



Intolerancia ortostática

Luis Fernando García Frade Ruíz,* Ana Paula Mas Martínez*

RESUMEN

Trastornos como la intolerancia ortostática, el síncope mediado neuralmente, la taquicardia postural ortostática, la cefalea vascular, el prolapso de la válvula mitral, la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica y el síndrome de colon irritable tienen manifestaciones en común, de manera que en la actualidad se comienzan a establecer asociaciones entre los mismos. En el presente artículo se hace una revisión de lo que podría llamarse en general disautonomía y a la vez se plantean algunas propuestas. Intolerancia ortostática crónica: la disminución sostenida en la presión arterial sistólica (PAS) (mayor a 20 mmHg) o en la presión arterial diastólica (PAD) (mayor a 10 mmHg) después de permanecer de pie durante tres minutos, que no se asocia con aumento en la frecuencia cardíaca (FC) de al menos 30 latidos por minuto, sugiere un déficit autonómico. La prueba de inclinación es una herramienta útil para el estudio de la intolerancia ortostática y síncope, la cual examina la respuesta del sistema nervioso autónomo en un medio controlado. La serotonina podría tener un papel muy importante en el origen de dichos trastornos, al provocar un estado de hiperreactividad simpática con hiporreactividad ante los fenómenos de estrés. El manejo del síncope neurocardiogénico ha consistido hasta el momento en tratamientos paliativos. Dicho tratamiento se puede dividir en no farmacológico y farmacológico, en este último los beta bloqueadores, la fludrocortisona y la midodrina han logrado un mejor control de la enfermedad. La disautonomía posee gran variedad de manifestaciones clínicas, mismas que indican la necesidad de establecer una clasificación clínica, lo que nos permitirá realizar protocolos de estudio para entender mejor la fisiopatología y diagnóstico de la enfermedad, y así establecer opciones de tratamiento más específicas para el mejor control de los pacientes.

Palabras clave: disautonomía, intolerancia ortostática, prueba de inclinación.

ABSTRACT

Upheavals such as orthostatic intolerance, neurally mediated syncope, postural tachycardia syndrome, migraine headache, mitral valve prolapse, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and irritable bowel syndrome share many manifestations in common, thus, associations among them have been established. This work is a revision of which we could call in general dysautonomia and simultaneously some proposals are postulated. Chronic orthostatic intolerance: sustained drops in systolic (>20 mmHg) or diastolic (>10 mmHg) blood pressure after standing for 3 minutes that are not associated with an increase in pulse rate of at least 30 beats per minute suggest autonomic deficit. The tilt test is a useful tool to study orthostatic intolerance and syncope, which evaluates the response of the autonomic nervous system in a controlled environment. The serotonin could have a very important role at central level as origin of these upheavals, in where it would cause a sympathetic nervous system persistently hyperactive but hyporeactive to stress. The handling of neurocardiogenic syncope has consisted until the moment in palliative treatments. The treatment can be divided in nonpharmacologic and pharmacologic, where the beta-blockers, fludrocortisone and the midodrine have obtained a better control of the disease. Dysautonomia has a great variety of clinical manifestations, which indicate the necessity to establish a clinical classification, that allow us to make study protocols to reach a better understanding of the physiopathology and diagnosis of the disease, and thus to be able to establish more specific therapeutic options for the best control of our patients.

Key words: dysautonomia, orthostatic intolerance, tilt test.

Es común encontrar en la práctica clínica pacientes con distintos trastornos que pueden indicar descontrol del sistema nervioso autónomo. Cada uno de ellos se ha recono-

cido adecuadamente a través del tiempo: intolerancia ortostática, síncope mediado neuralmente, taquicardia postural ortostática, cefalea vascular, prolapso de la válvula mitral, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome de colon irritable. Todas estas enfermedades tienen manifestaciones en común, de tal manera que actualmente se comienza a establecer relación entre las mismas.

En el presente trabajo se muestra una revisión de la fisiología del sistema nervioso autónomo, así como de las actuales teorías, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de lo que podría llamarse en conjunto, disautonomía.

* Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia: Dr. Luis Fernando García Frade Ruíz. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF. Tel: 5135-40 39. E-mail: doctorfrade@starmedia.com
Recibido: agosto, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo se activa principalmente por centros situados en la médula espinal, el tallo cerebral y el hipotálamo. Asimismo, porciones de la corteza cerebral; especialmente de la corteza límbica, pueden transmitir impulsos a los centros inferiores y de esta manera influir en el control autónomo. Las señales autónomas eferentes se transmiten al cuerpo a través de dos subdivisiones principales, llamadas sistema nervioso simpático y parasimpático.¹

Los nervios simpáticos tienen su origen en la médula espinal, entre los segmentos T-1 y L-2, desde donde pasan a la cadena simpática primero y de ahí a los tejidos y órganos que son estimulados por los nervios simpáticos. Cada vía simpática, desde la médula espinal al tejido estimulado, se compone de dos neuronas, la preganglionar y la posganglionar. El cuerpo celular de cada neurona preganglionar se localiza en el asta intermediolateral de la médula espinal. Inmediatamente después de que el nervio raquídeo abandona la columna, las fibras simpáticas preganglionares dejan el nervio y atraviesan la rama blanca hasta llegar a uno de los ganglios de la cadena simpática. La neurona posganglionar tiene entonces su origen en uno de los ganglios de la cadena simpática o en uno de los ganglios prevertebrales. Desde cualquiera de estos dos puntos de partida, las fibras posganglionares viajan a sus destinos en los diversos órganos.¹

Cerca del 75% de todas las fibras nerviosas parasimpáticas están en los nervios vagos, que recorren la totalidad de las regiones torácica y abdominal del cuerpo.

