals using immediate early gene expression. *Cell Mol Neurobiol*. 2003 Oct;23(4-5):597-616.
73. Travagli RA, Hermann GE, Browning KN, Rogers RC. Brainstem circuits regulating gastric function. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:279-305. Review.
74. Zoccal DB, Furuya WI, Bassi M, Colombari DS, Colombari E. The nucleus of the solitary tract and the coordination of respiratory and sympathetic activities. *Front Physiol*. 2014 Jun 25;5:238.
75. Kubin L, Alheid GF, Zuperku EJ, McCrimmon DR. Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents. *J Appl Physiol (1985)*. 2006 Aug;101(2):618-27. Review.
76. Colombari E, Sato MA, Cravo SL, Bergamaschi CT, Campos RR Jr, Lopes OU. Role of the medulla oblongata in hypertension. *Hypertension*. 2001 Sep;38(3 Pt 2):549-54.
77. Sato MA, Colombari E, Morrison SF. Inhibition of neurons in commissural nucleus of solitary tract reduces sympathetic nerve activity in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 May;282(5):H1679-84.
78. Zhang W, Mifflin S. Plasticity of GABAergic mechanisms within the nucleus of the solitary tract in hypertension. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):201-6. Review.

79. Almado CE, Machado BH, Leão RM. Chronic intermittent hypoxia depresses afferent neurotransmission in NTS neurons by a reduction in the number of active synapses. *J Neurosci*. 2012 Nov 21;32(47):16736-46.
80. Colombari E, Menani JV, Talman WT. Commissural NTS contributes to pressor responses to glutamate injected into the medial NTS of awake rats. *Am J Physiol*. 1996 Jun;270(6 Pt 2):R1220-5.
81. Sapru HN. Carotid chemoreflex. Neural pathways and transmitters. *Adv Exp Med Biol*. 1996;410:357-64. Review.
82. Dawid-Milner, M.S., Silva-Carvalho, L., Goldsmith, G.E., Spyer, K.M., 1995 Sep 15. Hypothalamic modulation of laryngeal reflexes in the anaesthetized cat: role of the nucleus tractus solitarii. *J. Physiol*. 487 (Pt 3), 739–749.
83. Guertzenstein PG, Silver A. Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of the medulla by glycine and lesions. *J. Physiol*. (Lond.).1974;242:489-503,.
84. Ross CA, Ruggiero DA, Joh TH, Park DH, Reis DJ. Rostral ventrolateral medulla: selective projections to the thoracic autonomic cell column from the region containing C1 adrenaline neurons. *J Comp Neurol*. 1984 Sep 10;228(2):168-85.
85. Schreihofer AM, Guyenet PG. Baro-activated neurons with pulse-modulated activity in the rat caudal ventrolateral medulla express GAD67 mRNA. *J Neurophysiol*. 2003 Mar;89(3):1265-77.
86. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*. 2006 May;7(5):335-46. Review.
87. Reis DJ. The brain and hypertension: reflections on 35 years of inquiry into the neurobiology of the circulation. *Circulation*. 1984 Nov;70(5 Pt 2):III31-45.
88. Stornetta RL, Morrison SF, Ruggiero DA, Reis DJ. Neurons of rostral ventrolateral medulla mediate somatic pressor reflex. *Am J Physiol*. 1989 Feb;256(2 Pt 2):R448-62.
89. Yates BJ. Vestibular influences on the sympathetic nervous system. *Brain Res Brain Res Rev*. 1992 Jan-Apr;17(1):51-9. Review.
90. Spyer KM. Neural mechanisms involved in cardiovascular control during affective behaviour. *Trends Neurosci*. 1989 Dec;12(12):506-13. Review.
91. Benarroch EE, Granata AR, Ruggiero DA, Park DH, Reis DJ. Neurons of C1 area mediate cardiovascular responses initiated from ventral medullary surface. *Am J Physiol*. 1986 May;250(5 Pt 2):R932-45.
92. Sun MK, Jeske IT, Reis DJ. Cyanide excites medullary sympathoexcitatory neurons in rats. *Am J Physiol*. 1992 Feb;262(2 Pt 2):R182-9.
93. Feldberg W, Guertzenstein PG. Vasodepressor effects obtained by drugs acting on the ventral surface of the brain stem. *J Physiol*. 1976 Jun;258(2):337-55.
94. Campos RR, McAllen RM. Cardiac inotropic, chronotropic, and dromotropic actions of subretrofacial neurons of cat RVLM. *Am J Physiol*. 1999 Apr;276(4 Pt 2):R1102-11.

95. Koshiya N, Guyenet PG. NTS neurons with carotid chemoreceptor inputs arborize in the rostral ventrolateral medulla. *Am J Physiol.* 1996 Jun;270(6 Pt 2):R1273-8.
96. Moraes DJ, da Silva MP, Bonagamba LG, Mecawi AS, Zoccal DB, Antunes-Rodrigues J, Varanda WA, Machado BH. Electrophysiological properties of rostral ventrolateral medulla presympathetic neurons modulated by the respiratory network in rats. *J Neurosci.* 2013 Dec 4;33(49):19223-37.
97. Goodchild AK, Moon EA. Maps of cardiovascular and respiratory regions of rat ventral medulla: focus on the caudal medulla. *J Chem Neuroanat.* 2009 Nov;38(3):209-21.
98. Blessing WW, Reis DJ. Inhibitory cardiovascular function of neurons in the caudal ventrolateral medulla of the rabbit: relationship to the area containing A1 noradrenergic cells. *Brain Res.* 1982 Dec 16;253(1-2):161-71.
99. Cravo SL, Morrison SF, Reis DJ. Differentiation of two cardiovascular regions within caudal ventrolateral medulla. *Am J Physiol.* 1991 Oct;261(4 Pt 2):R985-94.
100. Willette RN, Punnen-Grandy S, Krieger AJ, Sapru HN. Differential regulation of regional vascular resistance by the rostral and caudal ventrolateral medulla in the rat. *J Auton Nerv Syst.* 1987 Feb;18(2):143-51.
101. Lightman SL, Todd K, Everitt BJ. Ascending noradrenergic projections from the brainstem: evidence for a major role in the regulation of blood pressure and vasopressin secretion. *Exp Brain Res.* 1984;55(1):145-51.
102. Jean A. The nucleus tractus solitarius: neuroanatomic, neurochemical and functional aspects. *Arch Int Physiol Biochim Biophys.* 1991 Sep;99(5):A3-52.
103. Baker PC, Bernat JL. The neuroanatomy of vomiting in man: association of projectile vomiting with a solitary metastasis in the lateral tegmentum of the pons and the middle cerebellar peduncle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985 Nov;48(11):1165-8.
104. Hopkins DA, Bieger D, deVente J, Steinbusch WM. Vagal efferent projections: viscerotopy, neurochemistry and effects of vagotomy. *Prog Brain Res.* 1996;107:79-96.
105. Taylor EW, Jordan D, Coote JH. Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol Rev.* 1999 Jul;79(3):855-916. Review.
106. Wang J, Imaten M, Neff RA, Venkatesan P, Evans C, Loewy AD, Mettenleiter TC, Mendelowitz D. Synaptic and neurotransmitter activation of cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Jun;940:237-46. Review.
107. Fox EA, Powley TL. Morphology of identified preganglionic neurons in the dorsal motor nucleus of the vagus. *J Comp Neurol.* 1992 Aug 1;322(1):79-98.
108. Ford TW, McWilliam PN. The effects of electrical stimulation of myelinated and non-myelinated vagal fibres on heart rate in the rabbit. *J Physiol.* 1986 Nov;380:341-7.

109. Ford TW, Bennett JA, Kidd C, McWilliam PN. Neurones in the dorsal motor vagal nucleus of the cat with non-myelinated axons projecting to the heart and lungs. *Exp Physiol*. 1990 Jul;75(4):459-73.
110. Hsieh JH, Chang YC, Chung JL, Hsiao MC, Chen SC, Yen CT, Chai CY. The relationship between FTL and NA, DMV or CVLM in central cardiovascular control. *Chin J Physiol*. 2001 Dec 31;44(4):169-79.
111. Miller VM, Kenny RA, Oakley AE, Hall R, Kalaria RN, Allan LM. Dorsal motor nucleus of vagus protein aggregates in Lewy body disease with autonomic dysfunction. *Brain Res*. 2009 Aug 25;1286:165-73.
112. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci*. 2003;26:239-66.
113. Nattie E, Li A. Central chemoreception 2005: a brief review. *Auton Neurosci*. 2006 Jun 30;126-127:332-8. Review.
114. Feldman JL, Del Negro CA. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Mar;7(3):232-42. Review.
115. Smith JC, Abdala AP, Borgmann A, Rybak IA, Paton JF. Brainstem respiratory networks: building blocks and microcircuits. *Trends Neurosci*. 2013 Mar;36(3):152-62.
116. Dawid-Milner MS, Lara JP, González-Barón S, Spyer KM. Respiratory effects of stimulation of cell bodies of the A5 region in the anaesthetised rat. *Pflugers Arch*. 2001 Jan;441(4):434-43.
117. Shibao C, Grijalva CG, Raj SR, Biaggioni I, Griffin MR. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med*. 2007 Nov;120(11):975-80.
118. Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, Wilde AA, Benditt DG, van Dijk JG. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain*. 2009 Oct;132(Pt 10):2630-42.
119. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 2008 Mar;18 Suppl 1:8-13.
120. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelmsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz I, Schondorff R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011 Apr;21(2):69-72.
121. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, Benarroch EE, Shen WK, Schondorf R, Suarez GA, Rummans TA. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology*. 1995 Apr;45(4 Suppl 5):S19-25. Review.
122. Singer W, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Brands CK, Fischer PR, Low PA. Postural tachycardia in children and adolescents: what is abnormal? *J Pediatr*. 2012 Feb;160(2):222-6.

123. Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, Lennon VA, Shen WK, Low PA. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 2007 Mar;82(3):308-13.
124. Benarroch EE. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin Proc.* 2012 Dec;87(12):1214-25.
125. Baguley IJ. Autonomic complications following central nervous system injury. *Semin Neurol.* 2008 Nov;28(5):716-25.
126. Cheshire WP, Freeman R. Disorders of sweating. *Semin Neurol.* 2003 Dec;23(4):399-406. Review.
127. Mathias CJ. Orthostatic hypotension: causes, mechanisms, and influencing factors. *Neurology.* 1995 Apr;45(4 Suppl 5):S6-11. Review.
128. Novak P. Quantitative autonomic testing. *J Vis Exp.* 2011 Jul 19;(53).
129. Weimer LH. Autonomic testing: common techniques and clinical applications. *Neurologist.* 2010 Jul;16(4):215-22
130. Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neurol.* 2013 Jan;9(1):1-8.
131. Mathias J; Bannister R. Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. Fifth Edition . In: Christopher J. Mathias and Sir Roger Bannister, editors. 2013.
132. Low PA. Autonomic nervous system function. *J. Clin. Neurophysiol.*1993; 10, 14–27.
133. Hoffman HJ. Brainstem gliomas. *Clin Neurosurg.* 1997;44:549-58. Review.
134. Matson D. Tumors of the posterior fossa. In: Thomas C (ed) *Neurosurgery of infancy and childhood.* Thomas, Springfield.1969; 469–477.
135. Pool JL. Gliomas in the region of the brain stem. *J Neurosurg.* 1968 Aug;29(2):164-7
136. Epstein F, McCleary EL. Intrinsic brain-stem tumors of childhood: surgical indications. *J Neurosurg.* 1986 Jan;64(1):11-5.
137. Stroink AR, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Davidson G. Transependymal benign dorsally exophytic brain stem gliomas in childhood: diagnosis and treatment recommendations. *Neurosurgery.* 1987;20:439–444
138. Barkovich AJ, Krischer J, Kun LE, Packer R, Zimmermann RA, Freeman CR, Wara WM, Albright L, Allen JC, Hoffman HJ. Brain stem gliomas: a classification system based on magnetic resonance imaging. *Pediatr Neurosurg.* 1990;16:73–83.
139. Fischbein NJ, Prados MD, Wara W, Russo C, Edwards MS, Barkovich AJ. Radiologic classification of brain stem tumors: correlation of magnetic resonance imaging appearance with clinical outcome. *Pediatr Neurosurg.* 1996;24:9–23
140. Choux M, Lena G, Do L. Brainstem tumors. In: Choux M, Di Rocco C, Hockley A (eds) *Pediatric neurosurgery.* Churchill Livingstone, New York. 2000;471–491.

141. Pollack IF, Hoffman HJ, Humphreys RP, Becker L. The long-term outcome after surgical treatment of dorsally exophytic brain-stem gliomas. *J Neurosurg.* 1993;78:859–863.
142. Jallo G, Kothbauer K, Epstein F. Surgical management of cervi- comedullary and dorsally exophytic brain stem tumors. *Oper Tech.* 2000; *Neurosurg* 3:131–136.
143. Mehta VS., Chandra PS, Singh PK, Garg A, Rath GK. Surgical considerations for 'intrinsic' brainstem gliomas: proposal of a modification in classification. *Neurol India.* 2009 May-Jun;57(3):274-81
144. Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T, Alberti O, Siegel AM, Sure U. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev.* 2002 Mar;25(1-2):1-53; discussion 54-5. Review.
145. Giliberto G, Lanzino DJ, Diehn FE, Factor D, Flemming KD, Lanzino G. Brainstem cavernous malformations: anatomical, clinical, and surgical considerations. *Neurosurg Focus.* 2010 Sep;29(3):E9.
146. Samii M, Eghbal R, Carvalho GA, Matthies C. Surgical management of brainstem cavernomas. *J Neurosurg.* 2001 Nov;95(5):825-32.
147. Schwartz C, Grillhösl A, Schichor C, Suchorska B, Romagna A, Tonn JC, Zausinger S. Symptomatic cavernous malformations of the brainstem: functional outcome after microsurgical resection. *J Neurol.* 2013 Nov;260(11):2815-22.
148. Ziyal IM, Sekhar LN, Salas E, Sen C. Surgical management of cavernous malformations of the brain stem. *Br J Neurosurg.* 1999 Aug;13(4):366-75.
149. Liu HB, Wang Y, Yang S, Gong FL, Xu YY, Wang W. Gamma knife radiosurgery for brainstem cavernous malformations. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016 Dec;151:55-60.
150. Pan CC, Chen X, Xu C, Wu WH, Zhang P, Wang Y, Wu T, Tang J, Xiao XR, Wu Z, Zhang JT, Zhang LW. Brainstem gangliogliomas: prognostic factors, surgical indications and functional outcomes. *J Neurooncol.* 2016 Jul;128(3):445-53
151. Moussa WM, Naggar A. Posterior fossa meningioma (surgical experiences). *Alexandria Journal of Medicine* (2013) 49, 35–42
152. Samii M, Tatagiba M. Experience with 36 surgical cases of petroclival meningiomas. *Acta Neurochir (Wien).* 1992;118(1-2):27-32.
153. Roberti F, Sekhar LN, Kalavakonda C, Wright DC. Posterior fossa meningiomas: surgical experience in 161 cases. *Surg Neurol.* 2001 Jul;56(1):8-20; discussion 20-1.
154. Al-Mefty O, Fox JL, Smith RR. Petrosal approach for petroclival meningiomas. *Neurosurgery.* 1988 Mar;22(3):510-7.
155. Voss NF, Vrionis FD, Heilman CB, Robertson JH. Meningiomas of the cerebellopontine angle. *Surg Neurol.* 2000 May;53(5):439-46; discussion 446-7.
156. Rosenberg SI. Natural history of acoustic neuromas. *Laryngoscope.* 2000 Apr;110(4):497-508.

