

SINCOPE
CASOS INTERACTIVOS
NEUROGENICOS VERSUS NO NEUROGÉNICOS

Dr. Luis Ernesto González Sánchez
Neurólogo-Neurofisiólogo-Internista

Fisiología de la presión arterial

- **Órganos**

- Bomba
- Resistencia: arterias
- Capacitancia: venas volumen

- **Signos cardinales**

- **Aferente:**

- Receptores de presión aurícula derecha al n. vago

- **Integrativas:**

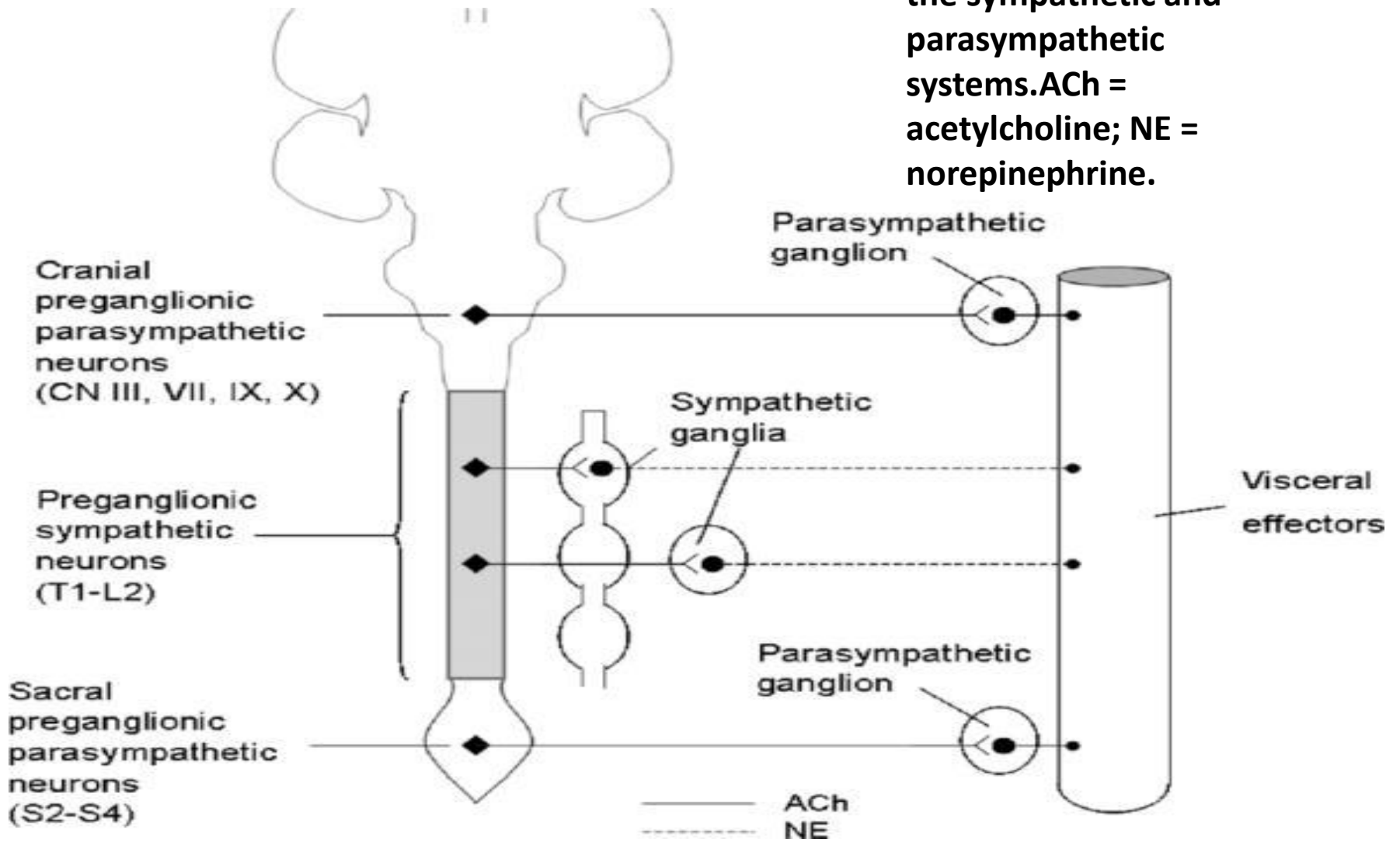
- Núcleo del tracto solitario
- Núcleos del tronco cerebral catecolaminérgicos