En el sistema parasimpático, excepto en el caso de unos cuantos nervios craneales, las fibras preganglionares llegan sin interrupción hasta el órgano que van a controlar. A continuación, en la pared del órgano se localizan las neuronas posganglionares.¹

Las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas secretan uno de los dos neurotransmisores sinápticos, acetilcolina y noradrenalina. Todas las neuronas preganglionares son colinérgicas, tanto en el sistema nervioso simpático como parasimpático. También las neuronas posganglionares del sistema parasimpático son colinérgicas. En cambio, la mayor parte de las neu-

ronas simpáticas posganglionares son adrenérgicas; excepto las fibras nerviosas que van a las glándulas sudoríparas, a los músculos piloerectores y a algunos vasos sanguíneos, que son colinérgicas.¹

Después de que la noradrenalina es secretada por las terminaciones nerviosas, su eliminación del sitio secretor se lleva a cabo mediante tres procedimientos distintos:

1) recaptación de las propias terminales adrenérgicas por un proceso de transporte activo, que supone la eliminación del 50 al 80% de la noradrenalina secretada; 2) difusión desde las terminaciones nerviosas a los líquidos corporales circundantes y de ahí a la sangre, lo que supone la eliminación de la totalidad de la noradrenalina restante, y 3) destrucción de una pequeña parte por enzimas.¹

FISIOLOGÍA DE LA ORTOSTASIS

La posición de pie es un factor de estrés que requiere volumen sanguíneo adecuado, así como rápida y efectiva compensación circulatoria y neurológica para mantener la presión arterial y el estado de conciencia.²

La primera defensa contra el llenado venoso es la "bomba muscular", en la que las contracciones de los músculos de las piernas y los glúteos propician un regreso de la sangre venosa que se toma del corazón. Esta bomba muscular es completamente vencida al adquirir la posición de pie sin movimiento.²

La segunda línea de defensa contra la intolerancia ortostática es la respuesta neurovascular, la cual incluye cambios rápidos en la resistencia del tono vascular (vasoconstricción), lo que limita el flujo a las extremidades y al lecho esplácnico, mientras se promueve el vaciamiento pasivo. Los mecanismos reflejos compensatorios son controlados principalmente por los barorreceptores localizados en el seno carotídeo, el arco aórtico y en las arterias coronarias proximales.²

Los efectos humorales realizan un mecanismo de defensa contra la hipoperfusión cerebral a través de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la liberación de epinefrina y vasopresina, y por efectos centrales. Estos mecanismos inician minutos después de la ortostasis, por lo que tienen poca importancia en la respuesta inmediata al cambio postural.²

Durante la posición de pie, los mecanismos compensatorios son parcialmente efectivos; sin embargo, la presión arterial sistólica no se reduce de manera significativa, la presión arterial diastólica se eleva como resultado de la disminución del volumen latido, y la expulsión ventricular disminuye 25% como resultado del llenado cardíaco parcial debido al aumento en la frecuencia cardíaca. Existe además disminución normal en el flujo sanguíneo cerebral de alrededor del 6% debido a que la autorregulación cerebrovascular funciona cerca de su límite cuando el paciente se encuentra de pie.²

SÍNCOPE

El síncope se define como la pérdida súbita del estado de conciencia con pérdida del tono postural y recuperación espontánea.³

El síncope es una manifestación clínica común en múltiples trastornos con diversos mecanismos, donde la constante final es la insuficiente perfusión cerebral para mantener el estado de conciencia.⁴ En el cuadro 1 se muestran los diagnósticos diferenciales del síncope.

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de síncope

Enfermedades neurológicas

Ataque isquémico transitorio vertebrobasilar (o migraña basilar)
Síndrome del robo de la subclavia
Arteritis de Takayasu
Inestabilidad autonómica (disautonomía familiar, enfermedad del cordón espinal)
Síndrome convulsivo
Trastornos del sueño

Enfermedades cardíacas

Anormalidades estructurales
Disfunción miocárdica
Hipotensión ortostática (síndrome de taquicardia postural ortostática)
Arritmias
Síncope mediado neuralmente

Metabólico/tóxico

Hipoxia
Hipoglucemia
Hipocaliemia
Hipomagnesemia
Intoxicación medicamentosa

Enfermedades psiquiátricas

Hiperventilación
Pseudoconvulsiones
Crisis conversiva
Ataques de pánico
Depresión mayor

Diagnóstico de la causa de síncope

Se recomienda realizar electrocardiograma en todos los pacientes ya que los hallazgos pueden orientar para tomar decisiones sobre el manejo inmediato de una enfermedad subyacente, por ejemplo la necesidad de colocar un marcapaso para el bloqueo aurículo-ventricular completo. Los estudios de laboratorio básicos de rutina (medición de electrolitos séricos, biometría hemática, exámenes de función renal y concentraciones de glucosa) no son recomendados en todos los pacientes. Éstos deben realizarse sólo cuando están específicamente indicados de acuerdo con los hallazgos de la historia clínica y la exploración física.³

Valoración cardiológica

Si no puede confirmarse clínicamente una enfermedad cardíaca estructural, si el síncope se asocia al ejercicio, o si existe enfermedad estructural cardíaca conocida de gravedad indeterminada, se recomienda realizar ecocardiograma y prueba de esfuerzo, además, monitoreo electrocardiográfico de 24 horas³ en casos seleccionados.

Entre las enfermedades cardíacas estructurales que pueden resultar en síncope están: la cardiomiopatía hipertrófica, la estenosis de la válvula aórtica, la cardiopatía congénita cianótica, la hipertensión pulmonar primaria, el síndrome de Eisenmenger, el mixoma auricular y el síndrome de Marfan. Entre las causas de disfunción miocárdica que pueden resultar en síncope están: las anomalías de las arterias coronarias, la enfermedad de la arteria coronaria adquirida y la miocarditis.⁵

Valoración neurológica

El electroencefalograma proporciona información diagnóstica en menos del 2% de los casos de síncope. La tomografía computada de cráneo proporciona nueva información diagnóstica en 4% de los casos. Los ataques isquémicos transitorios que afectan las arterias carótida o vertebrobasilar rara vez resultan en síncope. No existen estudios que demuestren la utilidad del Doppler carotídeo o transcraneal en la evaluación del síncope. Estos estudios no son recomendados, a menos que el paciente tenga síntomas neurológicos o signos de isquemia transitoria.³

Valoración psiquiátrica

Los trastornos de ansiedad generalizada, trastornos de pánico y depresión mayor pueden causar síncope en pacientes predispuestos a reacciones mediadas neuralmente. El abuso y la dependencia de alcohol y drogas también pueden desencadenar síncope. Los pacientes con síncope secundario a trastornos psiquiátricos son generalmente jóvenes sin enfermedad cardíaca y con frecuencia tienen síncope recurrente.³

En la práctica clínica se han observado pacientes con trastornos psiquiátricos, manifestaciones clínicas compatibles con la disautonomía y el síncope recurrente con prueba de inclinación negativa, por lo que "no todos los pacientes con trastornos psiquiátricos y síncope son disautonómicos".

INTOLERANCIA ORTOSTÁTICA CRÓNICA Y SÍNCOPE MEDIADO NEURALMENTE

La intolerancia ortostática crónica se define como "el desarrollo de síntomas crónicos durante la posición de pie, los cuales desaparecen al acostarse".⁶

La disfunción autonómica incluye formas primarias como la falla autonómica primaria y la disautonomía familiar (el síndrome de Riley-Day es un trastorno genético autosómico recesivo caracterizado por un defecto en los nervios sensitivos y autonómicos. Esta alteración es causada por una mutación en el gen IKBKAP localizado en el cromosoma 9q31^{7,8} por el cual muchos niños mueren durante los primeros años de vida debido a neumonía por aspiración)⁹ y formas secundarias, como la enfermedad de Parkinson y la diabetes mellitus. También puede ocurrir disautonomía inducida por medicamentos, y formas agudas pueden estar relacionadas con neuropatías periféricas, por ejemplo, el síndrome de Guillain Barré.