157. Patibandla MR, Yerramneni VK, Mudumba VS, Manisha N, Addagada GC. Brainstem epidermoid cyst: An update. *Asian J Neurosurg.* 2016 Jul-Sep;11(3):194-200.
158. Brandão LA, Young Poussaint T. Posterior Fossa Tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017 Feb;27(1):1-37.
159. Boyd MC, Steinbok P. Choroid plexus tumors: problems in diagnosis and management. *J Neurosurg.* 1987 Jun;66(6):800-5.
160. Youmans J R, (ed.). *Neurological surgery.* 2nd ed., W.B. Saunders, Philadelphia, 1982.
161. Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Bruno L, Rosenstock J. Computed tomography of cerebellar astrocytoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1978 May;130(5):929-33.
162. Yip CM, Tseng HH, Hsu SS, Liao WC, Chen JY, Chen CH, Chang CY. Dyspnea and choking as presenting symptoms in primary medulla oblongata germinoma. *Surg Neurol Int.* 2014 Jun 19;5(Suppl 4):S170-4.
163. Heidel KM, Benarroch EE, Gené R, Klein F, Meli F, Saadia D, Nogués MA. Cardiovascular and respiratory consequences of bilateral involvement of the medullary intermediate reticular formation in syringobulbia. *Clin Auton Res.* 2002 Dec;12(6):450-6.
164. Straus D, Foster K, Zimmerman F, Frim D. Chiari drop attacks: surgical decompression and the role of tilt table testing. *Pediatr Neurosurg.* 2009;45(5):384-9.
165. Cirignotta F, Coccagna G, Zucconi M, Gerardi R, Lugaresi A, Cortelli P, Tralli G, Lugaresi E. Sleep apneas, convulsive syncopes and autonomic impairment in type I Arnold-Chiari malformation. *Eur Neurol.* 1991;31(1):36-40.
166. Bricolo A, Turazzi S: Surgery for gliomas and other mass lesions of the brainstem. In: Symon L, et al. (ed): *Advances and Technical Standards in Neurosurgery.* Wien: Springer-Verlag. 1995; 22:261-341.
167. Royo A, Utrilla C, Carceller F. Surgical management of brainstem-expanding lesions: the role of neuroimaging. *Semin Ultrasound CT MR.* 2013 Apr;34(2):153-73.
168. Brown AP, Thompson BG, Spetzler RF: The two-point method: Evaluating brain stem lesions. *BNI Q.* 1995;12:20-24, X.
169. Yagmurlu K, Rhoton AL Jr, Tanriover N, Bennett JA. Three-dimensional microsurgical anatomy and the safe entry zones of the brainstem. *Neurosurgery.* 2014 Dec;10 Suppl 4:602-19; discussion 619-20.
170. Huang CC, Sandroni P, Sletten DM, Weigand SD, Low PA. Effect of age on adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in normal subjects. *Muscle Nerve.* 2007 Nov;36(5):637-42.
171. Oakes PC, Fisahn C, Iwanaga J, DiLorenzo D, Oskouian RJ, Tubbs RS. A history of the autonomic nervous system: part I: from Galen to Bichat. *Childs Nerv Syst.* 2016 Dec;32(12):2303-2308.

172. Gebber G. Brainstem mechanisms involved in cardio-vascular regulation, in Randall WC, ed. Nervous control of cardiovascular function. Oxford: Oxford Univ. Press, 1984:346 – 68.
173. Alexander RS. Tonic and reflex functions of medullary sympathetic cardiovascular centers. *J Neurophysiol* 1946;9:205–17.
174. Monge Argilés JA, Palacios Ortega F, Vila Sobrino JA, Bautista Prados J, Pérez Vicente JA, Morales Ortiz A, Palao Sánchez A. Brainstem lesions decrease heart rate variability. *Neurologia*. 2000 Apr;15(4):158-63.
175. López Pisón J, Monge Galindo L, García Jiménez MC, Muñoz Albillos M, Rodríguez-Vigil C, Pérez Delgado R. Paroxysmal autonomic dysfunction of neonatal onset and medulloblastoma. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Sep;75(3):222-4.
176. Hsu CY, Hogan EL, Wingfield W, Webb JG, Perot PL Jr, Privitera PJ, Talbert OR. Orthostatic hypotension with brainstem tumors. *Neurology*1984;34:1137-43.
177. Barbizet J, Degos JD, Poirier J, Marsault C, Meyrignac C. [Dysautonomia and behavioural disorders from periventricular metastasis (author's transl)]. *Rev Neurol (Paris)*. 1981;137(5):319-31.
178. Schacherer C, Freitag D, Ebener B, Holzmann T, Geiger K, Zeiher A. Anaplastic astrocytomas of the medulla oblongata. A rare differential diagnosis in orthostatic hypotension. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001 Jan 19;126(3):42-6.
179. Martín-Gallego A, González-García L, Carrasco-Brenes A, Segura-Fernández-Nogueras M, Delgado-Babiano A, Ros-Sanjuán A, Romero-Moreno L, Domínguez-Páez M, Dawid-Milner MS, Arráez-Sánchez MA. Brainstem and Autonomic Nervous System Dysfunction: A Neurosurgical Point of View. *Acta Neurochir Suppl*. 2017;124:221-229.
180. Kan P, Couldwell WT. Posterior fossa brain tumors and arterial hypertension. *Neurosurg Rev*. 2006 Oct;29(4):265-9; discussion 269. Epub 2006 Aug 19. Review.
181. Wagner HN Jr. Orthostatic hypotension. *Bull Johns Hopkins Hops* 1959;105:322-59.
182. Thomas JE, Schirger A, Love JG, Hoffman DL. Orthostatic hypotension as the presenting sign in craniopharyngioma. *Neurology*. 1961 May;11:418-23.
183. Cushing H. *Am. J. Med. Sci.* 1902, 124-375.
184. Baker GS. Physiologic abnormalities encountered after removal of brain tumors from the floor of the fourth ventricle. *J Neurosurg*. 1965 Sep;23(3):338-43.
185. Hoff JT, Reis DJ. Localization of regions mediating the Cushing response in CNS of cat. *Arch Neurol*. 1970 Sep;23(3):228-40.
186. Reis DJ, Doba N. Hypertension as a localizing sign of mass lesions of brainstem. *N Engl J Med*. 1972 Dec 28;287(26):1355-6.
187. Cameron SJ, Doig A. Cerebellar tumours presenting with clinical features of pheochromocytoma. *Lancet*. 1970 Mar 7;1(7645):492-4.

188. O'Malley W, O'Doherty D, Auth T. Orthostatic hypotension as a manifestation of posterior fossa tumor. *Diseases of the nervous system*. 1970, 31 (12): 846-50.
189. Evans CH, Westfall V, Atuk NO. Astrocytoma mimicking the features of pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1972; 286:1397-1399.
190. Riedel G, Frewin DB, Gladstone L, Downey J A. Orthostatic hypotension following surgery on brain-stem neoplasms: report of two cases. *Arch Phys Med Rehabil*. 1974;55:471-3.
191. Mackay A, Hutcheon AW, Macleod TI, Davies DL. Cerebellar haemangioblastoma presenting as malignant phase hypertension. *Br J Clin Pract*. 1978 Mar;32(3):83-5.
192. Gabriel R, Harrison BD. Meningioma mimicking features of a pheochromocytoma. *Br Med J*. 1974 May 11;2(5914):312.
193. Emanuele MA, Dorsch ThR, ScarffTB, Lawrence AM. Basilar artery aneurysm simulating pheochromocytoma. *Neurology(NY)*. 1981;31:1560-1.
194. Telerman-Toppet N, Vanderhaeghen JJ, Warszawski M. Orthostatic hypotension with lower brain stem glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982 Dec;45(12):1147-50.
195. Sanford RA, Smith RA. Hemangioblastoma of the cervicomedullary junction. Report of three cases. *J Neurosurg*. 1986 Feb;64(2):317-21
196. Ruchoux MM, Gray F, Gherardi R, Schaeffer A, Comoy J, Poirier J. Orthostatic hypotension from a cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease). Case report. *J Neurosurg*. 1986 Aug;65(2):245-8.
197. Yagil Y, Futterweit W, Krakoff LR, Rubin H, Weinrauch H (1989) Cerebellar tumor causing hypertensive crisis and simulating pheochromocytoma and Cushing's syndrome. *Mt Sinai J Med* 56:56-58.
198. Dickinson LD, Papadopoulos SM, Hoff JT. Neurogenic hypertension related to basilar impression. Case report. *J Neurosurg*. 1993 Dec;79(6):924-8.
199. Finestone HM, Teasell RW. Autonomic dysreflexia after brainstem tumor resection. A case report. *Am J Phys Med Rehabil*. 1993 Dec;72(6):395-7.
200. Hedderwick SA, Bishop AE, Strong AJ, Ritter JM. Surgical cure of hypertension in a patient with brainstem capillary haemangioblastoma containing neuropeptide Y. *Postgrad Med J*. 1995 Jun;71(836):371-2.
201. Wolfe GI, Raps EC, Galetta SL, Siderowf AD, Brown MJ, Bird SJ. Systemic non-Hodgkin's lymphoma manifesting as neurogenic respiratory failure. *Neurology*. 1995 Mar;45(3 Pt 1):589-90.
202. Yamashita A, Hirayama M, Koike Y, Nukata M, Hashizume M, Takahashi A. Orthostatic hypotension caused by a localised dorsal medullary tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Jul;61(1):118-9.
203. Goh KY, Conway EJ, DaRosso RC, Muszynski CA, Epstein FJ. Sympathetic storms in a child with a midbrain glioma: a variant of diencephalic seizures. *Pediatr Neurol*. 1999 Oct;21(4):742-4. Review.

204. Corne S, Webster K, McGinn G, Walter S, Younes M. Medullary metastasis causing impairment of respiratory pressure output with intact respiratory rhythm. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Jan;159(1):315-20.
205. Sharma RR, Pawar SJ, Dev E, Chackochan EK, Suri N. Vagal schwannoma of the cerebello-medullary cistern presenting with hoarseness and intractable tinnitus: a rare case of intra-operative bradycardia and cardiac asystole. *J Clin Neurosci.* 2001 Nov;8(6):577-80.
206. Kong Y, Heyman A, Entman ML, McIntosh HD. Glossopharyngeal neuralgia associated with bradycardia, syncope, and seizures. *Circulation.* 1964 Jul;30:109-13.
207. Nagashima C, Sakaguchi A, Kamisasa A, Kawanuma S. Cardiovascular complications on upper vagal rootlet section for glossopharyngeal neuralgia; case report. *J Neurosurg.* 1976 Feb;44(2):248-53.
208. Svien HJ, Hill NC, Daly DD. Partial glossopharyngeal neuralgia associated with syncope. *J Neurosurg.* 1957 Jul;14(4):452-7.
209. Acosta C, Clark K. Glossopharyngeal neuralgia associated with cardiac arrest. Case report. *J Neurosurg.* 1970 Jun;32(6):706-7.
210. Kamel MH, Mansour NH, Mascott C, Aquilina K, Young S. Compression of the rostral ventrolateral medulla by a vagal schwannoma of the cerebellomedullary cistern presenting with refractory neurogenic hypertension: case report. *Neurosurgery.* 2006 Jun;58(6):E1212; discussion E1212.
211. Wörner BA, Rahim T, Lange M, Fink U, Oeckler R. Long-lasting improvement of arterial hypertension after surgical treatment of a foramen magnum meningioma: case report. *Surg Neurol.* 2002 Sep-Oct;58(3-4):189-92; discussion 193.
212. Jabary NS, Sarabia R, Sanchez T, Gordillo R. Midodrine treatment in the management of severe orthostatic hypotension after hemangioblastoma surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2007 Mar;149(3):303-5; discussion 305-6.
213. Idiaquez J, Araya P., Benarroch E. Orthostatic hypotension associated with dorsal medullary cavernous angioma. *Acta Neurol Scand.* 2009; 119: 45–48.
214. Ideguchi M, Kajiwara K, Yoshikawa K, Kato S, Ishihara H, Fujii M, Fujisawa H, Suzuki M. Continuous hypertension and tachycardia after resection of a hemangioblastoma behind the dorsal medulla oblongata: relationship to sympathetic overactivity at the neurogenic vasomotor center. *J Neurosurg.* 2010 Aug;113(2):369-73.
215. Rhodes RH, Wightman HR. Nucleus of the tractus solitarius metastasis: relationship to respiratory arrest?. *Can J Neurol Sci.* 2000 Nov;27(4):328-32.
216. Delaney P, Martinez J. Solitary metastasis to the medulla oblongata. *South Med J.* 1983 Oct;76(10):1324-5.
217. Derrey S, Maltête D, Ahtoy P, Fregey P, Proust F. Severe orthostatic hypotension and intramedullary tumor: a case report and review of the literature. *Neurochirurgie.* 2009 Dec;55(6):589-94.