- **Eferente**

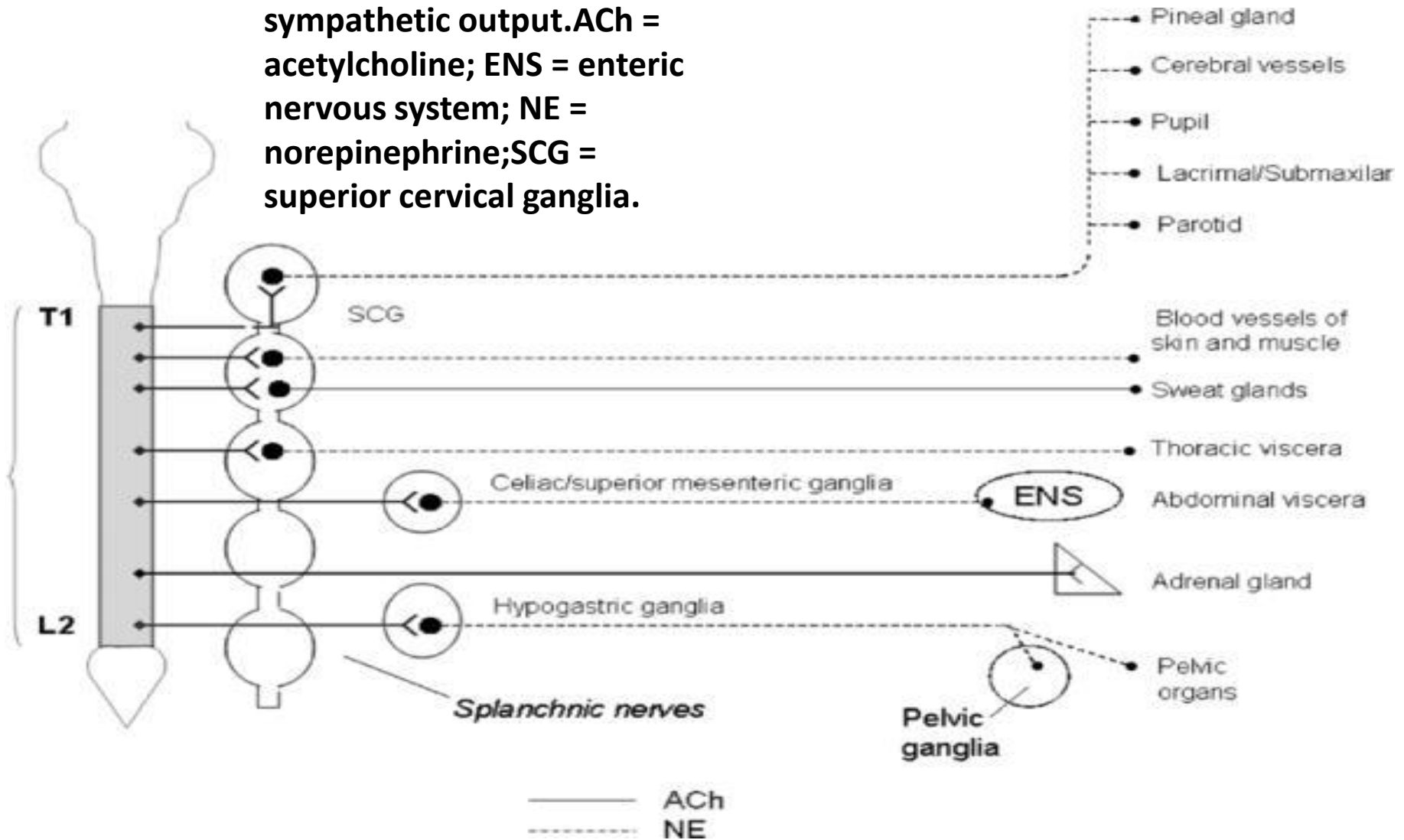
- Sistema simpático a los vasos y corazón