Los síntomas de la intolerancia ortostática crónica incluyen mareo, por lo general asociado a palidez, intolerancia al ejercicio, fatiga, debilidad, diaforesis, visión borrosa, dolor torácico, polipnea, palpitaciones, temblor, ansiedad, náusea, acrocianosis, cefalea, rubor, malestar abdominal, dolor muscular o articular, zumbido de oídos, insomnio y deterioro neurocognitivo.^{2,5,6}

En la práctica clínica se ha observado que los pacientes pueden manifestar combinación de estos síntomas. Algunos pacientes pueden referir únicamente

sensaciones leves de éstos, o bien, combinaciones que alternan en tiempo y gravedad de los mismos, tras lo cual se puede manifestar o no síncope asociado. Si bien el ortostatismo suele agravar los síntomas, varios pacientes los tienen aún al encontrarse sentados.

Por lo general es necesaria una historia de tres meses o más antes del diagnóstico de intolerancia ortostática,² aunque no es raro identificar en la historia clínica antecedentes de estos síntomas en la adolescencia.

Los síntomas predominantes en los pacientes con intolerancia ortostática, con o sin síncope, son la fatiga constante, el mareo intermitente (que puede o no estar asociado con los cambios de posición), la sensación de pérdida de la estabilidad (los pacientes refieren sentir la necesidad de hacer contacto con un objeto fijo después de cierto tiempo de estar de pie), así como la pérdida de la orientación espacial, y es frecuente que se impacten contra objetos fijos al caminar. Es común, además, la existencia de parestesias, sobre todo en los miembros superiores.

Los primeros síntomas de intolerancia ortostática se manifiestan con frecuencia después de una enfermedad infecciosa, por lo que se ha propuesto una relación entre estas anormalidades y la respuesta inflamatoria.⁶

Las palpitaciones en los pacientes con intolerancia ortostática sin taquicardia postural ortostática pueden deberse a fenómenos relacionados con variabilidad en la frecuencia cardíaca, relacionada o no con los cambios de posición. Es común que el paciente identifique ciertos "disparadores" de las palpitaciones, por ejemplo, después de fumar tabaco.

Aunque cuando se interroga al paciente con intolerancia ortostática puede sospecharse cefalea de características vasculares, ésta se manifiesta más a menudo en los pacientes con taquicardia postural ortostática.

El prolapso de la válvula mitral y enfermedad gastrointestinal, incluido el síndrome de colon irritable, también se han asociado. Un subgrupo de pacientes con prolapso de la válvula mitral es conocido por tener disfunción autonómica, con un estado hiperadrenérgico.²

Entre los factores que pueden precipitar o agravar los síntomas de la intolerancia ortostática están:¹⁰

- Medio ambiente cálido, baños calientes.
- El ejercicio.
- Permanecer de pie sin movimiento por tiempo prolongado.
- Comidas abundantes altas en carbohidratos.
- Al levantarse.
- Maniobra de Valsalva.
- Depleción de volumen.
- Incorporarse después de un prolongado descanso en cama.
- Rápido cambio postural.
- Consumo de alcohol.
- Medicamentos.
- Vuelos espaciales.

Las maniobras para sospechar la existencia de dicha disautonomía incluyen la determinación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial en posición supino y de pie.¹¹

La disminución sostenida en la presión arterial sistólica mayor a 20 mmHg, o de la presión arterial diastólica mayor a 10 mmHg después de permanecer de pie durante tres minutos, que no se asocia con aumento en la frecuencia cardíaca de al menos 30 latidos por minuto, sugiere un déficit autonómico.¹¹

Otra maniobra clínica incluye la respuesta cardíaca ante una inspiración profunda y maniobra de Valsalva.¹¹

Para el análisis de la función autonómica cardiovascular además se utilizan dos instrumentos: el análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca y la prueba de inclinación.¹¹

Síncope mediado neuralmente

Otros nombres que se le han dado a este tipo de síncope son: vasodepresor, neurovascular, neurocardiogénico y síncope vasomotor. El síncope mediado neuralmente y los tipos vasovagales (síncope situacional e hipersensibilidad del seno carotídeo) constituyen los tipos más frecuentes y benignos de síncope, en los cuales se manifiesta hipotensión súbita, y con frecuencia, bradicardia.⁴

La mayoría de los pacientes con este tipo de síncope son jóvenes generalmente sanos; sin embargo, también puede manifestarse a otras edades, incluyendo la adulta.¹⁰

El síncope mediado neuralmente se produce como resultado de un reflejo aberrante que puede precipitarse por diversas condiciones; especialmente en situaciones de estrés emocional, tales como la ansiedad, el miedo y el dolor, y es quizá, una defensa primitiva.¹⁰ Otro factor precipitante es el estrés físico como la inanición, la deshidratación, la enfermedad, la anemia y la fatiga.⁵ Se puede manifestar, además, síncope posterior a la ingestión de alimentos secundario a una excesiva vasodilatación esplácnica.²

Se han realizado varios estudios para conocer la concentración plasmática de adrenalina y noradrenalina durante la prueba de inclinación, y se encontró una considerable elevación de adrenalina en comparación con las concentraciones de noradrenalina antes del síncope.^{12,13} Se cree que esta pérdida de "balance simpatoadrenal" puede contribuir a los cambios hemodinámicos que precipitan el síncope neurocardiogénico.¹²

Los episodios recurrentes de síncope mediado neuralmente se han asociado a diversas dificultades psicosociales, como la causa o consecuencia de ellos. De igual forma, existen pruebas de que la hipotensión y el síncope pueden ser concomitantes a la depresión.