218. Jannetta PJ, Gendell HM. Clinical observations on etiology of essential hypertension. *Surg Forum*. 1979;30:431-2.
219. Segal R, Gendell HM, Canfield D, Dujovny M, Jannetta PJ. Cardiovascular response to pulsatile pressure applied to ventrolateral medulla. *Surg Forum*. 1979;30:433-5.
220. Segal R, Jannetta PJ, Wolfson SK Jr, Dujovny M, Cook EE. Implanted pulsatile balloon device for simulation of neurovascular compression syndromes in animals. *J Neurosurg*. 1982 Nov;57(5):646-50.
221. Morimoto S, Sasaki S, Miki S, Kawa T, Nakamura K, Ichida T, Itoh H, Nakata T, Takeda K, Nakagawa M, Yamada H. Pressor response to compression of the ventrolateral medulla mediated by glutamate receptors. *Hypertension*. 1999 May;33(5):1207-13.
222. Naraghi R, Gaab MR, Walter GF, Kleineberg B. Arterial hypertension and neurovascular compression at the ventrolateral medulla. A comparative microanatomical and pathological study. *J Neurosurg*. 1992 Jul;77(1):103-12.
223. Morimoto S, Sasaki S, Miki S, Kawa T, Itoh H, Nakata T, Takeda K, Nakagawa M, Kizu O, Furuya S, Naruse S, Maeda T. Neurovascular compression of the rostral ventrolateral medulla related to essential hypertension. *Hypertension*. 1997 Jul;30(1 Pt 1):77-82.
224. Sindou M, Mahmoudi M, Brînzeu A. Hypertension of neurogenic origin: effect of microvascular decompression of the CN IX-X root entry/exit zone and ventrolateral medulla on blood pressure in a prospective series of 48 patients with hemifacial spasm associated with essential hypertension. *J Neurosurg*. 2015 Dec;123(6):1405-13.
225. Thorén P. Role of cardiac vagal C-fibers in cardiovascular control. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1979;86:1-94.
226. Naraghi R, Geiger H, Crnac J, Huk W, Fahlbusch R, Engels G, Luft FC. Posterior fossa neurovascular anomalies in essential hypertension. *Lancet*. 1994 Nov 26;344(8935):1466-70.
227. Kleineberg B, Becker H, Gaab MR, Naraghi R. Essential hypertension associated with neurovascular compression: angiographic findings. *Neurosurgery*. 1992 Jun;30(6):834-41.
228. Watters MR, Burton BS, Turner GE, Cannard KR. MR screening for brain stem compression in hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996 Feb;17(2):217-21.
229. Colón GP, Quint DJ, Dickinson LD, Brunberg JA, Jamerson KA, Hoff JT, Ross DA. Magnetic resonance evaluation of ventrolateral medullary compression in essential hypertension. *J Neurosurg*. 1998 Feb;88(2):226-31.
230. Levy EI, Scarrow AM, Jannetta PJ. Microvascular decompression in the treatment of hypertension: review and update. *Surg Neurol*. 2001 Jan;55(1):2-10; discussion 10-1.
231. Pickering TG. Neurovascular compression of the medulla: can it cause neurogenic hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 Jan;9(1):63-6.

232. Jannetta PJ, Segal R, Wolfson SK Jr, Dujovny M, Semba A, Cook EE. Neurogenic hypertension: etiology and surgical treatment. II. Observations in an experimental nonhuman primate model. *Ann Surg.* 1985 Aug;202(2):253-61.
233. Levy EI, Clyde B, McLaughlin MR, Jannetta PJ. Microvascular decompression of the left lateral medulla oblongata for severe refractory neurogenic hypertension. *Neurosurgery.* 1998 Jul;43(1):1-6; discussion 6-9.
234. Sasaki S, Tanda S, Hatta T, Morimoto S, Takeda K, Kizu O, Tamaki S, Saito M, Tamura Y, Kondo A. Neurovascular decompression of the rostral ventrolateral medulla decreases blood pressure and sympathetic nerve activity in patients with refractory hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011 Nov;13(11):818-20.
235. Geiger H, Naraghi R, Schobel HP, Frank H, Sterzel RB, Fahlbusch R. Decrease of blood pressure by ventrolateral medullary decompression in essential hypertension. *Lancet.* 1998 Aug 8;352(9126):446-9.
236. Frank H, Schobel HP, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch R, Naraghi R. Long-term results after microvascular decompression in essential hypertension. *Stroke.* 2001 Dec 1;32(12):2950-5.
237. Barley J, Ellis C. Microvascular decompression: a surgical option for refractory hypertension of neurogenic etiology. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013 May;11(5):629-34.
238. Kaplan NM. Microvascular decompression: hype or hoax? Editorial comment. *Stroke.* 2001;32:2955–2956.
239. Zaidi HA, Awad AW, Chowdhry SA, Fusco D, Nakaji P, Spetzler RF. Microvascular decompression for hemifacial spasm secondary to vertebrobasilar dolichoectasia: surgical strategies, technical nuances and clinical outcomes. *J Clin Neurosci.* 2015. 22(1):62–68.
240. Nakahara Y, Kawashima M, Matsushima T, Kouguchi M, Takase Y, Nanri Y, Yakusiji Y. Microvascular decompression surgery for vertebral artery compression of the medulla oblongata: 3 cases with respiratory failure and/or dysphagia. *World Neurosurg.* 2014 Sep-Oct;82(3-4):535.e11-6.
241. Kim P, Ishijima B, Takahashi H, Shimizu H, Yokouchi M: Hemiparesis caused by vertebral artery compression of the medulla oblongata. *J Neurosurg* 62:425-429, 1985.
242. Maruyama K, Tanaka M, Ikeda S, Tada T, Yanagisawa N: A case report of quadriplegia due to compression of the medulla oblongata by the elongated left vertebral artery. *Rin- sho Shinkeigaku.* 1989; 29:108-111.
243. Meyer MA, David CE, Chahin NS: Palatal myoclonus secondary to vertebral artery compression of the inferior olive. *J Neuroimaging.* 2001; 10:221-223.
244. Hoffman RM, Stiller RA: Resolution of obstructive sleep apnea after microvascular brainstem decompression. *Chest.* 1995; 107:570-572.
245. Jannetta PJ, Hollihan L. Type 2 diabetes mellitus, etiology and possible treatment: preliminary report. *Surg Neurol.* 2004 May;61(5):422-6; discussion 426-8.

246. Koyama S, Maeda T, Komine A: Medulla and upper cervical cord compression by bilateral vertebral artery presented with myelopathy and drop attack: case report. *No To Shinkei*. 2002; 54:435-439.
247. Salvi F, Mascacchi M, Bortolotti C, Meletti S, Plasmati R, Rubboli G, Stecchi S, Villari N, Calbucci F, Tassinari CA: Hypertension, hyper- ekplexia, and pyramidal paresis due to vascular compression of the medulla. *Neurology*. 2000; 55: 1381-1384.
248. Gambardella A, Valentino P, Annesi G, Oliveri RL, Bono F, Mazzei RL, Conforti FL, Aguglia U, Zappia M, Pardatscher K, Quattrone A. Hyperekplexia in a patient with a brainstem vascular anomaly. *Acta Neurol Scand*. 1999 Apr;99(4):255-9.
249. Phillips AM, Jardine DL, Parkin PJ, Hughes T, Ikram H. Brain stem stroke causing baroreflex failure and paroxysmal hypertension. *Stroke*. 2000 Aug;31(8):1997-2001.
250. Brozman B, Romano JG, Tusa RJ, Forteza AM. Postural vertigo and impaired vasoreflexes caused by a posterior inferior cerebellar artery infarct. *Neurology*. 2002 Nov 12;59(9):1469-70.
251. Altavilla R, Landi D, Altamura C, Bussone G, Maggio P, Corbetto M, Scrascia F, Vernieri F. Dorsolateral medullary ischemic infarction causing autonomic dysfunction and headache: a case report. *J Headache Pain*. 2012 Jun;13(4):327-30.
252. Haponik EF, Smith PL, Kaplan J, Bleecker ER. Flow-volume curves and sleep-disordered breathing: therapeutic implications. *Thorax*. 1983 Aug;38(8):609-15.
253. Nogués MA, Gené R, Encabo H. Risk of sudden death during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Jul;55(7):585-9.
254. Weig SG, Buckthal PE, Choi SK, Zelle RT. Recurrent syncope as the presenting symptom of Arnold-Chiari malformation. *Neurology*. 1991 Oct;41(10):1673-4.
255. Ely EW, McCall WV, Haponik EF. Multifactorial obstructive sleep apnea in a patient with Chiari malformation. *J Neurol Sci*. 1994 Nov;126(2):232-6.
256. Omer S, al-Kawi MZ, Bohlega S, Bouchama A, Mclean D. Respiratory arrest: a complication of Arnold-Chiari malformation in adults. *Eur Neurol*. 1996;36(1):36-8.
257. Ireland PD, Mickelsen D, Rodenhouse TG, Bakos RS, Goldstein B. Evaluation of the autonomic cardiovascular response in Arnold-Chiari deformities and cough syncope syndrome. *Arch Neurol*. 1996 Jun;53(6):526-31.
258. Morrell MJ, Heywood P, Moosavi SH, Guz A, Stevens J. Unilateral focal lesions in the rostralateral medulla influence chemosensitivity and breathing measured during wakefulness, sleep, and exercise. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999; 67, 637-645.
259. Martín-Gallego A, Andrade-Andrade I, Dawid-Milner MS, Domínguez-Páez M, Romero-Moreno L, González-García L, Carrasco-Brenes A, Segura-Fernández-Nogueras M, Ros-López B, Arráez-Sánchez MA. Autonomic dysfunction elicited by a medulla oblongata injury after fourth ventricle tumor surgery in a pediatric patient. *Auton Neurosci*. 2016 Jan;194:52-7.

260. Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D. Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. *Circulation* 105 (21), 2518–2523.
261. Heusser K, Tank J, Luft FC, Jordan J. Baroreflex failure. *Hypertension*. 2005; 45 (5), 834–839.
262. Doba, N., Reis, D.J., 1973. Acute fulminating neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in the rat. *Circ. Res.* 32, 584–593.
263. Nathan MA, Reis DJ. Chronic labile hypertension produced by lesions of the nucleus tractus solitarii in the cat. *Circ. Res.* 1977; 40, 72–81.
264. Schmitt H, Laubie M. Destruction of the nucleus tractus solitarii in dogs: acute effects on blood pressure and haemodynamics, chronic effects on blood pressure: importance of the nucleus for the effects of drugs. In: Meyer, P., Schmitt, H. (Eds.), *Nervous System and Hypertension*. Willey-Flammarion, New York. 1979;173–201.
265. Dhruva A, Bhatnagar T, Sapru HN. Cardiovascular responses to micro-injections of glutamate into the nucleus tractus solitarii of unanesthetized supracollicular decerebrate rats. *Brain Res.* 1998;801, 88–100.
266. da Silva LG, Dias AC, Furlan E, Colombari E. Nitric oxide modulates the cardiovascular effects elicited by acetylcholine in the NTS of awake rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2008; 295 (6), R1774–R1781.
267. Furuya WI, Bassi M, Menani JV, Colombari E, Zoccal DB, Colombari DS. Differential modulation of sympathetic and respiratory activities by cholinergic mechanisms in the nucleus of the solitary tract in rats. *Exp. Physiol.* 2014 ; 99 (5), 743–758.
268. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003;2 (2), 107–116.
269. Khurana RK. Cholinergic dysfunction in Shy-Drager syndrome: effect of the parasympathomimetic agent, bethanechol. *Clin Auton Res.* 1994 Apr;4(1-2):5-13.
270. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006;7, 335–346.
271. Guyenet PG, Filtz TM, Donaldson SR. Role of excitatory amino acids in rat vagal and sympathetic baroreflexes. *Brain Res.* 1987 Mar 31;407(2):272-84.
272. Thaisetthawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, Sandroni P, Ferman TJ, Petersen R, Low PA. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2004 May 25;62(10):1804-9.
273. Benarroch EE, Schmeichel AM, Sandroni P, Low PA, Parisi JE. Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body disease. *Neurology.* 2006 Feb 14;66(3):378-83.
274. Palma JA, Benarroch EE. Neural control of the heart: recent concepts and clinical correlations. *Neurology.* 2014 Jul 15;83(3):261-71.

275. Hubbard JW, Buchholz RA, Keeton TK, Nathan MA. Parabrachial lesions increase plasma norepinephrine concentration, plasma renin activity and enhance baroreflex sensitivity in the conscious rat. *Brain Res.* 1987 Sep 22;421(1-2):226-34.
276. Saleh TM, Bauce LG, Pittman QJ. Glutamate release in parabrachial nucleus and baroreflex alterations after vagal afferent activation. *Am J Physiol.* 1997 May;272(5 Pt 2):R1631-40.
277. Blair ML, Mickelsen D. Activation of lateral parabrachial nucleus neurons restores blood pressure and sympathetic vasomotor drive after hypotensive hemorrhage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006 Sep;291(3):R742-50.
278. Song G, Xu H, Wang H, Macdonald SM, Poon CS. Hypoxia-excited neurons in NTS send axonal projections to Kölliker-Fuse/parabrachial complex in dorsolateral pons. *Neuroscience.* 2011 Feb 23;175:145-53.
279. Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE. Parabrachial nucleus involvement in multiple system atrophy. *Auton Neurosci.* 2013 Oct;177(2):170-4.



ABREVIATURAS

9. ABREVIATURAS

- Ach: Acetilcolina
- Amb: Ambiguo
- APC: Ángulo ponto-cerebeloso
- CAN: Central Autonomic Network (Red autonómica central)
- CASS: *Composite Autonomic Severity Score*
- CC: Centímetros cúbicos
- CI: Contracción isométrica
- CIMES: Centro de investigaciones médico-sanitarias.
- DE: Desviación estándar
- DM: Diabetes mellitus
- ECG: Electrocardiograma
- FAC: Fallo autonómico general
- FC: Frecuencia cardíaca
- FRCV: Factores de riesgo cardiovascular
- HO: Hipotensión ortostática
- HTA: Hipertensión arterial
- LPM: Latidos por minuto
- MCVL: Médula caudal ventro-lateral
- min: Minutos
- mmhg: Milímetros de mercurio
- MRVL: Médula rostral ventro-lateral
- MSA: Atrofia multisistémica
- MV: Maniobra de Valsalva
- MVL: Médula ventro-lateral
- n: Número de pacientes
- NA: Noradrenalina
- NMDV: Núcleo motor dorsal del vago
- NS: No significativo
- NTS: Núcleo del tracto solitario
- OA: Ortostatismo activo
- PA: Presión arterial

- PAS: Presión arterial sistólica
- PAD: Presión arterial diastólica
- PAM: Presión arterial media
- Pb: Parabraquial
- PCO₂-PO₂: Presión de dióxido de carbono- presión de oxígeno
- POTs: Postural Orthostatic Tachyardia Syndrome (Síndrome de taquicardia postural ortostática).
- PP: Presión de pulso
- RMN: Resonancia magnética nuclear
- SB: Sensibilidad barorreceptora
- SbA: Sensibilidad barorreceptora arterial
- SbV: Sensibilidad barorreceptora venosa
- SbG: Sensibilidad barorreceptora global
- seg: Segundos
- SGP: Sustancia gris periacueductal
- SNA: Sistema nervioso autónomo
- SNC: Sistema nervioso central
- SNE: Sistema nervioso entérico
- TE: Tronco del encéfalo
- TR: Tiempo de recuperación
- VR: Valsalva ratio

10. ANEXO

10.1 Publicaciones relacionadas con la Tesis Doctoral

1) Martín-Gallego A, Andrade-Andrade I, Dawid-Milner MS, Domínguez-Páez M, Romero-Moreno L, González-García L, Carrasco-Brenes A, Segura-Fernández-Nogueras M, Ros-López B, Arráez-Sánchez MA. **Autonomic dysfunction elicited by a medulla oblongata injury after fourth ventricle tumor surgery in a pediatric patient.** *Auton Neurosci.* 2016 Jan;194:52-7. doi: 10.1016/j.autneu.2015.12.002. Epub 2015 Dec 4.