FIGURE 1

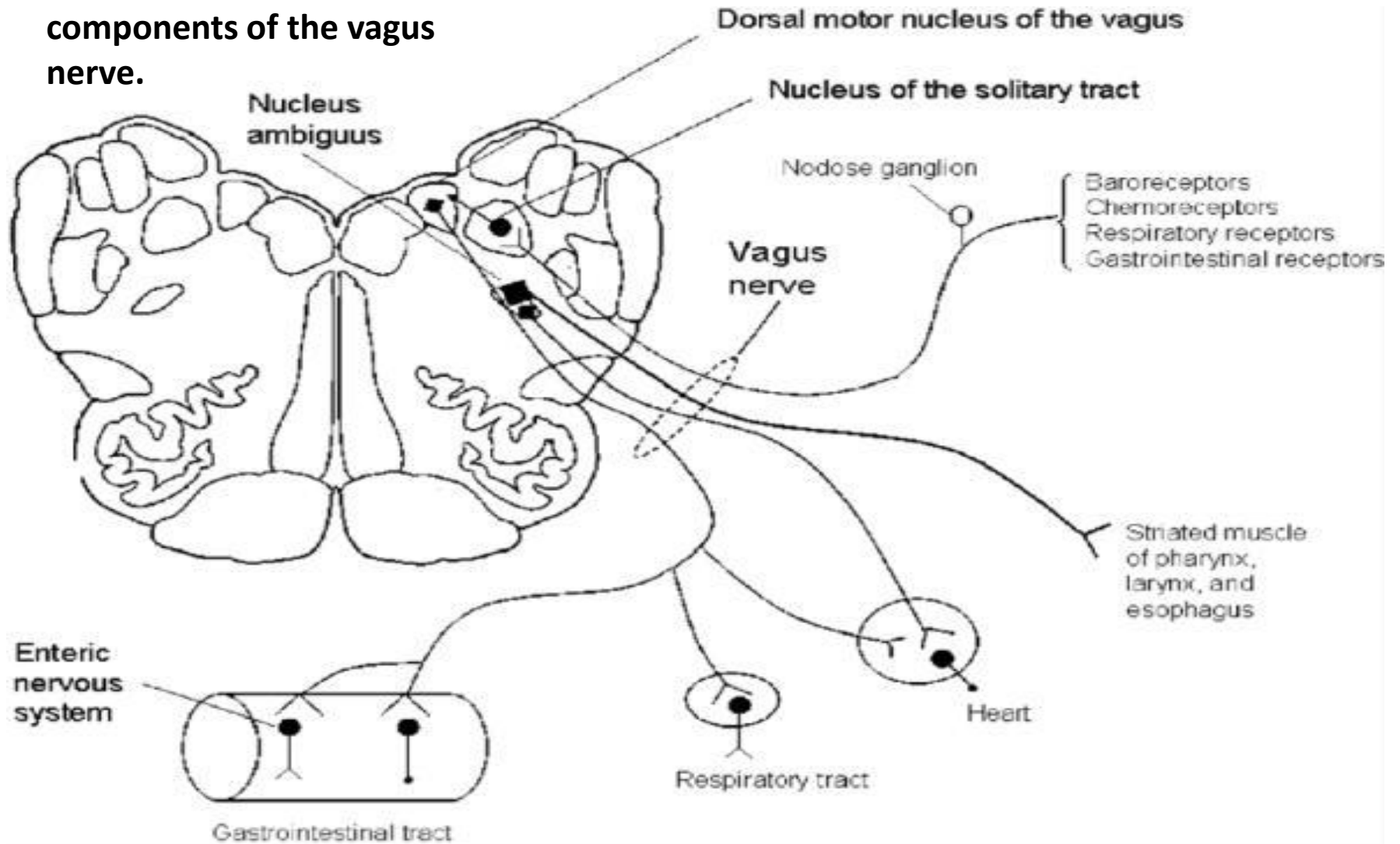
1 General organization of the sympathetic and parasympathetic systems. ACh = acetylcholine; NE = norepinephrine.