Aún no hay consenso acerca del mecanismo de estas alteraciones disautonómicas. Sin embargo; el más popular de ellos, propuesto por Oberg y su grupo, plantea que tras la disminución del retorno venoso se produce una hipercontractilidad del ventrículo izquierdo (causada por activación simpática) lo que resulta en un "reflejo paradójico" mediado por fibras C desmielinizadas que viajan del ventrículo izquierdo al sistema nervioso central y causan una respuesta vagal con bradicardia y vasodilatación. Otras teorías incluyen una falla en la respuesta humoral con disminución en la liberación de epinefrina, renina y vasopresina. No obstante, aún no queda claro cómo estos cambios en la respuesta humoral pueden causar las anomalías hemodinámicas observadas en estos pacientes.¹⁰

Taquicardia postural ortostática

La taquicardia postural ortostática se conoce al menos desde 1940² y originalmente fue definida por Schondorf y Low como "el incremento sostenido de la frecuencia cardíaca de al menos 30 latidos por minuto, o el incremento de la frecuencia cardíaca que excede

los 120 latidos por minuto cuando se cambia de la posición supino a la posición de pie".⁶

La taquicardia postural ortostática es la forma más común de intolerancia ortostática.² Aproximadamente del 75 al 80% de los pacientes son mujeres entre 14 y 50 años de edad. Las razones por las que se manifiesta más en las mujeres no están claras, no obstante se sabe que este género es más vulnerable a la intolerancia ortostática. La relación con el ciclo menstrual o con los estrógenos y progestágenos aún no se ha establecido.⁶

Los pacientes con taquicardia postural ortostática pueden tener inestabilidad diaria, y los síntomas incluyen mareo, cefalea, dolor torácico, palpitaciones, disnea, palidez, náusea, intolerancia al ejercicio y fatiga. El hallazgo principal a la exploración física es la taquicardia al adoptar la posición de pie; sin embargo, también puede haber hipotensión y taquicardia en reposo.²

La enfermedad tiene un curso continuo o intermitente casi siempre durante años, pero en ocasiones también puede limitarse por sí sola.⁶

La cefalea ortostática se ha atribuido, hasta el momento, a la hipotensión intracraneal y la disminución del flujo sanguíneo cerebral; sin embargo, Mokri y Low realizaron un estudio en pacientes con cefalea ortostática y taquicardia postural ortostática en el cual insistieron en lo siguiente: 1) no todos los casos de cefalea ortostática resultan en hipotensión intracraneal o en disminución del flujo sanguíneo cerebral, y 2) la cefalea ortostática puede, de manera ocasional, ser la principal manifestación de taquicardia postural ortostática.¹⁴

La intolerancia ortostática o taquicardia postural ortostática se debe sospechar en pacientes con cefalea ortostática cuando no haya hipotensión intracraneal, especialmente si se trata de mujeres jóvenes, y de manera particular cuando está relacionada con síntomas que pueden manifestarse en la taquicardia postural ortostática, aun cuando estas características no guíen al complejo sindrómico.¹⁴

En la práctica clínica se ha observado la aparición de microinfartos corticales en estudios de imagen cerebral en pacientes con cefalea de características vasculares, con o sin el antecedente de migraña, que tiene además todas las otras manifestaciones de disau-

tonomía, sobre todo en los pacientes sin taquicardia postural ortostática.

Se pueden distinguir por lo menos tres variantes fisiológicas de la taquicardia postural ortostática con base en la determinación del flujo sanguíneo periférico y de la resistencia arterial periférica concomitante a cambios característicos en la circulación regional.⁶

a) Taquicardia postural ortostática de bajo flujo: se distingue por palidez, por lo general con disminución del flujo sanguíneo.

b) Taquicardia postural ortostática de flujo normal: se distingue por un fenotipo normal en supino con resistencias periféricas normales pero aumento de éstas al estar de pie. En estos casos existe hipovolemia redistributiva.

c) Taquicardia postural ortostática de alto flujo: se relaciona con neuropatía y se distingue porque hay gasto cardiaco elevado debido a la vasoconstricción periférica inadecuada, tanto en la posición supina como en la posición de pie. De manera típica los pacientes están acianóticos, tibios al tacto y con filtración excesiva que resulta en edema.

Aunque esta clasificación fisiológica tiene el potencial de redefinir el tratamiento, la clasificación de taquicardia postural ortostática con flujo bajo, normal y alto no ha sido producto de experimentos de laboratorio, por lo que es necesario realizar más estudios para llevar estos hallazgos a la práctica clínica.⁶

La bibliografía contiene varias explicaciones para un reservorio venoso anormal en la intolerancia ortostática o taquicardia postural ortostática, que incluyen: 1) invasión deteriorada de las venas o en su respuesta ante la estimulación simpática;² 2) existencia de neuropatía autonómica que afecta de manera predominante los miembros inferiores, lo que resulta en denervación hipersensitiva α -1 adrenérgica;¹⁵ 3) disminución en la sensibilidad del receptor β 1; 4) hipersensibilidad del receptor α -1; 5) alteración en la venoconstricción, y 6) aumento en la filtración capilar.²

La teoría más reciente respecto a la intolerancia ortostática con taquicardia fue propuesta por Shannon y su grupo, quienes plantean el siguiente defecto: dentro de la fisiología de la sinapsis del sistema nervioso simpático, la noradrenalina es liberada desde el interior de las vesículas en la neurona hacia el espacio sináptico en el que puede interactuar con receptores α

y β pre y postsinápticos. Aproximadamente 80% de la noradrenalina en el espacio sináptico es recapturada por el transportador de noradrenalina dentro de la neurona que la liberó y aproximadamente 20% pasa a la circulación. La noradrenalina recapturada es convertida primordialmente en dihidroxifenilglicol por la monoamino oxidasa; mientras que otra cantidad de noradrenalina es "re-empaquetada" dentro de las vesículas sinápticas. El dihidroxifenilglicol se libera hacia la circulación por medio de difusión.

En las personas con deficiencia del transportador de noradrenalina, la liberación de noradrenalina dentro del espacio sináptico es normal, pero debido a la pobre actividad del transportador de noradrenalina, menos del 80% es recapturada dentro de la neurona que la liberó, por lo que la cantidad liberada a la circulación es mayor al 20%. Además, existe mayor cantidad de noradrenalina disponible para interactuar con los receptores adrenérgicos en el espacio sináptico. Debido a la disminución en la recaptura de noradrenalina, la producción de dihidroxifenilglicol disminuye y su baja concentración neuronal resulta en baja concentración de éste en el plasma, y por consecuencia una relación de dihidroxifenilglicol plasmático-noradrenalina plasmática mayor de la normal.¹⁶

Dicha deficiencia en el transportador de noradrenalina está relacionada con la mutación Ala457Pro; sin embargo, ésta no explica todas las causas de intolerancia ortostática. En conclusión, la identificación de un transportador de noradrenalina deficiente en pacientes con intolerancia ortostática sugiere un mecanismo no reconocido anteriormente en algunos pacientes con este trastorno.¹⁶

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

Los avances en el conocimiento acerca del diagnóstico e historia natural del prolapso de la válvula mitral, proporcionaron en las últimas décadas una visión más amplia de esta condición, por lo que ahora se entiende que el término "prolapso de la válvula mitral" no constituye una simple enfermedad, sino una amplia variedad de distintos procesos.¹⁷

En esa variedad están, por un lado, los pacientes con la enfermedad verdadera, con una válvula engrosada, redundante y proliferación mixomatosa. Estos pacientes con frecuencia son hombres mayores de

edad, o personas con enfermedad del tejido conectivo, quienes están en riesgo de regurgitación mitral severa, endocarditis infecciosa y muerte súbita.