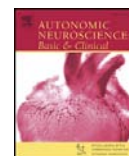
□

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 194 (2016) 52–57



Contents lists available at ScienceDirect

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autneu

Short communication

Autonomic dysfunction elicited by a medulla oblongata injury after fourth ventricle tumor surgery in a pediatric patient



A. Martín-Gallego ^{a,*}, I. Andrade-Andrade ^b, M.S. Dawid-Milner ^b, M. Domínguez-Páez ^a, L. Romero-Moreno ^a, L. González-García ^a, A. Carrasco-Brenes ^a, M. Segura-Fernández-Nogueras ^a, B. Ros-López ^a, M.A. Arráez-Sánchez ^a

^a Department of Neurosurgery, Regional University Hospital of Málaga, Málaga, Spain

^b Department of Autonomic Nervous System, CIMES, University of Málaga Foundation (FGUMA), Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 October 2015

Received in revised form 28 November 2015

Accepted 3 December 2015

Keywords:

Autonomic nervous system

Dysautonomia

Medulla oblongata

Brainstem

Nucleus of the solitary tract

Pediatric

Fourth ventricle

ABSTRACT

We report the case of a 9-year-old male patient with a recurrent fourth ventricle anaplastic ependymoma who developed severe arterial hypertension and blood pressure lability during and after surgery. A punctual bilateral lesion located within mid dorsal medulla oblongata caused by both infiltration and surgical resection was observed in postoperative MRI. Three years later, the patient remained neurologically stable but the family referred the presence of a chronic tachycardia as well as palpitations and sweating with flushing episodes related to environmental stress. On autonomic evaluation, an increase in sympathetic outflow with tachycardia together with orthostatic hypotension caused by baroreceptor reflex dysfunction was observed. We postulate that a bilateral injury to both nuclei of the solitary tract may have caused central dysautonomia.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

2) Martín-Gallego A, González-García L, Carrasco-Brenes A, Segura-Fernández-Nogueras M, Delgado-Babiano A, Ros-Sanjuán A, Romero-Moreno L, Domínguez-Páez M, Dawid-Milner MS, Arráez-Sánchez MA. **Brainstem and Autonomic Nervous System Dysfunction: A Neurosurgical Point of View.** Acta Neurochir Suppl. 2017;124:221-229.

▫ **Brainstem and Autonomic Nervous System Dysfunction:
A Neurosurgical Point of View**

A. Martín-Gallego, L. González-García, A. Carrasco-Brenes, M. Segura-Fernández-Nogueras, A. Delgado-Babiano, A. Ros-Sanjuán, L. Romero-Moreno, M. Domínguez-Páez, M.S. Dawid-Milner, and M.A. Arráez-Sánchez

▫ M. Visocchi et al. (eds.), *Trends in Reconstructive Neurosurgery*, Acta Neurochirurgica Supplement 124, DOI 10.1007/978-3-319-39546-3_34, © Springer International Publishing Switzerland 2017

▫ **Abstract** Central autonomic control nuclei and pathways are mainly integrated within the brainstem, especially in the medulla oblongata. Lesions within these structures can lead to central dysautonomia.

Central autonomic control structures can be damaged by tumors, during surgery, or by other neurosurgical pathologies. These may elicit clinical or subclinical autonomic complications that can constitute a serious clinical problem.

The authors present a broad review of the central autonomic nervous system, its possible dysfunctions, and the relation between neurosurgery and this “not-well-known system”. Preliminary results of an autonomic study of brainstem lesions that is currently being carried out by the authors are also shown.


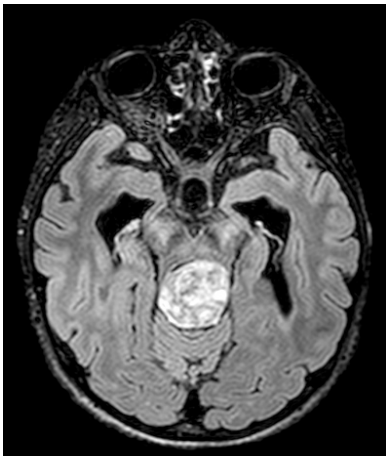
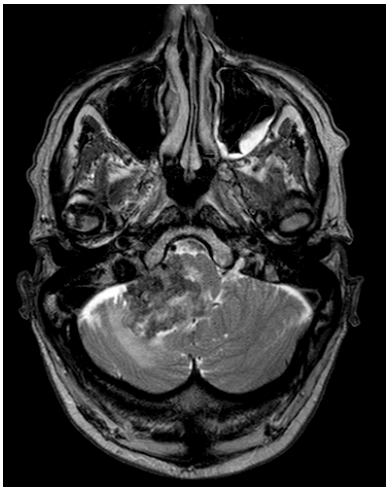
10.2 Tabla de revisión bibliográfica y tabla de resumen de cada paciente


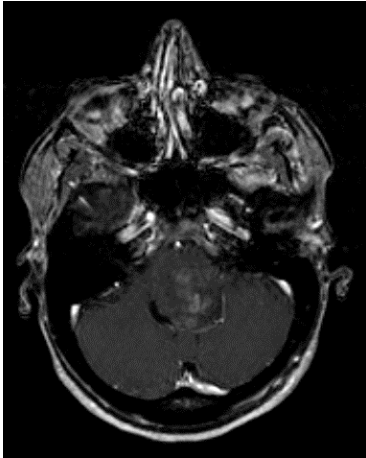
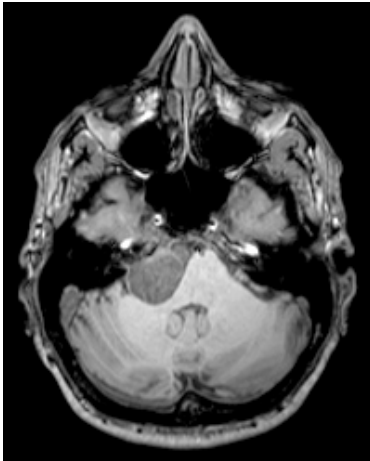
Tabla 147: Revisión bibliográfica

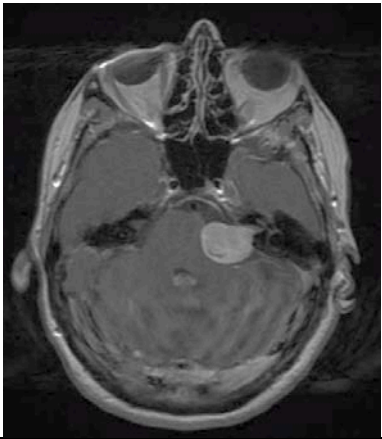

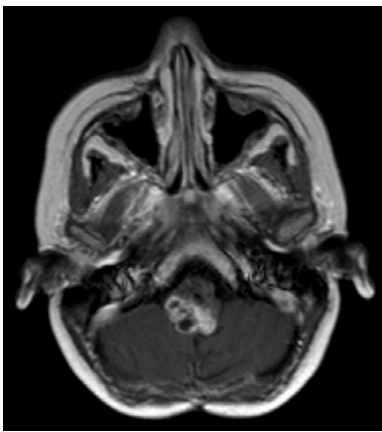
Autor Año	n	Edad (años)	Tipo de lesión	Localización TE	Histología tumor	Clínica y Laboratorio	Estudio autonómico
Baker 1965 ¹⁸⁴	4	30 36 50 31	Tumoral	Bulbo (IV ventrículo)	Subependimomas	- Fallo respiratorio y caídas de PA intraoperatorias. - Hipotensión ortostática, taquicardia, fallo respiratorio, úlcera duodenal y trastorno de motilidad gastrointestinal	No
O'Malley 1970 ¹⁸⁸	1	-	Tumoral	Fosa posterior	-	Hipotensión ortostática	NOTA: No se ha conseguido el artículo
Cameron 1970 ¹⁸⁷	2	31 58	Tumoral Tumoral	Bulbo Bulbo	1) Hemangioblastoma 2) Meduloblastoma	1) Episodios de palpitaciones, <i>flushing</i> e HTA severa 2) Episodios de palpitaciones, sudoración, <i>flushing</i> e HTA severa	No tests (Catecolaminas normales)
Evans 1972 ¹⁸⁹	1	10	Tumoral	Bulbo (IV ventrículo)	Astrocitoma	Hipertensión arterial, <i>flushing</i> , taquicardia y diaforesis	No tests (Aumento de catecolaminas en orina)
Gabriel y Harrison 1974 ¹⁹²	1	55	Tumoral	-	Meningioma	HTA y taquicardia	No tests (Catecolaminas en plasma elevadas)
Riedel 1974 ¹⁹⁰	2	50 58	Tumoral	1) Bulbo 2) No especificado	1) Ependimoma 2) Meningioma	1) Hipotensión ortostática postquirúrgica 2) Hipotensión ortostática postquirúrgica	No
Mackay 1978 ¹⁹¹	1	46	Tumoral	Cerebelo (protuberancia)	Hemangioblastoma	HTA severa, bradicardia y sudoración	No
Barbizet 1981 ¹⁷⁷	1	50	Tumoral	Bulbo (IV ventrículo)	Metástasis	Hipotensión ortostática Trastornos conductuales	- TT: hipotensión ortostática y bradicardia. - Test clonidina: no bradicardia ni hipotensión - Test NA: Taquicardia - Trinitrina: no cambios FC
Telerman-Toppet 1982 ¹⁹⁴	1	30	Tumoral	Protuberancia y bulbo	Astrocitoma pilocítico-anaplásico	Hipotensión ortostática Invariabilidad FC Catecolaminas normales	No
Hsu 1984 ⁵	3	16 37 69	Tumoral Tumoral Tumoral	Protuberancia, bulbo y médula Protuberancia, bulbo y médula Bulbo-medular	1. Astrocitoma 2. Hemangioblastoma 3. Metástasis pulmonar	1. Hipotensión ortostática 2. Hipotensión ortostática 3. Hipotensión ortostática y bradicardia	1. Caída de PA con ortostatismo con leve aumento de FC. Disminución del simpático en frío, mental y VR . 2. Caída de PA con ortostatismo 3. Caída de PA y bradicardia en ortostatismo y TT
Ruchoux 1986 ¹⁹⁶	1	49	Hidrocefalia Tumoral (cerebeloso sin compresión TE)	No compresión	Gangliocitoma cerebeloso	Hipotensión ortostática Resolución con DVP Catecolaminas normales	No
Sanford 1986 ¹⁹⁵	2	15 28	Tumoral Tumoral	Bulbo	Hemangioblastoma	HTA crónica Fallo respiratorio e HTA transitoria	No No
Yagil 1989 ¹⁹⁷	1	30	Tumoral fosa posterior	Bulbo	Meduloblastoma	Crisis hipertensiva Aumento cortisol y NA	No
Finestone 1993 ¹⁹⁹	1	18	Tumoral	Bulbo	Hemangioblastoma	Hipotensión basal, hipotensión ortostática, episodios de HTA severa, apnea central y trastorno del ritmo respiratorio durante el sueño	- Test de frío cutáneo con disminución de la respuesta de la PA - OA con hipotensión ortostática - Estudio del sueño - No elevación de catecolaminas

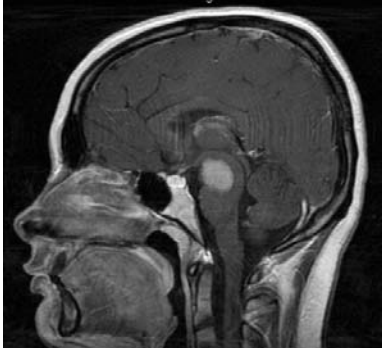
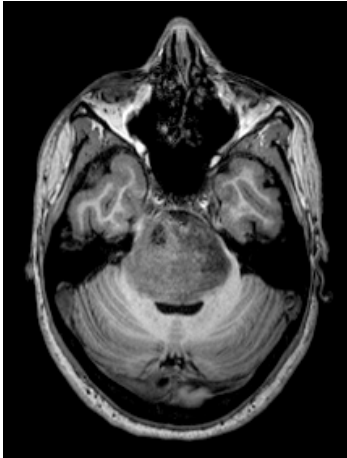
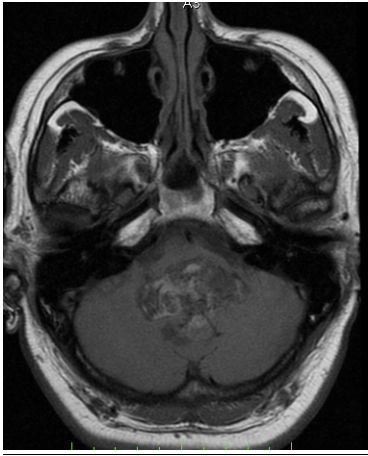
Hedderwick 1994 ²⁰⁰	1	29	Tumoral	Bulbo-medular	Hemangioblastoma	HTA, sudoración y palpitaciones. Resueltas tras cirugía.	HTA basal y caída de PA y sin cambios en FC con ortostatismo Resto normales.
Wolfe 1995 ²⁰¹	1	62	Tumoral	Ponto-medular	Linfoma	Fallo respiratorio	No
Yamashita 1996 ²⁰²	1	54	Tumoral	Bulbo	Sospecha linfoma	Hipotensión ortostática NA normal	- Hipotensión TT - No aumento PA en MV - No respuesta presora a frío - No respuesta presora a isoprenalina - Aumento de FC a atropina
Goh 1999 ²⁰³	1	7	Tumoral	Mesencéfalo	Astrocitoma pilocítico	Tormentas simpáticas o diencefálicas. (HTA, sudoración, taquicardias)	No
Corne 1999 ²⁰⁴	1		Tumoral	Bulbo	Metástasis	Fallo respiratorio	No (estudio respiratorio)
Rhodes 2000 ²¹⁵	1	52	Tumoral	Bulbo	Metástasis	Fallo respiratorio	No
Monge Argilés 2000 ¹⁷⁴	14	38 (media)	Tumoral	Todos	-	-	Descenso de la variabilidad de la FC en: - OA - Frío cutáneo - RP
Sharma 2001 ²⁰⁵	1	60	Tumoral	Bulbo-medular	Schwannoma vagal	Bradycardia-asistolia Inestabilidad PA	No
Scharcherer 2001 ¹⁷⁸	1	39	Tumoral	Protuberancia y bulbo	Astrocitoma	Hipotensión arterial	Hipotensión ortostática con fallo de r. barorreceptor en el TT
Heidel 2002 ¹⁶³	5	39 42 35 46 41	Siringobulbia	Bulbo		No sintomatología autonómica	- Alteración de la PAS en MV - Alteración de la FC en MV y RP - HO y alteración de la FC en TT - Apnea del sueño
Worner 2002 ²¹¹	1	54	Tumoral	Bulbo-medular	Meningioma	HTA (curación tras resección)	No
Kamel 2006 ²¹⁰	1		Tumoral	Bulbo-medular	Schwannoma vagal	HTA crónica refractaria Hipotensión severa tras la cirugía que produjo el éxito	No
Kan 2006 ¹⁸⁰	1	39	Tumoral	Bulbo	Ependimoma	HTA	No
Jabary 2007 ²¹²	1	54	Tumoral	Bulbo	Hemangioblastoma	Hipoventilación-Apneas Hipotensión ortostática con invariabilidad de FC. Episodios de HTA	No
Idiaquez 2009 ²¹³	1	51	Tumoral	Bulbo-medular	Cavernoma	Síncope e intolerancia ortostática postquirúrgicos	- Caída de PA en OA sin compensación de FC. - RP normal - Aumento de NA en el TT
Gómez-Esteban 2009 ⁶	1	48	Tumoral Hidrocefalia	Bulbo	Quiste epidermoide	Disnea y disfagia postquirúrgica Hipotensión ortostática con síncope resueltas tras tratamiento de hidrocefalia	- Hipotensión con OA - Disminución de VR con abolición de bradicardia en fase IV de MV
Derrey 2009 ²¹⁷	1	55	Tumoral	Médula cervical	Ependimoma	Hipotensión ortostática Síncope postoperatorios	No
Ideguchi 2010 ²¹⁴	1	21	Tumoral	Protuberancia y bulbo	Hemangioblastoma	HTA y taquicardia intra y postoperatorias resistentes a tto	No tests (Aumento de catecolaminas en sangre)
Lopez Pisón 2011 ¹⁷⁵	1	7 días	Tumoral	Protuberancia	Meduloblastoma	Disfunción autonómica paroxística: taquicardia y sudoración, hipertermia. (resuelta con cirugía)	No