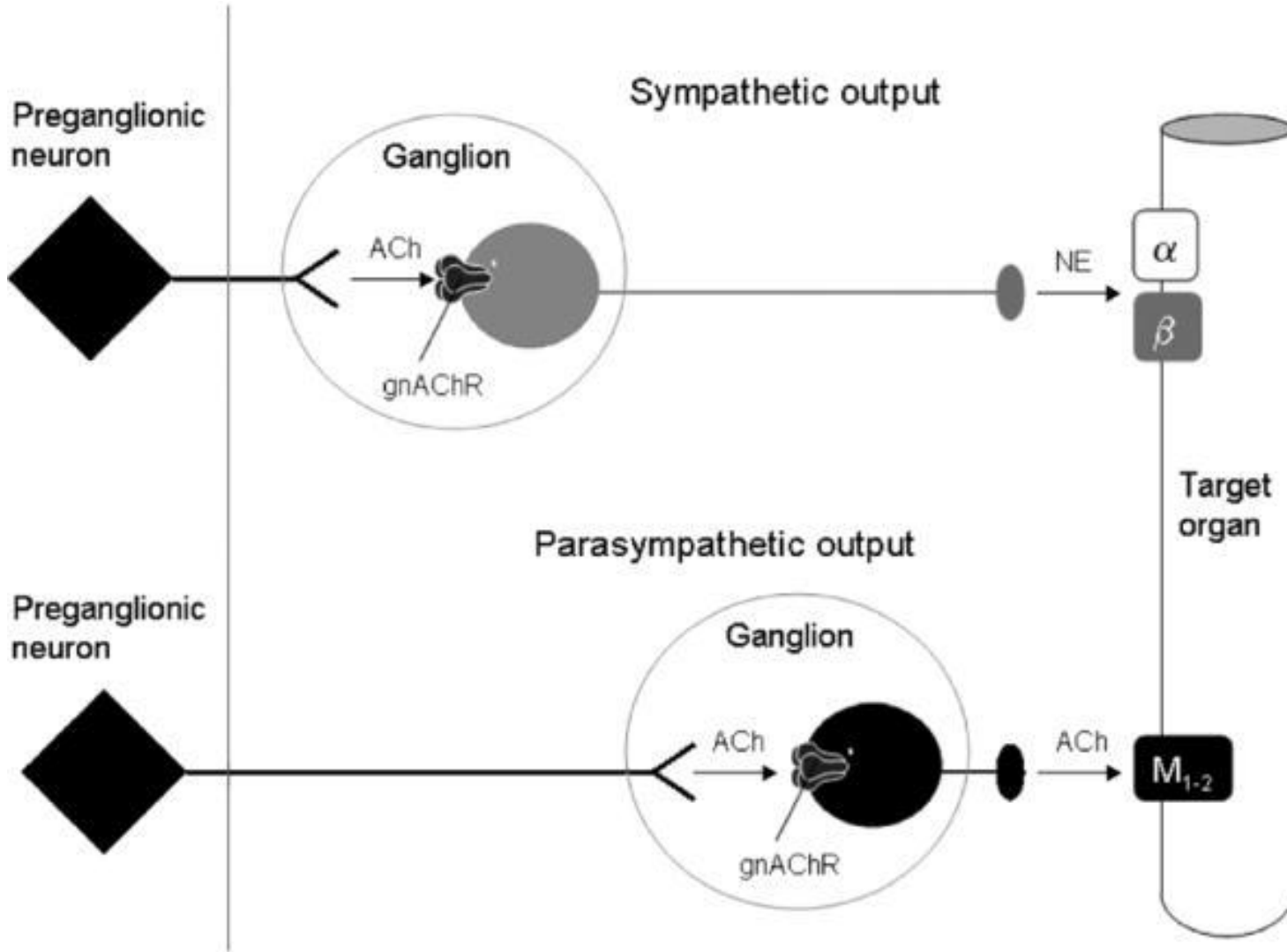


-2 Organization of the sympathetic output. ACh = acetylcholine; ENS = enteric nervous system; NE = norepinephrine; SCG = superior cervical ganglia.



-3 Afferents and efferent components of the vagus nerve.