Por el otro lado, están los pacientes jóvenes con una válvula mitral morfológicamente normal, en quienes la válvula se inclina hacia el interior de la aurícula izquierda durante la sístole, asociado con un "click" sistólico a la auscultación y existencia de los criterios para prolapso valvular en el ecocardiograma. Estos pacientes deben considerarse una variante normal, ya que no están en alto riesgo de complicaciones.¹⁷

En los últimos años, el prolapso de la válvula mitral se ha asociado con la disfunción autonómica o neuroendocrina que resulta en síntomas relacionados, como fatiga, palpitaciones, dolor torácico, intolerancia al ejercicio, disnea, cefalea, mareo, trastornos del sueño, gastrointestinales, extremidades frías y ataques de pánico. Se considera que estos pacientes tienen síndrome del prolapso de la válvula mitral.¹⁸ Bouknight y O'Rourke plantearon la asociación de síntomas complejos comunes con la manifestación de prolapso de la válvula mitral, la cual puede ser casualidad más que causa-efecto.¹⁷

FIBROMIALGIA

La fibromialgia es un síndrome complejo caracterizado por el dolor muscular difuso acompañado de múltiples "puntos dolorosos" en diferentes localizaciones.¹⁹

Múltiples estudios confirman que la fibromialgia es más común en las mujeres que en los hombres, con una relación 7:1.¹⁹

Otros síndromes que pueden tener relación con el estrés y que comparten superposición sustancial con la fibromialgia incluyen el síndrome de fatiga crónica y el síndrome de la vejiga irritable. La fibromialgia también es concomitante con otros trastornos crónicos, como el síndrome de colon irritable, la cefalea, la depresión, la ansiedad y la obesidad.¹⁹

Veale y su grupo encontraron que aproximadamente dos tercios de los pacientes con fibromialgia también tienen síndrome de colon irritable, contra únicamente 10% del grupo control.¹⁹

Varios grupos de investigadores, con la utilización del análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca y la prueba de inclinación, demostraron que la disfun-

ción del sistema nervioso autónomo es frecuente en pacientes con fibromialgia. Este nuevo conocimiento llevó a proponer que la disautonomía puede tener un papel central en la patogénesis de la fibromialgia. Incluso se ha planteado que la fibromialgia puede constituir un síndrome doloroso por la actividad simpática sostenida. Esta disautonomía se distingue por un sistema nervioso simpático que es hiperactivo de manera persistente, pero hiporreactivo al estrés.¹¹

Vaeroy y su grupo realizaron un estudio con Doppler, con medición del flujo sanguíneo cutáneo en las manos de pacientes con fibromialgia, y encontraron que los pacientes tienen menor respuesta vasoconstrictora a la estimulación con frío. Este grupo concluye que las manifestaciones cutáneas de la fibromialgia previamente interpretadas como fenómeno de Raynaud deben reconsiderarse.¹¹

La disautonomía puede explicar las características multisistémicas de la fibromialgia. Los pacientes con fibromialgia tienen alta incidencia de manifestaciones clínicas cuando se comparan con pacientes con otras enfermedades reumáticas multisistémicas. Estas características distintivas son: trastornos del sueño, fatiga, parestesias, cefalea, ansiedad, síndrome seco, fenómeno de Raynaud, rigidez matutina y colon irritable. La implacable hiperactividad simpática puede explicar los trastornos del sueño, la ansiedad, el pseudo-fenómeno de Raynaud, el síndrome seco y la irritabilidad intestinal.¹¹

Peres y su grupo identificaron migraña en 36.5% de los pacientes con criterios de fibromialgia. La migraña y la fibromialgia son dos alteraciones similares, ambos se manifiestan preponderantemente en mujeres y tienen comorbilidad bidireccional con trastornos afectivos. Las alteraciones psicosociales y las anomalías psicológicas ocurren, con frecuencia, en pacientes con migraña y fibromialgia. En la fibromialgia ha habido mayor incidencia de depresión, ansiedad, somatización y antecedentes de abuso físico o sexual. Tanto en la fibromialgia como en la migraña hay respuesta al tratamiento con antidepresivos y ambas pueden tener una fisiopatología en común con anomalías de la serotonina en ambas condiciones.²⁰

Ciertas pruebas sugieren relación entre la hipotensión mediada neuralmente y la fibromialgia. Ambos trastornos están asociados en mujeres. Los síntomas

de la hipotensión mediada neuralmente son similares a los de la fibromialgia e incluyen: diaforesis, visión borrosa, náusea y fatiga. Los síntomas pueden precipitarse en ambos trastornos por el ejercicio y el estrés. La hipotensión mediada neuralmente puede ser provocada por la prueba de inclinación en pacientes con fibromialgia, la cual a su vez provoca dolor.²¹

SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Este síndrome se distingue clínicamente por fatiga debilitante persistente o recidivante durante más de seis meses en ausencia de cualquier otra causa médica identificable. La causa de este síndrome es desconocida.²²

Síntomas de intolerancia ortostática como fatiga incapacitante, mareo, disminución en la concentración, temblor y náusea se manifiestan con frecuencia en pacientes con síndrome de fatiga crónica.²²

Del 40 al 90% de los pacientes con síndrome de fatiga crónica reportan síncope o mareo. Existe un reporte de respuesta anormal a la prueba de inclinación en siete adolescentes con síndrome de fatiga crónica, cuatro de los cuales respondieron a tratamiento para síncope mediado neuralmente.²³ Bou-Holagah y su grupo reportaron en otro estudio respuesta hemodinámica anormal en 22 de 23 pacientes con síndrome de fatiga crónica por lo que se sugiere que estos síndromes pueden estar sobrepuestos y agregan que los síntomas de estos pacientes pueden mejorar tras la terapia dirigida hacia este reflejo cardiovascular anormal.²⁴