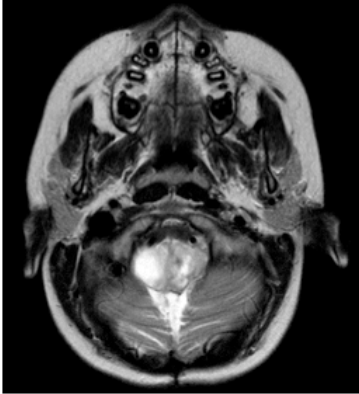
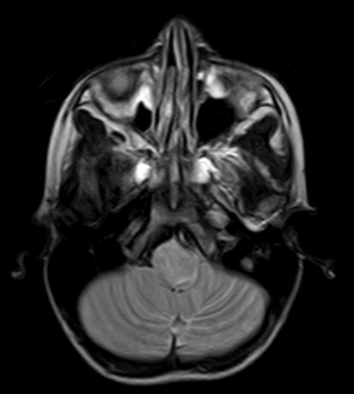

TABLA 146: Resumen de cada paciente

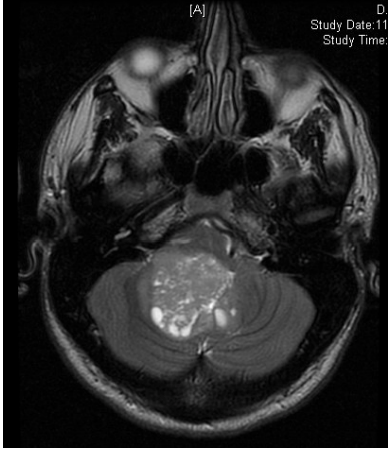
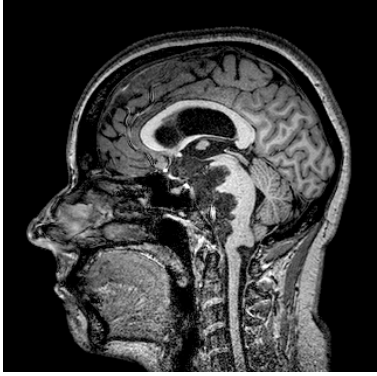
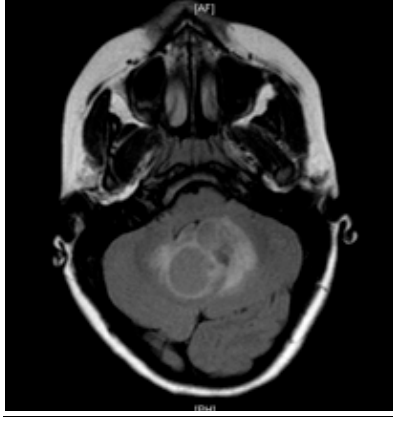
Paciente 1			
	Edad: 44	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización: Protuberancia-Bulbo		
	Histología: Glioma de bajo grado		
	Semiología autonómica: No		
	Núcleos afectados: NTS, NMDV, Ambiguo, MRVL, Parabraquial		
	Juicio clínico: Hiperactividad simpática		
Paciente 2			
	Edad: 16	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización en TE: Mesencéfalo y Protuberancia		
	Histología: Glioma de bajo grado		
	Semiología autonómica: Ronquidos nocturnos		
	Núcleos afectados: Sustancia gris periacueductal		
	Juicio clínico: Hipotensión ortostática, hipotensión basal, POTS e hiperactividad adrenérgica		
Paciente 3			
	Edad: 75	Sexo: Hombre	Cirugía: No
	Localización: Protuberancia-Bulbo		
	Histología: Ependimoma		
	Semiología autonómica: No		
	Núcleos afectados: NTS, NMDV, Ambiguo, RVLM, CVLM y Parabraquial		
	Juicio clínico: Hipotensión ortostática		


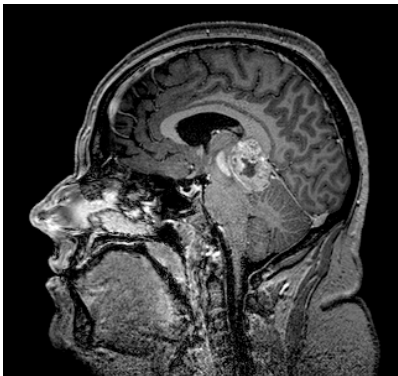

Paciente 4			
	Edad: 23	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización: Todos		
	Histología: Quiste epidermoide		
	Semiología autonómica: No		
	Núcleos afectados: NTS, NDMV, ambiguo, RVLM, CVLM, parabraquial		
	Juicio clínico: Normal		
Paciente 5			
	Edad: 25	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización en TE: Protuberancia-bulbo		
	Histología: Glioma anaplásico		
	Semiología autonómica: Ortostatismo muy frecuente, vértigos, cefalea, sudoración, ojos secos, salivación excesiva, ronquidos nocturnos		
	Núcleos afectados: NTS, NMDV, Ambiguo, RVLM, CVLM		
	Juicio clínico: Hipotensión ortostática, hipotensión arterial basal, inestabilidad autonómica		
Paciente 6			
	Edad: 47	Sexo: Hombre	Cirugía: No
	Localización: Protuberancia-Bulbo		
	Histología: Condrosarcoma		
	Semiología autonómica: No		
	Núcleos afectados: RVLM, Ambiguo		
	Juicio clínico: Normal		

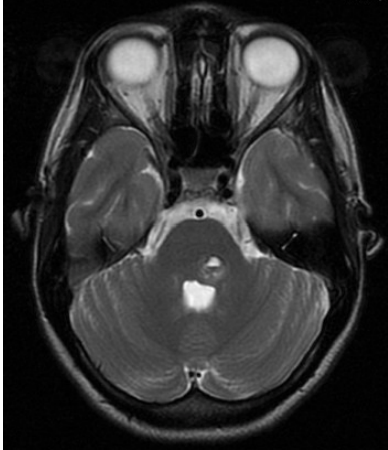
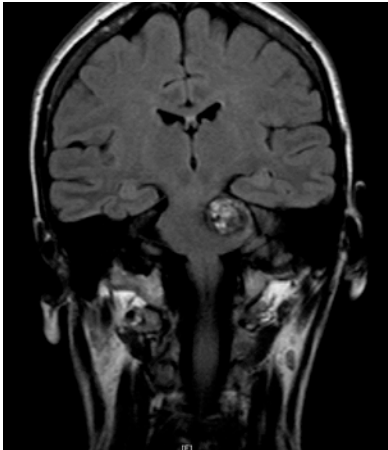
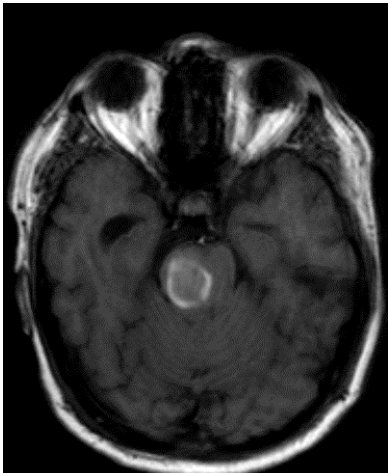
Paciente 7			
	Edad: 33	Sexo: Hombre	Cirugía: Exéresis total
	Localización: Protuberancia-bulbo		
	Histología: Neurinoma del acústico		
	Semiología autonómica: Boca seca, ojo seco, fotofobia		
	Núcleos afectados: RVLM, ambiguo		
	Juicio clínico: Hiperactividad simpática, hiperreactividad simpática, hipertensión arterial e inestabilidad autonómica.		
Paciente 8			
	Edad: 35	Sexo: Hombre	Cirugía: No
	Localización en TE: Mesencéfalo-protuberancia		
	Histología: Adenoma de hipófisis		
	Semiología autonómica: Apnea y ronquidos nocturnos		
	Núcleos afectados: Sustancia gris periacueductal		
	Juicio clínico: Hiperactividad simpática, inestabilidad autonómica		
Paciente 9			
	Edad: 11	Sexo: Hombre	Cirugía: Exéresis total
	Localización: Bulbo		
	Histología: Ependimoma anaplásico		
	Semiología autonómica: Ortostatismo frecuente, visión borrosa, palpitaciones, boca seca, ojo seco		
	Núcleos afectados: NTS, NDMV		
	Juicio clínico: Hipotensión basal, hipotensión ortostática, inestabilidad autonómica, fallo barorreceptor-invariabilidad de la frecuencia cardíaca		

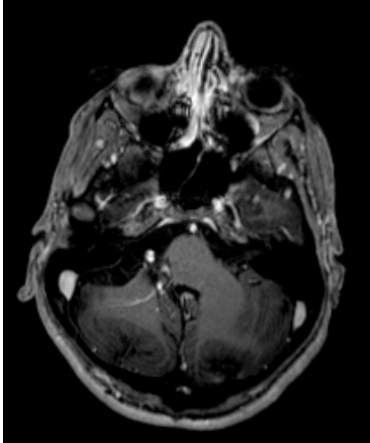
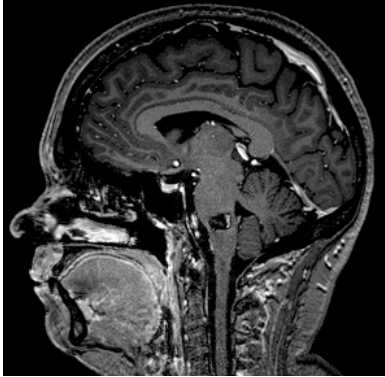

Paciente 10			
	Edad: 15	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización: Mesencéfalo y Protuberancia		
	Histología: No histología		
	Semiología autonómica: No		
	Núcleos afectados: Sustancia gris periacueductal		
	Juicio clínico: Hipotensión arterial grado I		
Paciente 11			
	Edad: 17	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización en TE: Protuberancia y Bulbo		
	Histología: No histología		
	Semiología autonómica: No		
	Núcleos afectados: Parabraquial, Ambiguo, RVLM, NTS, NDMV.		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica		
Paciente 12			
	Edad: 48	Sexo: Hombre	Cirugía: No
	Localización: Protuberancia-bulbo		
	Histología: Quiste epidermoide		
	Semiología autonómica: Boca seca, ronquidos nocturnos, fotofobia y visión borrosa		
	Núcleos afectados: NTS, NDMV, Ambiguo		
	Juicio clínico: Hiperactividad simpática, hipertensión arterial e inestabilidad autonómica		

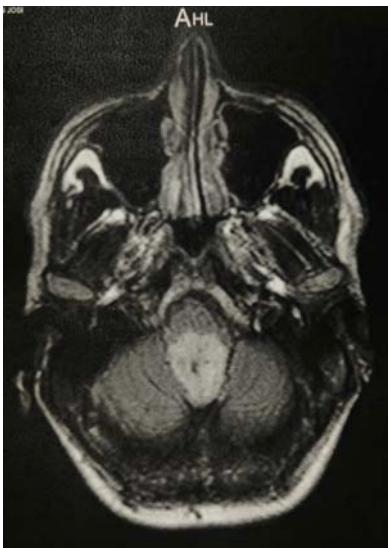
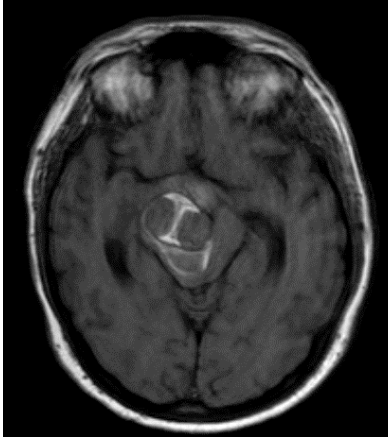
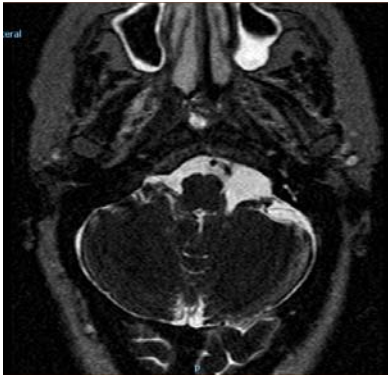
Paciente 13			
	Edad: 8	Sexo: Hombre	Cirugía: Exéresis parcial
	Localización: Bulbo		
	Histología: Glioma de bajo grado		
	Semiología autonómica: No		
	Núcleos afectados: NTS, NMDV		
	Juicio clínico: Hiperactividad simpática, hipertensión arterial e hipotensión ortostática		
Paciente 14			
	Edad: 8	Sexo: Hombre	Cirugía: No
	Localización en TE: Bulbo		
	Histología: No histología		
	Semiología autonómica: No		
	Núcleos afectados: RVLM, CVLM, NTS, ambiguo, NMDV		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica		
Paciente 15			
	Edad: 39	Sexo: Mujer	Cirugía: Exéresis total
	Localización: Protuberancia-bulbo		
	Histología: Papiloma de plexos coroideos		
	Semiología autonómica: Ortostatismo muy frecuente, mareo al mover la cabeza, náuseas y vértigos, hipersudoración desde la cirugía		
	Núcleos afectados: NTS, NDMV		
	Juicio clínico: Hiperactividad e hiperreactividad simpática (a estímulos nociceptivos) con hipertensión arterial refleja		

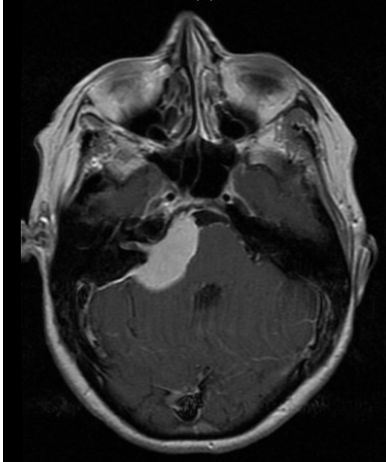
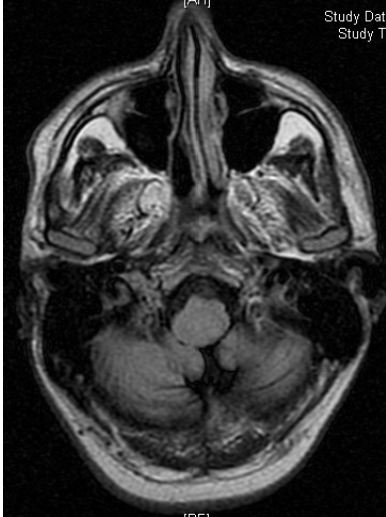
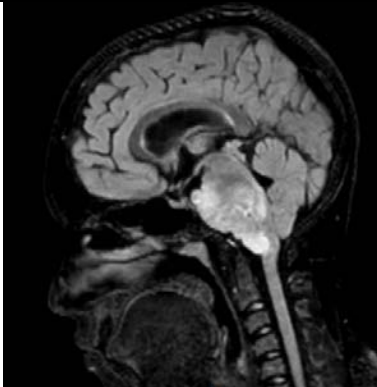
Paciente 16			
	Edad: 27	Sexo: Hombre	Cirugía: Exéresis total
	Localización: Todos		
	Histología: Meduloblastoma		
	Semiología autonómica: No		
	Núcleos afectados: SGP, parabraquial, NTS, NMDV		
	Juicio clínico: Estudio no valorable por falta de colaboración		
Paciente 17			
	Edad: 47	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización en TE: Todos		
	Histología: Quiste epidermoide		
	Semiología autonómica: No		
	Núcleos afectados: SGP, parabraquial, NTS, NDMV, ambiguo, RVLM, CVLM		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica, hiperactividad simpática e hipotensión ortostática		
Paciente 18			
	Edad: 15	Sexo: Mujer	Cirugía: Exéresis total
	Localización: Bulbo		
	Histología: Glioma de bajo grado		
	Semiología autonómica: Hipersudoración		
	Núcleos afectados: NTS, NDMV		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica e hiperactividad vagal		


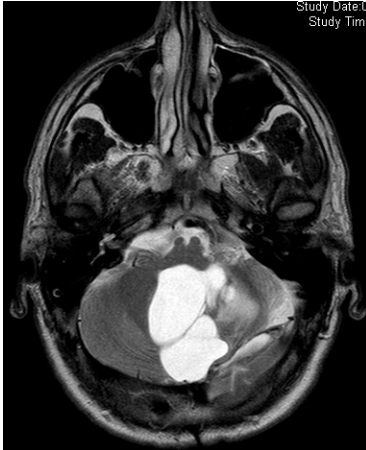
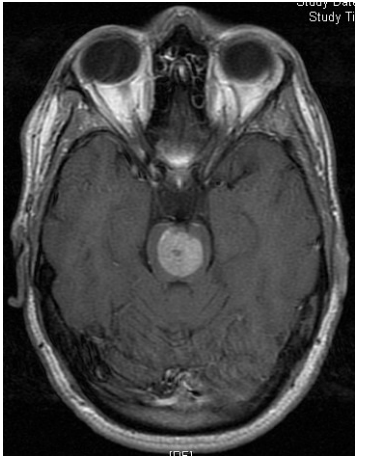
Paciente 19			
	Edad: 39	Sexo: Hombre	Cirugía: No
	Localización: Bulbo		
	Histología: Desconocida		
	Semiología autonómica: No		
	Núcleos afectados: NTS, NMDV, ambiguo, RVLM, CVLM		
	Juicio clínico: Hiperactividad simpática, inestabilidad autonómica, hipotensión ortostática, POTs, hipotensión arterial basal		
Paciente 20			
	Edad: 42	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización en TE: Mesencéfalo		
	Histología: Glioma anaplásico		
	Semiología autonómica: Ortostatismo con bipedestación prolongada, palidez cutánea, trastornos de la digestión, ronquidos nocturnos, fotofobia y visión borrosa		
	Núcleos afectados: SGP		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica		
Paciente 21			
	Edad: 28	Sexo: Mujer	Cirugía: Exéresis parcial
	Localización: Bulbo		
	Histología: Cavernoma		
	Semiología autonómica: Ortostatismo frecuente, cefalea, visión borrosa, enrojecimiento cutáneo, boca seca, ojo seco,		
	Núcleos afectados: NTS, NDMV, ambiguo, CVLM		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica e hipotensión ortostática		

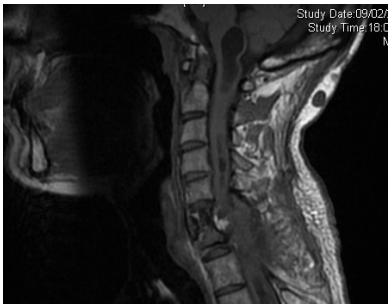
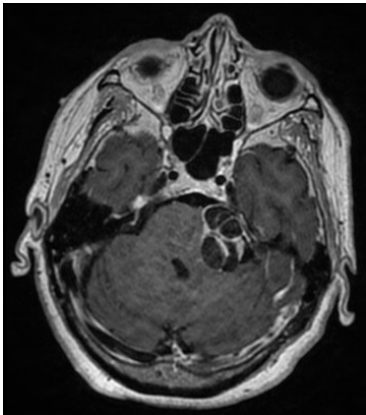
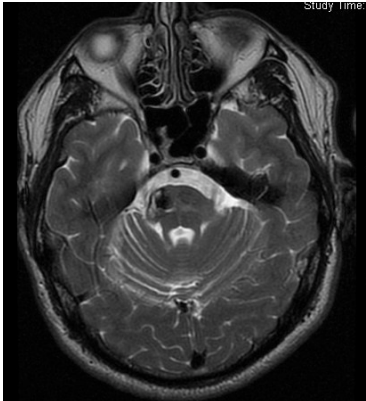
Paciente 22			
	Edad: 18	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización: Protuberancia		
	Histología: Cavernoma		
	Semiología autonómica: Manos y pies fríos		
	Núcleos afectados: Parabraquial		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica y POTs		
Paciente 23			
	Edad: 25	Sexo: Mujer	Cirugía: Exéresis total
	Localización en TE: Protuberancia		
	Histología: Cavernoma		
	Semiología autonómica: Manos y pies fríos		
	Núcleos afectados: Parabraquial		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica e hipotensión ortostática		
Paciente 24			
	Edad: 46	Sexo: Mujer	Cirugía: Exéresis total
	Localización: Mesencéfalo		
	Histología: Cavernoma		
	Semiología autonómica: No		
	Núcleos afectados: Sustancia gris periacueductal		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica, hipotensión ortostática y POTs		


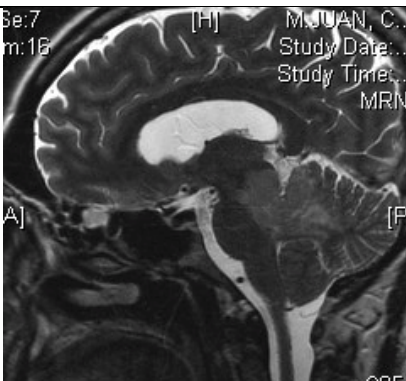
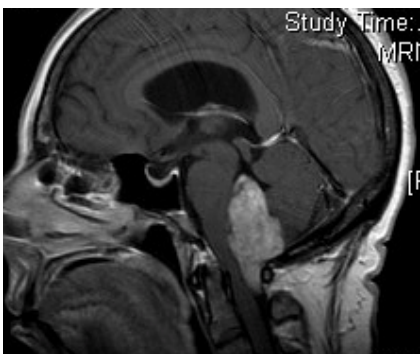
Paciente 25			
	Edad: 26	Sexo: Mujer	Cirugía: Exéresis total
	Localización: Protuberancia-bulbo		
	Histología: Cavernoma		
	Semiología autonómica: Ortostatismo (precipitado con la menstruación), fatiga y ansiedad, boca seca, fotofobia, visión borrosa, ronquidos nocturnos		
	Núcleos afectados: Ninguno		
	Juicio clínico: Normal (estudio incompleto)		
Paciente 26			
	Edad: 43	Sexo: Mujer	Cirugía: Exéresis total
	Localización en TE: Protuberancia-bulbo		
	Histología: Cavernoma		
	Semiología autonómica: Hipersudoración desde primera hemorragia, urgencia urinaria, ronquidos nocturnos		
	Núcleos afectados: NTS, Ambiguo y parabraquial		
	Juicio clínico: Lentificación de las respuestas cardiovasculares e hiperhidrosis		
Paciente 27			
	Edad: 68	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización: Mesencéfalo-protuberancia		
	Histología: Cavernoma		
	Semiología autonómica: Ortostatismo frecuente, palpitaciones, cefalea, boca seca, ojo seco, piel fría, cambio de coloración de la piel de hemicuerpo derecho, saciedad precoz, vaciamiento vesical incompleto, ronquidos nocturnos		
	Núcleos afectados: SGP y parabraquial		
	Juicio clínico: Hiperactividad simpática e hipertensión arterial severa		


Paciente 28			
	Edad: 30	Sexo: Hombre	Cirugía: Exéresis total
	Localización: Bulbo		
	Histología: Papiloma de plexos coroideos		
	Semiología autonómica: Ortostatismo frecuente (al mover la cabeza, comienzo del día, postprandial, ejercicio) palpitaciones, intolerancia al calor, boca seca, ojo seco. Dolor gastrointestinal y diarrea frecuente. Pérdidas de orina tras micción.		
	Núcleos afectados: NTS, NMDV		
	Juicio clínico: Hiperreactividad simpática, hipotensión arterial basal e hipotensión ortostática. Cefalea producida por la contracción isométrica relacionada con subida de PA.		
Paciente 29			
	Edad: 46	Sexo: Hombre	Cirugía: Exéresis total
	Localización en TE: Mesencéfalo		
	Histología: Cavernoma		
	Semiología autonómica: Ojos secos, urgencia urinaria y ronquidos nocturnos		
	Núcleos afectados: SGP		
	Juicio clínico: Hiperactividad simpática e inestabilidad autonómica		
Paciente 30			
	Edad: 70	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización: Protuberancia-bulbo		
	Histología: Quiste aracnoideo		
	Semiología autonómica: Ortostatismo, vértigos, visión borrosa, intolerancia al calor, falta de sudoración, ojos secos, diarrea frecuente, ronquidos nocturnos		
	Núcleos afectados: MRVL		
	Juicio clínico: Hiperactividad simpática, inestabilidad autonómica e HTA sistólica basal		

Paciente 31			
	Edad: 53	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización: Mesencéfalo-protuberancia		
	Histología: Meningioma		
	Semiología autonómica: Palpitaciones, fatiga, cefalea		
	Núcleos afectados: SGP y parabraquial		
	Juicio clínico: Hiperactividad simpática e inestabilidad autonómica		
Paciente 32			
	Edad: 35	Sexo: Hombre	Cirugía: No
	Localización en TE: Bulbo		
	Histología: No histología		
	Semiología autonómica: Ortostatismo muy frecuente (con bipedestación prolongada), palpitaciones, cefalea, vértigos, visión borrosa, palidez cutánea, temblores, boca seca, salivación excesiva, ronquidos nocturnos		
	Núcleos afectados: NTS, NMDV, MCVL		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómico y disminución de sensibilidad barorreceptora		
Paciente 33			
	Edad: 14	Sexo: Hombre	Cirugía: No
	Localización: Protuberancia-bulbo		
	Histología: Desconocida		
	Semiología autonómica: Ortostatismo frecuente, salivación excesiva, insomnio, ronquidos nocturnos, visión doble, fotofobia		
	Núcleos afectados: NTS, MRVL, MCVL, NMDV, Parabraquial		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica		

Paciente 34			
	Edad: 32	Sexo: Mujer	Cirugía: Exéresis parcial
	Localización: Bulbo		
	Histología: Ependimoma		
	Semiología autonómica: Ortostatismo muy frecuente (bipedestación prolongada, ejercicio, postprandial), cefalea, palpitaciones, taquicardias postprandiales, dolor abdominal, ronquidos nocturnos		
	Núcleos afectados: NTS, NMDV, Ambiguo		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica		
Paciente 35			
	Edad: 38	Sexo: Hombre	Cirugía: Exéresis parcial
	Localización: Bulbo		
	Histología: Glioma de bajo grado		
	Semiología autonómica: Ortostatismo muy frecuente (con bipedestación prolongada), palpitaciones, cefalea, vértigos, visión borrosa, palidez cutánea, temblores, boca seca, salivación excesiva, ronquidos nocturnos		
	Núcleos afectados: NTS, NMDV, Parabraquial		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica, hiperactividad simpática e hiperreactividad vagal		
Paciente 36			
	Edad: 23	Sexo: Hombre	Cirugía: No
	Localización: Mesencéfalo-protuberancia		
	Histología: Melanocitoma		
	Semiología autonómica: Vértigos y sudoración excesiva.		
	Núcleos afectados: SGP, Parabraquial		
	Juicio clínico: Hipotensión ortostática y lentificación de respuestas autonómicas		