Tanaka y su grupo estudiaron a 28 pacientes entre 10 y 22 años de edad con síndrome de fatiga crónica, y con la utilización de un grupo control con 20 sujetos sanos determinaron los siguientes resultados. Se reportó intolerancia ortostática con respuesta cardiovascular al adoptar la posición de pie en 16 de los 28 pacientes con síndrome de fatiga crónica: ocho pacientes tuvieron hipotensión ortostática espontánea, dos manifestaron hipotensión ortostática retardada y seis taquicardia postural ortostática. Asimismo, determinaron la concentración de oxi-hemoglobina cerebral y encontraron ausencia de una recuperación rápida de la misma en 15 de los 16 pacientes con síndrome de fatiga crónica e intolerancia ortostática, así como en 6 de 12 pacientes con síndrome de fatiga crónica sin intolerancia ortostática, pero sólo en 2 de

los 20 pacientes del grupo control. Por ello concluyen que la falla hemodinámica cerebral en pacientes con síndrome de fatiga crónica e intolerancia ortostática sugiere una relación entre la falla de oxigenación cerebral y la fatiga crónica.²⁵

Kenny y su grupo encontraron en otra serie que la cuarta parte de los pacientes con síncope vasovagal tienen alta prevalencia de síntomas de síndrome de fatiga crónica, lo que sugiere la posible fisiopatología en común entre ambos síndromes.²³ Existe evidencia de taquicardia postural ortostática en 25 al 50% de los pacientes adultos con síndrome de fatiga crónica.⁶

Los pacientes con síndrome de fatiga crónica que tienen síntomas sincopales deben analizarse para síncope mediado neuralmente. Es necesario realizar más estudios para confirmar la relación entre estos dos síndromes.

SÍNDROME DE COLON IRRITABLE

El síndrome de colon irritable constituye un trastorno gastrointestinal frecuente en la práctica clínica, y con el cual la mayoría de los clínicos están familiarizados. En 1849 Cumming llamó al síndrome de colon irritable: "el intestino está en ocasiones constipado, y en otras laxado en la misma persona". El síndrome de colon irritable es definido en la actualidad con base en los criterios de Roma modificados, como la manifestación de malestar o dolor abdominal durante al menos 12 semanas (no necesariamente consecutivas) en los últimos 12 meses, que no puede ser explicado por anomalías estructurales o bioquímicas, y que tiene al menos dos de las siguientes tres características: el dolor cesa tras la defecación, su comienzo está asociado con el cambio en la frecuencia de los movimientos intestinales o con el cambio en la forma de las evacuaciones.²⁶

En México se reporta que 93% de los pacientes afectados con el síndrome son mujeres,²⁷ y aunque no existen estudios epidemiológicos adecuados, en algunos se determinó que el síndrome tiene prevalencia del 16 al 21%.²⁸ La edad de comienzo del síndrome puede variar de 17 a 53 años.²⁷

Los pacientes con síndrome de colon irritable tienen mayor prevalencia de alteraciones psiquiátricas, que incluyen depresión mayor, trastorno de pánico, fobia

social, somatización y varios síntomas extraintestinales como cefalea, dolor lumbar, insomnio, fatiga, debilidad, rigidez, mareo y palpitaciones. Existe sobreposición del síndrome de colon irritable con otros trastornos episódicos crónicos como la fibromialgia, la vejiga irritable, los trastornos premenstruales, el síndrome de fatiga crónica, las alteraciones de las funciones neurovegetativas (sueño, libido y apetito)¹⁹ y probablemente la intolerancia ortostática.²⁶ Se ha informado que dichos síntomas son más prevalentes en los pacientes con predominio de constipación que en quienes tienen diarrea,²⁸ lo cual puede deberse a mayor actividad simpática.

Entre las teorías del origen del síndrome de colon irritable están la motilidad intestinal alterada, el desequilibrio de neurotransmisores, la hipersensibilidad visceral, los factores psicosociales, la infección y la inflamación. En este artículo no se profundizará sobre estas teorías ni sobre las manifestaciones clínicas; que ya son conocidas, y sólo se resaltarán los aspectos importantes en relación con la disautonomía.

Motilidad intestinal: las anomalías motoras del intestino delgado en el síndrome de colon irritable tienden a desaparecer con el sueño y a exacerbarse con el estrés.²⁹

Hipersensibilidad visceral: las imágenes con resonancia magnética funcional y tomografía por emisión de positrones cerebrales demuestran diferentes niveles de activación en el tálamo y corteza anterior después de la distensión con balón del recto en pacientes con la enfermedad, comparado con sujetos normales. Estos hallazgos sugieren un defecto central primario en el procesamiento del dolor visceral.²⁶

Factores psicosociales: el estrés psicológico puede alterar la motilidad del colon e intestino delgado en personas sanas y en sujetos con la enfermedad. Más del 60% de los pacientes con síndrome de colon irritable refieren síntomas como somatización, ansiedad, depresión y ataques de pánico. La prevalencia de abuso físico o sexual previo fue reportada en 32 a 44% de los pacientes con el síndrome y su existencia se correlaciona con la gravedad de los síntomas.²⁹

Se ha propuesto que experiencias tempranas en la vida pueden afectar el sistema nervioso central y conferir una predisposición a un estado de hipervigilancia que se traduce en hiperalgesia visceral.²⁶

PRUEBA DE INCLINACIÓN

La prueba de inclinación es una herramienta útil para el estudio de la intolerancia ortostática y síncope. Ésta se basa en los cambios fisiológicos existentes después de adoptar la posición de pie con un secuestro de aproximadamente 700 mL de sangre en las partes inferiores del cuerpo. La prueba de inclinación examina la respuesta del sistema nervioso autónomo en un medio controlado. En el primer paso de la prueba se coloca al paciente en posición supina durante 30 minutos y posteriormente se coloca inclinado de 60 a 80° por 30 minutos más. La estimulación farmacológica (con isoproterenol, isosorbide) se utiliza en ocasiones como un paso adicional.¹¹

El consenso del American College of Cardiology Expert publicado en 1996 hace las siguientes recomendaciones respecto a la prueba de inclinación:³⁰

1. El ángulo de inclinación debe ser igual o mayor a 60°. Un ángulo menor provoca estrés ortostático insuficiente.

2. La duración de la inclinación es probablemente la determinación más importante de la sensibilidad y especificidad de la prueba; no obstante, la duración óptima no se ha determinado. En ausencia de provocación farmacológica, la duración de la inclinación de 30 a 45 minutos, de 60 a 80°, es bien aceptada.

3. La provocación farmacológica es una herramienta adicional útil para producir síncope neurocardiogénico, no obstante ésta incrementa el número de falsos positivos.