Paciente 37			
	Edad: 45	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización: Bulbar		
	Patología: Siringobulbia		
	Semiología autonómica: Síntomas ortostáticos frecuentes en el comienzo del día, náuseas y vértigos, sudoración tras el vértigo, diarrea tras el vértigo, pérdida de lubricación vaginal, ronquidos		
	Núcleos afectados: MCVL, NTS, NMDV, Ambiguo		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica, HTA basal, hiperreactividad simpática, hiperactividad vagal		
Paciente 38			
	Edad: 67	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización en TE: Protuberancia-bulbo		
	Histología: Neurinoma		
	Semiología autonómica: Síntomas ortostáticos frecuentes, vértigos e inestabilidad de la marcha, sudoración		
	Núcleos afectados: MRVL y Parabraquial		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica, hipotensión ortostática, hiperreactividad simpática		
Paciente 39			
	Edad: 50	Sexo: Hombre	Cirugía: No
	Localización: Mesencéfalo		
	Histología: Desconocida		
	Semiología autonómica: Boca seca, ojos secos, diplopía		
	Núcleos afectados: SGP		
	Juicio clínico: HTA basal e hiperreactividad simpática		

Paciente 40			
	Edad: 29	Sexo: Mujer	Cirugía: Exéresis parcial
	Localización: Bulbo		
	Histología: Cordoma		
	Semiología autonómica: Ronquidos y apnea del sueño, fotofobia		
	Núcleos afectados: MCVL y Ambiguo		
	Juicio clínico: Hipotensión ortostática, lentificación de respuestas simpáticas adrenérgicas con aumento de la actividad parasimpática		
Paciente 41			
	Edad: 52	Sexo: Hombre	Cirugía: No
	Localización en TE: Meséncéfalo-protuberancia		
	Histología: Linfoma		
	Semiología autonómica: <i>Flushing</i> en cara y cuello, síntomas ortostáticos frecuentes, inestabilidad de la marcha, visión borrosa, boca seca, incontinencia urinaria, dificultad en la erección		
	Núcleos afectados: SGP, parabraquial		
	Juicio clínico: Hipoactividad vagal colinérgica con disminución de la sensibilidad barorreceptora vagal e hiperactividad simpática		
Paciente 42			
	Edad: 47	Sexo: Mujer	Cirugía: No
	Localización: Protuberancia-bulbo		
	Histología: Ependimoma		
	Semiología autonómica: Síntomas ortostáticos frecuentes, cefalea, fatiga, palidez, náuseas, ojos secos, salivación excesiva, ronquidos y apnea del sueño		
	Núcleos afectados: NTS, NMDV, MCVL y ambiguo		
	Juicio clínico: Hipoactividad vagal colinérgica		

Paciente 43			
	Edad: 34	Sexo: Hombre	Cirugía: Exéresis total
	Localización: Bulbo		
	Histología: Ependimoma		
	Semiología autonómica: Mínimos mareos con ortostatismo		
	Núcleos afectados: NTS y NMDV		
	Juicio clínico: Inestabilidad autonómica y sensibilidad barorreceptora aumentada		

ÍNDICE DE FIGURAS

11. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representación de las vías eferentes del SNA y los neurotransmisores. (Imagen adquirida de Navarro et al.⁸)

Figura 2: Esquema del reflejo barorreceptor. Adquirido y modificado de Benarroch et al.¹⁶ Núcleo del tracto solitario (NTS), Médula rostral ventrolateral (MRVL), Médula caudal ventrolateral (MCVL) núcleo Ambiguo (Amb), núcleo Suparóptico (NSO) y núcleo Paraventricular (NPV).

Figura 3: Láminas del TE.

Figura 4: Corte axial del bulbo raquídeo. Núcleos y tractos destacables²⁹.

Figura 5: Núcleos del TE (III: núcleo del motor ocular común, E-W: Edinger-Wesphal, V: núcleo del trigémino, Vs.: tracto trigémino-espinal, Vm: núcleo trigémino medial, VII: núcleo del facial, VI: núcleo del motor ocular externo, SOL: NTS, VIII: núcelo del estado-acústico, IX: núcleo del glosofaríngeo, V: núcleo del vago, XI: núcleo del espinal, XII: núcleo del hipogloso, asteriscos: tubérculos cuadrigéminos mesencefálicos, las líneas discontinuas muestran la frontera de cada región del TE). Obtenido de Fernández-Gil et al.²⁶.

Figura 6: Anatomía del suelo del IV ventrículo obtenido y modificado de Fernández-Gil et al.²⁶ Triángulo punteado: eminencia media; círculo punteado negro: colículo del facial; línea punteada blanca: estría medular; flechas anchas: pedúnculos cerebelosos inferiores; asterisco negro: trígono del hipogloso; asterisco blanco: trígono del vago; cabeza de flecha blanca: tubérculo grácil; cabeza de flecha negra: tubérculo cuneiforme, flecha negra: surco medial posterior medular.

Figura 7: Núcleos del SNA central Obtenido y modificado de Benarroch³².

Figura 8. Localización de la MRVL. A la izquierda se muestra un corte más rostral y a la derecha más caudal. Imagen obtenida y modificada de Blessing⁷.

Figura 9: Localización de la MCVL. A la izquierda se muestra un corte más rostral y a la derecha más caudal. Imagen obtenida y modificada de Blessing⁷.

Figura 10: Esquema del reflejo barorreceptor. Obtenido y modificado de Blessing⁷.

Figura 11: Ilustración donde se muestra la localización de los núcleos Ambiguo y NMDV en el área bulbar (corte axial). Obtenido y modificado de Miller et al.¹¹¹

Figura 12: Protocolo de estudio de SNA llevada a cabo por la unidad de SNA del CIMES de Málaga y utilizada en esta tesis.

Se muestran los test realizados en un paciente ejemplo. Las pruebas llevadas a cabo se indican con un recuadro negro. Las pruebas que el paciente no ha podido completar se muestran con un recuadro blanco.

Figura 13: Curva de la PA durante la MV. En el eje de coordenadas se muestra la PA y en el eje de abscisas el tiempo en segundos. Se ha señalado cada fase de la curva. I: Fase 1; II_E: Fase 2 precoz; II_L: fase 2 tardía; III: fase 3; IV: fase 4.

En la parte superior de la imagen se muestra el cambio de la FC.

Figura 14: Plantilla de la MV que se utiliza en la Unidad de SNA del CIMES. En el tercio superior se puede observar el análisis de las fases de la MV. En el tercio media los cambios de PAS, PAM y PAD en cada fase. En el tercio inferior se muestra la recogida de los valores normativos de Novak et al.¹²⁸

Figura 15: Valores normativos para la RP según rango de edad obtenidos de Novak et al.¹²⁸ Los valores se muestran en FC (latidos por minuto).

Figura 16: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Sospecha de glioma que afecta al bulbo raquídeo.

Figura 17: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Cavernoma que afecta al mesencéfalo

Figura 18: Ilustración que muestra la posible localización de un cavernoma de bulbo raquídeo dorsal. Se ha destacado en recuadros blancos la localización de los núcleos autonómicos bulbares analizados en nuestro estudio. Obtenido y modificado de Giliberto et al.¹⁵⁴

Figura 19: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Meningioma de APC derecho que comprime la protuberancia.

Figura 20: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Neurinoma de APC izquierdo que comprime la protuberancia.

Figura 21: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Quiste epidermoide que distorsiona todas las regiones del TE en su cara dorsal.

Figura 22: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Meduloblastoma que comprime el bulbo raquídeo en su cara dorsal.

Figura 23: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Papiloma de plexos coroideos que comprime el bulbo raquídeo en su cara dorsal.

Figura 24: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Ependimoma anaplásico con invasión de la cara dorsal del bulbo raquídeo.

Figura 25: RMN craneal de uno de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Astrocitoma cerebeloso multiquístico que comprime el bulbo raquídeo en su cara dorsal.

Figura 26: “*Safe entry zones*” para el abordaje al TE. Ilustración obtenida y modificado de Giliberto et al.

Figura 27: Ejemplo del análisis de localización anatómica de la afectación del TE y de núcleos probablemente afectados.

Figura 28: Paciente con lesión mesencefálica. Ejemplo de volumen promedio de la población analizada.

Figura 29: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAS a los 2 min del OA según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Figura 30: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAD a los 2 min del OA según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Figura 31: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la FC a los 2 min del OA según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Figura 32: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAS a los 5 min del OA según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Figura 33: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAD a los 5 min del OA según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Figura 34: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAD en la CI según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Figura 35: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la FC en la CI según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Figura 36: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAS a los 2 min del TT según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Figura 37: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAD a los 2 min del TT según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada con la población referencia. En azul la significación entre la respuesta disminuida y la población referencia

Figura 38: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la FC a los 2 min del TT según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada con la población referencia. En rojo la comparación entre la respuesta disminuida y la respuesta normal de referencia.

Figura 39: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAS a los 5 min del TT según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Figura 40: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la PAD a los 5 min del TT según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Figura 41: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la FC en la RP según tipo de respuesta. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Figura 42: Bean plot que muestra la distribución de los datos del VR según tipo de respuesta . En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Figura 43: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la PAS a los 2 min en el OA en los grupos de Cirugía si/no. En verde se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos con la población referencia.

Figura 44: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la PAS a los 5 min en el OA en los grupos de Cirugía si/no. En verde se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos con la población referencia.

Figura 45: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la PAS en la CI en los grupos de Cirugía si/no. En verde se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y en amarillo entre el grupo Cirugía sí con la población referencia.

Figura 46: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la PAD en la CI en los grupos de Cirugía si/no. En verde se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos con la población referencia.

Figura 47: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la RP en los grupos Cirugía si/no. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre el grupo Cirugía si con la población referencia.

Figura 48: Bean plot que muestra la distribución de los datos del 30:15 en los grupos Cirugía si/no. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre el grupo Cirugía si con la población referencia.

Figura 49: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la VR en los grupos Cirugía si/no. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre el grupo Cirugía si con la población referencia.

Figura 50: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la PAS a los 2 min del OA de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre los extrínsecos y la población referencia.

Figura 51: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la FC a los 2 min del OA de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre los extrínsecos y la población referencia.

Figura 52: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la PAS en la CI de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. En amarillo se muestra la significación estadística entre los extrínsecos y la población referencia.

Figura 53: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la FC a los 2 min del TT de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación de cada grupo con la población referencia.

Figura 54: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la respuesta de la FC a los 5 min del TT de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación de cada grupo con la población referencia.

Figura 55: Bean plot que muestra la distribución de los datos de la RP de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación de cada grupo con la población referencia.

Figura 56: Bean plot que muestra la distribución de los datos del VR de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. En amarillo se muestra la significación estadística de la comparación entre los intrínsecos y la población referencia.

Figura 57: Cortes axiales, coronales y sagitales de RMN donde se muestra el astrocitoma de bajo grado de tectum mesencefálico y la dilatación triventricular severa.

Figura 58: Tabla donde se muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el TT de la paciente nº2. La flecha superior señala el incremento de la FC y la flecha inferior el descenso de la PAS en los primeros segundos del TT.

Figura 59: Cortes axiales y sagitales de RMN donde se muestra el astrocitoma anaplásico bulbo-protuberancial dorsal infiltrante.

Figura 60: Tabla que muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el TT de la paciente nº5. La flecha de la izquierda señala el descenso de la PAS inmediatamente tras el comienzo del TT y las flechas de la derecha señalan las oscilaciones de la PAS (flecha superior) y la PAD (flecha inferior) en los primeros minutos del TT.

Figura 61: RMN prequirúrgica y postquirúrgica (momento del estudio) el paciente nº13 que muestran cortes axiales y sagitales donde se visualiza el astrocitoma pilocítico con afectación bulbar.

Figura 62: Ilustración en atlas anatómico²⁹ del área bulbar posiblemente dañada (círculo negro) en el paciente nº13 y los núcleos posiblemente dañados (NTS, NMDV, Amb) junto con las fibras del nervio vago. 4º vent=IV ventrículo.

Figura 63: Tabla que muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el OA de la paciente nº12. Las flechas señalan el descenso importante de la PAS, PAM y PAD de aparición inmediata tras el comienzo del OA.

Figura 64: Cortes axial, sagital y coronal de RMN que muestran el quiste epidermoide que comprime la cara ventral y derecha del bulbo, protuberancia y mesencéfalo.

Figura 65: Tabla que muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el OA de la paciente nº17. Las flecha horizontal muestra el progresivo descenso de la PAS desde el comienzo de la prueba hasta el final. La flecha vertical señala las oscilaciones de la PAM durante el OA.

Figura 66: Cortes axial, sagital y coronal de RMN que muestran la lesión intrínseca de bulbo raquídeo del paciente nº19.

Figura 67: Tabla que muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el OA de la paciente nº19. Las flecha horizontal señala la caída brusca de la PAS inmediatamente después del comienzo del OA. La flecha vertical señala las oscilaciones de la PAS durante toda la prueba. La punta de flecha muestra el incremento de la FC.

Figura 68: Corte axial de RMN que muestran el supuesto cavernoma de la cara dorsal del mesencéfalo del paciente nº27.

Figura 69: Tabla que muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el OA de la paciente nº27. Las flecha horizontal señala el incremento de la PAS durante la prueba. La flecha vertical señala una de las importantes oscilaciones de la PAS, en este pico de HTA se alcanzaron los 185 mmHg al final de la prueba.

Figura 70: Paciente nº28. A la izquierda se muestra un corte axial de RMN donde se observa la lesión antes de la cirugía, afectando el bulbo en su cara dorsal (suelo de IV ventrículo). La imagen central y la de la derecha muestran la RMN postquirúrgica donde se puede visualizar la impronta en el suelo del IV ventrículo de la cirugía (resección total).

Figura 71: Tabla que muestra la PA, onda R, FC, PAS, PAM y PAD durante el OA de la paciente nº28. Las flecha señala las oscilaciones de la PAS durante la prueba. La punta de flecha muestra el incremento de la PAS en el comienzo del OA.

Figura 72: Ilustración de Willis. Se observa la asociación del sistema nervioso central y periférico con el sistema cardiovascular¹⁷¹.

Figura 73: Ilustración obtenida de Baker et al.¹⁸⁴ En su artículo presentó este caso en el que muestra un tumor extrínseco de IV ventrículo con compresión del suelo del IV ventrículo. Se puede visualizar la relación entre los núcleos autonómicos y el tumor. El paciente desarrolló HTA severa durante la cirugía y anomalías cardiovasculares postoperatorias transitorias.

Figura 74: Figura obtenida y modificada de Martin-Gallego et al.²⁵⁹ Estudio de imagen del paciente nº9. **A)** RMN previa a la 3ª intervención donde se observa el ependimoma anáplásico comprimiendo e infiltrando la cara dorsal del bulbo raquídeo. **B)** Ilustración de atlas anatómico donde se muestra un corte axial del bulbo raquídeo. Se señalan los núcleos autonómicos (flechas) y el área afectada por el tumor (línea discontinua). **C)** RMN postoperatoria del momento en el que se realiza el estudio autonómico. Se señala con una flecha blanca el área quirúrgica con la resección total de la lesión donde se visualiza una impronta bulbar generada por la cirugía.