La fase pasiva de la prueba cuenta con especificidad del 90% (rango de falso positivo del 10%).³¹

Se considera respuesta normal a la prueba un incremento de la frecuencia cardíaca de 10 a 15 latidos por minuto, elevación de la presión arterial diastólica cerca de 10 mmHg y cambio discreto en la presión arterial sistólica.¹¹

Para algunos autores existen sólo dos cambios anormales en la prueba de inclinación: la hipotensión ortostática y taquicardia postural ortostática,¹¹ mientras que para otros hay tres tipos de respuesta anormal: hipotensión ortostática con bradicardia, hipotensión ortostática sin bradicardia y taquicardia postural ortostática.⁴

En la figura 1 se muestra una propuesta de estudio del paciente con disautonomía. Ante síntomas compa-

tibles con disautonomía se deberá tener alta sospecha clínica para el diagnóstico, posteriormente se descartarán otros padecimientos orgánicos que puedan dar como resultado síntomas similares, como anemia, insuficiencia renal, suprarrenal, hipertiroidismo, etc. En caso de estudios de laboratorio básicos y perfil tiroideo en rangos de normalidad, se podrán realizar otros estudios de laboratorio y gabinete complementarios según el caso, tales como electrocardiograma, holter cardíaco, ecocardiograma, electroencefalograma, estudios de imagen cerebral como tomografía o resonancia magnética, perfil inmunológico, etc. En caso de normalidad de éstos se deberá realizar finalmente prueba de inclinación, la cual puede resultar positiva con taquicardia postural ortostática o hipotensión ortostática con o sin bradicardia, y por último se deberá realizar valoración psiquiátrica como estudio complementario. En caso de obtenerse una prueba de inclinación negativa y descartadas otras alteraciones orgánicas, con los estudios previos se podrá realizar finalmente la valoración psiquiátrica.

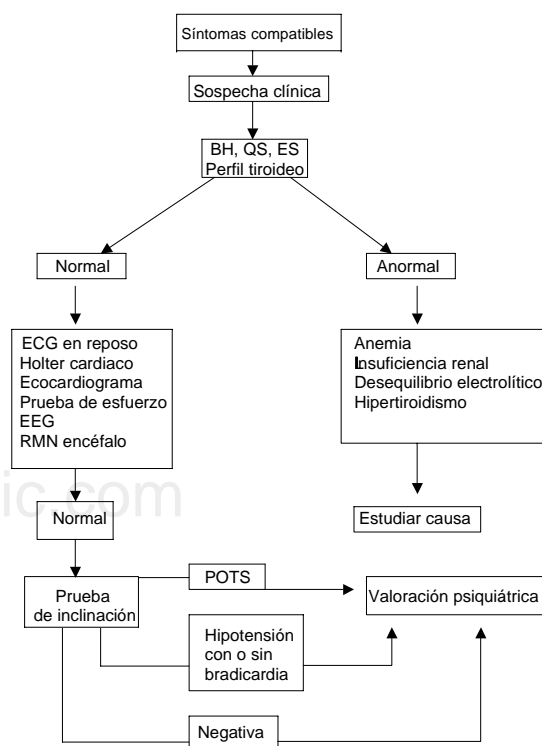


Figura 1. Protocolo de estudio del paciente con disautonomía. POTS: taquicardia postural ortostática.

DISCUSIÓN

De acuerdo con la gran variedad de manifestaciones clínicas y con las teorías hasta el momento propuestas acerca del origen de la disautonomía, parecería que tal y como señalan Cadman³⁰ y el grupo de psiquiatría de Warnock y Clayton,¹⁹ la serotonina podría tener un papel muy importante a nivel central como origen de dichos trastornos, al provocar un estado de hiperreactividad simpática con hiporreactividad ante los fenómenos de estrés, quizá dentro de una compleja interacción entre el sistema límbico y el hipotálamo, donde pudiera existir a manera de "memoria emocional" la predisposición desde la infancia al desarrollo de tan variadas manifestaciones. Así lo mencionan Feinberg y su grupo, quienes señalan que 17% de los sujetos en cuya infancia tuvieron periodos de detención de la respiración con la boca abierta, y expresión de angustia siempre seguida de un estímulo doloroso, frustración o enojo, son propensos a llegar a padecer síncope mediado neuralmente.⁵

Aunque es clara la relación clínica entre los trastornos mencionados, dentro de lo que se denomina "rompecabezas clínico" es necesario establecer una clasificación clínica que permita ordenar todos estos padecimientos, y así identificar a los pacientes dentro de este gran espectro clínico, y en consecuencia establecer protocolos de estudio, diagnóstico y tratamiento quizá más específicos.

Por ello, se propone una clasificación clínica de la disautonomía (cuadro 2), la cual, de acuerdo con los signos y síntomas predominantes, puede dividirse en hiperreactiva e hiporreactiva. Pueden existir síntomas de una o en forma mixta; es decir, pacientes que pueden tener tanto manifestaciones de hiperreactividad como hiporreactividad, aunque ambas formas se muestren con hiporreactividad simpática ante los fenómenos de estrés.

TRATAMIENTO

El manejo del síncope neurocardiogénico ha consistido hasta el momento en tratamientos paliativos. Dicho manejo se puede dividir en tratamiento no farmacológico y farmacológico.

Cuadro 2. Propuesta de clasificación clínica de la disautonomía

<i>Disautonomía hiperreactiva</i>	<i>Disautonomía hiporreactiva</i>
Variabilidad de la frecuencia cardíaca	Variabilidad de la frecuencia cardíaca
Taquicardia postural ortostática	Intolerancia ortostática crónica con o sin síncope
Variabilidad de la presión arterial	Hipotensión
Palpitaciones	Palpitaciones
Fibromialgia	Mareo
Disuria	Disnea
Cefalea	Cefalea
Sudoración	Parestesias
Dispareunia	Edema
Síndrome premenstrual	Pérdida de la orientación espacial
Fatiga	Fatiga
Síndrome de colon irritable	Síndrome de colon irritable
Trastornos del sueño	Trastornos del sueño
Trastornos psiquiátricos	Trastornos psiquiátricos

Tratamiento no farmacológico

1. Aumento en la ingestión de sal y líquidos.
2. Uso de medias compresivas.
3. Educación del paciente.

El aumento en la ingestión de sal y de líquidos permite aumentar el volumen sanguíneo, lo que puede reducir la frecuencia de intolerancia ortostática que precede al síncope. Se pueden obtener beneficios mediante la educación del paciente advirtiéndole que evite las situaciones que lo conducen al síncope.³⁰

Tratamiento farmacológico

En el síncope neurocardiogénico se han utilizado múltiples tratamientos farmacológicos, como los beta bloqueadores, los mineralocorticoides, los agentes anticolinérgicos, los agentes alfa adrenérgicos, la disopiramida, la teofilina y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

La mayor parte de los estudios se han realizado sin grupos control con placebo y han sido pequeños. Sin embargo, las selecciones que con frecuencia hacen los investigadores se basan en la experiencia clínica, más que en estudios objetivos.³⁰