Figura 75: Figura obtenida y modificada de Martin-Gallego et al.²⁵⁹ Imágenes y tablas del estudio autonómico realizado al paciente nº9. **A)** Grabación de la PA, FC, PAS, PAM, PAD instantánea antes, durante y después del TT. Las flechas negras muestran el momento inicial y final de la prueba. Se puede visualizar la caída de PA que ocurre desde el inicio de la prueba y durante toda la prueba, sin llegar a recuperar la PA de inicio. **B)** Valores medios de los parámetros especificados minuto a minuto durante 5 minutos. Se observa una HO sin cambios en la FC (invariabilidad cardiaca). **C)** Análisis de regresión de la variabilidad de la FC antes, durante y después del TT. Se muestra la VLF (frecuencia muy baja), la LF (frecuencia baja) y la HF (frecuencia alta). Se puede observar que no existen cambios en el flujo simpático (LF), lo que nos indica un posible fallo barorreceptor.

ÍNDICE DE TABLAS

12. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Tabla explicativa de la interpretación y cuantificación de la severidad en el CASS. Obtenida y modificada de Novak et al.¹²⁸

Tabla 2: Datos demográficos de la muestra.

Tabla 3: Datos de semiología autonómica.

Tabla 4: Datos del tratamiento quirúrgico, radioterápico y de hidrocefalia.

Tabla 5: Datos histológicos de la muestra. Anatomía patológica y naturaleza de las lesiones troncoencefálicas.

Tabla 6: Datos radiológicos de la muestra.

Tabla 7: Datos de las variables cualitativas extraídas de los tests autonómicos.

Tabla 8: Datos medios de gravedad calculados mediante la escala CASS (sobre 7 puntos).

Tabla 9: Publicaciones de donde se han extraído los datos de cada población referencia para el análisis inferencial de los datos cuantitativos de los tests autonómicos. Se muestra el número de pacientes de cada publicación y las correspondientes pruebas autonómicas.

Tabla 10: Datos del estudio control de la población total

Tabla 11: Datos del OA de la población total comparada con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 12: Datos de la CI de la población total comparada con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 13: Datos de la MV de la población total comparada con la población referencia.

Tabla 14: Datos de la SB de la población total comparada con la población referencia.

Tabla 15: Datos del TT de la población total comparada con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 16: Datos de los tests parasimpáticos de la población total comparada con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 17: Tabla global con todos los datos del análisis del estudio autonómico de la población total Vs población referencia normal.

Tabla 18: Datos del estudio control según tipo de respuesta a los tests. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia (columna de estudio control).

Tabla 19: Datos del OA según tipo de respuesta a los tests. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 20: Datos de la CI según tipo de respuesta a los tests. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 21: Datos de la SB según tipo de respuesta a los tests. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia.

Tabla 22: Datos de la MV según tipo de respuesta a los tests (Normal Vs no normal). Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos de respuesta y la población referencia mediante un análisis de variables cualitativas. Se han resaltado en amarillo los datos más llamativos.

Tabla 23: Datos del TT según tipo de respuesta a los tests. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 24: Datos de los tests parasimpáticos según tipo de respuesta a los tests. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos de respuesta incrementada y disminuida con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 25: Tabla global con todos los datos del análisis según tipo de respuesta al estudio autonómico.

Tabla 26: Datos cualitativos clínicos de cada grupo de edad mostrados en porcentaje y n. Se han resaltado en amarillo los datos más llamativos.

Tabla 27: Datos del estudio control del grupo de <30 años.

Tabla 28: Datos del OA del grupo de <30 años comparado con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 29: Datos de la CI del grupo <30 años comparado con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 30: Datos de la MV del grupo <30 años comparado con la población referencia.

Tabla 31: Datos de la SB del grupo <30 años comparado con la población referencia.

Tabla 32: Datos del TT del grupo <30 años comparado con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 33: Datos de los tests parasimpáticos del grupo <30 años comparado con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 34: Tabla global con todos los datos del análisis comparativo entre el grupo de <30 años y la población referencia <30 años.

Tabla 35: Datos del estudio control del grupo de 30-50 años.

Tabla 36: Datos del OA del grupo de 30-50 años comparado con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 37: Datos de la CI del grupo de 30-50 años comparado con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 38: Datos de la MV del grupo de 30-50 años comparado con la población referencia.

Tabla 39: Datos de la SB del grupo de 30-50 años comparado con la población referencia.

Tabla 40: Datos del TT del grupo de 30-50 años comparado con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 41: Datos de los tests parasimpáticos del grupo de 30-50 años comparado con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 42: Tabla global con todos los datos del análisis comparativo entre el grupo de 30-50 años y la población referencia 30-50 años.

Tabla 43: Datos del estudio control del grupo de >50 años.

Tabla 44: Datos del OA del grupo de >50 años comparado con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 45: Datos de la CI del grupo >50 años comparado con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 46: Datos de la MV del grupo >50 años comparado con la población referencia.

Tabla 47: Datos de la SB del grupo >50 años comparado con la población referencia.

Tabla 48: Datos del TT del grupo >50 años comparado con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 49: Datos de los tests parasimpáticos del grupo >50 años comparado con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 50: Tabla global con todos los datos del análisis comparativo entre población >50 años y población referencia >50 años.

Tabla 51: Datos del análisis del tipo de respuesta a la MV según grupos de edad. Se muestran los datos es porcentajes y n. Se ha resaltado en amarillo los datos más llamativos.

Tabla 52: Datos cualitativos autonómicos clínicos de los grupos de Cirugía si/no representados en porcentaje y n (entre paréntesis).

Tabla 53: Datos del estudio control de los grupos Cirugía si/no. Análisis cuantitativo.

Tabla 54: Datos del estudio control de los grupos Cirugía si/no. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis).

Tabla 55: Datos del OA de los grupos Cirugía si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 56: Datos del OA de los grupos Cirugía si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 57: Datos de la CI de los grupos Cirugía si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 58: Datos de la CI de los grupos Cirugía si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 59: Datos de la MV de los grupos Cirugía si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos.

Tabla 60: Datos de la MV de los grupos Cirugía si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 61: Datos de la SB de los grupos Cirugía si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos y la población referencia.

Tabla 62: Datos de la SB de los grupos Cirugía si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 63: Datos del TT de los grupos Cirugía si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos y la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 64: Datos del TT de los grupos Cirugía si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 65: Datos de los tests parasimpáticos de los grupos Cirugía si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos y la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 66: Datos de los tests parasimpáticos de los grupos Cirugía si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 67: Tabla global con todos los datos del análisis cuantitativo de los grupos de Cirugía si/no.

Tabla 68: Tabla global con todos los datos del análisis cualitativo con la distribución según tipo de respuesta de los grupos de Cirugía si/no.

Tabla 69: Datos cualitativos autonómicos clínicos de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos representados en porcentaje y n (entre paréntesis).

Tabla 70: Datos del estudio control de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. Análisis cuantitativo.

Tabla 71: Datos del estudio control de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). En amarillo se han resaltado los datos más destacables.

Tabla 72: Datos del OA de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 73: Datos del OA de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 74: Datos de la CI de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 75: Datos de la CI de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 76: Datos de la MV de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos.

Tabla 77: Datos de la MV de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 78: Datos de la SB de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos y la población referencia.

Tabla 79: Datos de la SB de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 80: Datos del TT de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos y la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 81: Datos del TT de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 82: Datos de los tests parasimpáticos de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos y la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 83: Datos de los tests parasimpáticos de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 84: Tabla global con todos los datos del análisis cuantitativo de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos.

Tabla 85: Tabla global con todos los datos del análisis cualitativo con la distribución según tipo de respuesta de los grupos de tumores intrínsecos y extrínsecos. Se han resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 86: Datos cualitativos autonómicos clínicos de los grupos de localización cráneo-caudal representados en porcentaje y n (entre paréntesis).

Tabla 87: Datos del estudio control de los grupos de localización cráneo-caudal. Análisis cuantitativo.

Tabla 88: Datos del OA de los grupos de localización cráneo-caudal. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación de los grupos con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 89: Datos de la CI de los grupos de localización cráneo-caudal. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación de los grupos con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 90: Datos de la MV de los grupos de localización cráneo-caudal. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos entre paréntesis y negrita.

Tabla 91: Datos de la SB de los grupos de localización cráneo-caudal. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y la población referencia.

Tabla 92: Datos del TT de los grupos de localización cráneo-caudal. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación de los grupos y la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 93: Datos de los tests parasimpáticos de los grupos de localización cráneo-caudal. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación de los grupos y la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 94: Tabla global con todos los datos del análisis cuantitativo de los grupos de localización cráneo-caudal.

Tabla 95: Datos del estudio control de los grupos bulbo no/si donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 96: Datos del OA de los grupos bulbo no/si donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 97: Datos de la CI de los grupos bulbo no/si donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 98: Datos de la SB de los grupos bulbo no/si donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 99: Datos del TT de los grupos bulbo no/si donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 100: Datos de los tests parasimpáticos de los grupos bulbo no/si donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 101: Tabla global con todos los datos del análisis cualitativo con la distribución según tipo de repuesta de los grupos de bulbo si/no. Se han resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 102: Datos del estudio control de los grupos mesencéfalo/protuberancia donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis).

Tabla 103: Datos del OA de los grupos mesencéfalo/protuberancia donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 104: Datos de la CI de los grupos mesencéfalo/protuberancia donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 105: Datos de la SB de los grupos mesencéfalo/protuberancia donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 106: Datos del TT de los grupos mesencéfalo/protuberancia donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 107: Datos de los tests parasimpáticos de los grupos mesencéfalo/protuberancia donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo.

Tabla 108: Datos de la MV de los tres grupos de localización CC. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 109: Tabla global con todos los datos del análisis cualitativo con la distribución según tipo de repuesta de los mesencéfalo/protuberancia. Se han resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 110: Datos cualitativos autonómicos clínicos de los grupos Pediátrico si/no representados en porcentaje y n (entre paréntesis).

Tabla 111: Datos del estudio control de grupos Pediátrico si/no. Análisis cuantitativo.

Tabla 112: Datos del estudio control de los grupos Pediátrico si/no. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). En amarillo se han resaltado los datos más destacables.

Tabla 113: Datos del OA de los grupos Pediátrico si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 114: Datos del OA de los grupos Pediátrico si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 115: Datos de la CI de los grupos Pediátrico si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y con la población referencia (Mathias et al.).

Tabla 116: Datos de la CI de los grupos Pediátrico si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 117: Datos de la MV de los grupos Pediátrico si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos.

Tabla 118: Datos de la MV de los grupos Pediátrico si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 119: Datos de la SB de los grupos Pediátrico si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos y la población referencia.

Tabla 120: Datos de la SB de los grupos Pediátrico si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 121: Datos del TT de los grupos Pediátrico si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos y la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 122: Datos del TT de los grupos de Pediátrico si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 123: Datos de los tests parasimpáticos de los grupos de Pediátrico si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos y la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 124: Datos de los tests parasimpáticos de los grupos de Pediátrico si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 125: Tabla global con todos los datos del análisis cuantitativo de los grupos de Pediátrico si/no.

Tabla 126: Tabla global con todos los datos del análisis cualitativo con la distribución según tipo de respuesta de los grupos de Pediátrico si/no. Se han resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 127: Datos cualitativos autonómicos clínicos de los grupos IV ventrículo cirugía si/no representados en porcentaje y n (entre paréntesis).

Tabla 128: Datos del estudio control de grupos IV ventrículo cirugía si/no. Análisis cuantitativo.

Tabla 129: Datos del estudio control de los grupos IV ventrículo cirugía si/no. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). En amarillo se han resaltado los datos más destacables.

Tabla 130: Datos del OA de los grupos IV ventrículo cirugía si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 131: Datos del OA de los grupos IV ventrículo cirugía si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 132: Datos de la CI de los grupos IV ventrículo cirugía si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y con la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 133: Datos de la CI de los grupos IV ventrículo cirugía si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 134: Datos de la MV de los grupos IV ventrículo cirugía si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos.

Tabla 135: Datos de la MV de los grupos IV ventrículo cirugía si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los

datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 136: Datos de la SB de los grupos IV ventrículo cirugía si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos y la población referencia.

Tabla 137: Datos de la SB de los grupos IV ventrículo cirugía si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 138: Datos del TT de los grupos IV ventrículo cirugía si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos y la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 139: Datos del TT de los grupos de IV ventrículo cirugía si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 140: Datos de los tests parasimpáticos de los grupos de IV ventrículo cirugía si/no. Análisis cuantitativo. Se muestra la significación estadística de la comparación entre los grupos y entre estos y la población referencia (Mathias et al¹³¹).

Tabla 141: Datos de los tests parasimpáticos de los grupos de IV ventrículo cirugía si/no donde se muestra la distribución de estos grupos según el tipo de respuesta. Análisis cualitativo. Se muestran los datos en porcentajes y en n (entre paréntesis). Se ha resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 142: Tabla global con todos los datos del análisis cuantitativo de los grupos de IV ventrículo cirugía si/no.

Tabla 143: Tabla global con todos los datos del análisis cualitativo con la distribución según tipo de respuesta de los grupos de IV ventrículo cirugía si/no. Se han resaltado en amarillo los datos más destacables.

Tabla 144: Tabla que muestra la correlación mediante porcentaje de los núcleos autonómicos examinados y el diagnóstico emitido: HTA basal, Hipotensión arterial, hiperactividad simpática, hiperreactividad simpática, inestabilidad autonómica e HO.

Tabla 145: Tabla que muestra la correlación mediante porcentaje de los núcleos autonómicos examinados y el diagnóstico emitido: alteración de la sensibilidad barorreceptora, hiperactividad parasimpática, hiperreactividad parasimpática, hiperactividad vagal, POTs y lentificación de respuestas autonómicas.

Tabla 146: Tabla resumen de todos los pacientes. Se han incluido los siguientes datos: edad, sexo, cirugía, localización en TE, histología, semiología autonómica, núcleos afectados, juicio clínico y una imagen de RMN.

Tabla 147: Tabla de revisión bibliográfica de artículos que mencionen algún tipo de disfunción autonómica generada por lesiones tumorales o expansivas (siringobulbia) con afectación del TE o a la cirugía de dichas lesiones. Se han recogido los siguientes datos de cada artículo: autor, año, número de casos, edad de los pacientes, tipo de lesión, localización de la lesión, histología tumoral, clínica y hallazgos de los estudios autonómicos.