Bloomfield y su grupo sugieren que el tratamiento farmacológico sea para pacientes que tienen tres o más episodios de síncope (por su alta probabilidad de recurrencia).³⁰

Para los pacientes con hipertensión arterial y en quienes la prueba de inclinación tras estimulación farmacológica fue positiva, el beta bloqueador debe ser el fármaco de primera elección, el cual, de manera teórica, al reducir la contractilidad miocárdica, reduce la activación de los mecanorreceptores ventriculares, además de bloquear algunos efectos centrales de la serotonina. La fludricortisona o midodrina, que pueden exacerbar la hipertensión, deben indicarse en los pacientes normotensos. A los pacientes que tienen falla terapéutica con monoterapia, es recomendable añadirles un segundo medicamento, como beta bloqueador y fludricortisona.³¹

En algunos estudios los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (fluoxetina, sertralina y paroxetina) han proporcionado más ventajas, en comparación con grupos placebo. Sin embargo, es necesario realizar más estudios. Desafortunadamente los efectos adversos de los tres medicamentos, como la ansiedad, el insomnio, la diarrea, la náusea, la cefalea y la disfunción sexual, son causas comunes de la interrupción del tratamiento en los pacientes con depresión y trastornos psiquiátricos relacionados.³¹

El mejor método para determinar la eficacia farmacológica es evaluar la recurrencia de los síntomas a través del tiempo, y no mediante la repetición de la prueba de inclinación. Aún no existe consenso en cuanto a la duración de dicho manejo farmacológico.³¹

Los trastornos psiquiátricos son una manifestación habitual en los pacientes con disautonomía, como causa o consecuencia de la misma; por lo que la adecuada valoración psiquiátrica es fundamental para el mejor control de los pacientes.

MANEJO DE LA DISAUTONOMÍA EN LA FIBROMIALGIA

El manejo de la disautonomía en la fibromialgia puede dividirse, como señala Martínez-Lavin, en tratamiento no farmacológico y farmacológico.¹¹

Tratamiento no farmacológico

- Evitar productos simpaticomiméticos (caféina, nicotina).
- Ejercicio aeróbico gradual.
- Bio-retroalimentación.

- Consumo libre de agua mineral.
- Medias compresivas.

Tratamiento farmacológico

- Evitar la polifarmacia.
- Uso de benzodicepinas como clonazepam para mejorar el patrón del sueño y disminuir la ansiedad.
- Bajas dosis de beta bloqueadores no cardioselctivos (como propranolol).
- Expansión de volumen con fludricortisona.
- Antagonistas de receptores de serotonina.
- Fármacos antineuropáticos (como bloqueadores de canales de calcio).

CONCLUSIÓN

La disautonomía podría tener su origen en el neurotransmisor central serotonina, el cual, a través de una compleja interacción entre el sistema límbico y el hipotálamo, podría provocar un constante estado de hiperactividad simpática con hiporreactividad ante los fenómenos de estrés. La disautonomía posee gran variedad de manifestaciones clínicas, por lo que es necesario establecer una clasificación clínica, que permitirá realizar protocolos de estudio para alcanzar un mejor entendimiento de la fisiopatología y diagnóstico de la enfermedad y así establecer opciones de tratamiento más específicas para el mejor control de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Guyton A.C. Sistema nervioso autónomo y médula suprarrenal. En: Tratado de fisiología médica. 8ª ed. México: Interamericana McGraw-Hill, 1992.
2. Stewart J. Orthostatic intolerance in pediatrics. J Pediatr 2002;140(4):404-11.
3. Kapoor W. Syncope. N Engl J Med 2000;343(25):1856-62.
4. Weimer L, Williams O. Syncope and orthostatic intolerance. Med Clin North Am 2003;87(4):835-65.
5. Feinberg A, Lane-Davies A. Syncope in the adolescent. Adolesc Med 2002;13(3):553-67.
6. Stewart J. Chronic orthostatic intolerance and the postural tachycardia syndrome (POTS). J Pediatr 2004;145(6):725-30.
7. Huneycutt D. Atypical manifestations of infections in patients with familial dysautonomia. Am J Med 2003;115(6):505-6.
8. Axelrod FB. Familial dysautonomia. Muscle Nerve 2004; 29(3): 352-63.
9. Tirosh I. Heat stroke in familial dysautonomia. Pediatr Neurol 2003;29(2):164-6.
10. Weimer L. Syncope and orthostatic intolerance for the primary care physician. Prim Care 2004;31(1):175-99.

11. Martínez- Lavin M. Management of dysautonomia in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28(2):379-87.
12. Goldstein DS. Sympathoadrenal imbalance before neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 2003;91(1):53-58.
13. Ermis C. Comparison of catecholamine response during tilt-table-induced vasovagal syncope in patients <35 to those >65 years of age. *Am J Cardiol* 2004;93(2):225-7.
14. Mokri B. Orthostatic headaches without CSF leak in postural tachycardia syndrome. *Neurology* 2003;61(7):980-2.
15. Jacob G, Costa F, Shannon J, et al. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:1008-14.
16. Shannon J, Flatten N, Jordan J, et al. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med* 2000;342:541-49.
17. Nishimura RA. Mitral valve prolapse: implications for the primary care physician. *Am Fam Physician* 2000;61(11):3238-40.
18. Styres KS. The phenomenon of dysautonomia and mitral valve prolapse. *J Am Acad Nurse Pract* 1994;6:11-5.
19. Warnock J, Kleiton A. Chronic episodic disorders in women. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26(3):725-40.
20. Peres MF. Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine. *Neurology* 2001;57(7):1326-8.
21. Winfield JB. Pain in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25(1):55-79.
22. Schondorf R. The importance of orthostatic intolerance in the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 1999;317(2):117-23.
23. Kenny RA. Chronic fatigue syndrome symptoms common in patient with vasovagal syncope. *Am J Med* 2001;110(3):242-3.
24. Bou-Holaigah I. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1995; 274(12):961-7.
25. Tanaka H. Impaired postural cerebral hemodynamics in young patients with chronic fatigue with and without orthostatic intolerance. *J Pediatr* 2002;140(4):412-7.
26. Brenda J, Horwitz. The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2001;344(24):1846-50.
27. Awad R y col. International Prospectives. www.mindbodydigestive.com
28. Schmulson M. Colon irritable. En: *Principios de Gastroenterología*: Méndez editores, 2000;pp:501-10.
29. Orden KW. Irritable bowel syndrome. En: *Gastrointestinal and liver disease*. US: Saunders, 1998;pp:1536-48.
30. Cadman C. Medical therapy of neurocardiogenic syncope. *Cardiol Clin* 2001;19(2):203-13.
31. Grubb B. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 2005;352(10):1004-10.

medigraphic.com