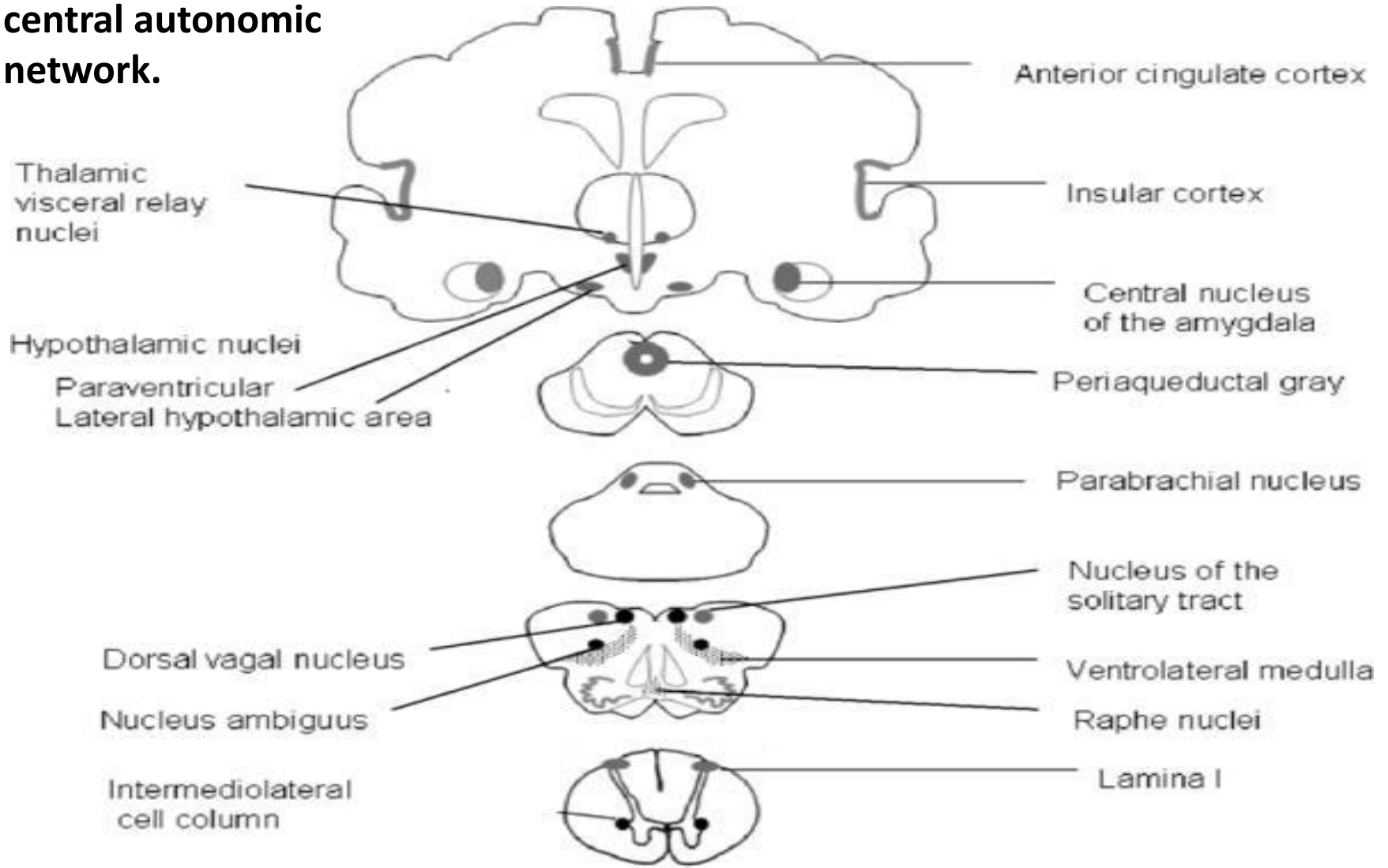
-4 Primary neurotransmission in the sympathetic and parasympathetic systems. ACh = acetylcholine; [alpha] = [alpha]-adrenoceptors; [beta] = [beta]-adrenoceptors; gnAChR = ganglion-type nicotinic acetylcholine receptors; M = muscarinic; NE = norepinephrine.

-1 Effects of the Sympathetic and Parasympathetic Systems on Different Targets and the Neurotransmitter Receptor Involved

Target	Sympathetic (Receptor)	Parasympathetic (Receptor)
Pupil	Dilatation (α_1)	Constriction (M_3)
Ciliary muscle	...	Accommodation (M_3)
Salivary and lacrimal glands	Inhibition (presynaptic [α_2 ?])	Stimulation (M_3)
Heart	Stimulation (β_1)	Inhibition (M_2)
Bronchi	Dilatation (β_2)	Constriction (M_3)
Muscle vessels	Constriction (α_1) (α_2) Dilatation (β_2)	...
Skin vessels	Constriction (α_1) Dilatation (NO?)	...
Visceral vessels	Constriction (α_1)	Dilatation (M_3 via NO; VIP)
Sweat glands	Stimulation (M_3)	...
Gastrointestinal motility	Inhibition (β_2)	Contraction (M_3) Relaxation (NO, VIP)
Gastrointestinal secretion	Inhibition (α_2)	Gastric stimulation (M_1) Gut and glands (M_3 , VIP)
Bladder detrusor	Inhibition (β_2)	Stimulation (M_3 , M_2 , ATP)
Bladder neck	Stimulation (α_1)	Inhibition?
Rectal smooth muscle	Inhibition (β_2)	Stimulation (M_3)
Erectile tissue	Constriction (α_1)	Dilatation (NO)
Vas deferens	Contraction (α_1)	...
Endocrine secretion	Stimulation of epinephrine, glucagon, renin, and thyroxine (β_2)	Stimulation of insulin, gastrin, secretin, cholecystokinin, and pancreatic polypeptide (M_3 ?)
Glycogenolysis	Stimulation (β_2)	...
Lipolysis	Stimulation (β_3)	...

ATP = adenosine triphosphate; NO = nitric oxide; VIP = vasoactive intestinal neuropeptide.

-5 Components of the central autonomic network.



Requerimientos cerebrales

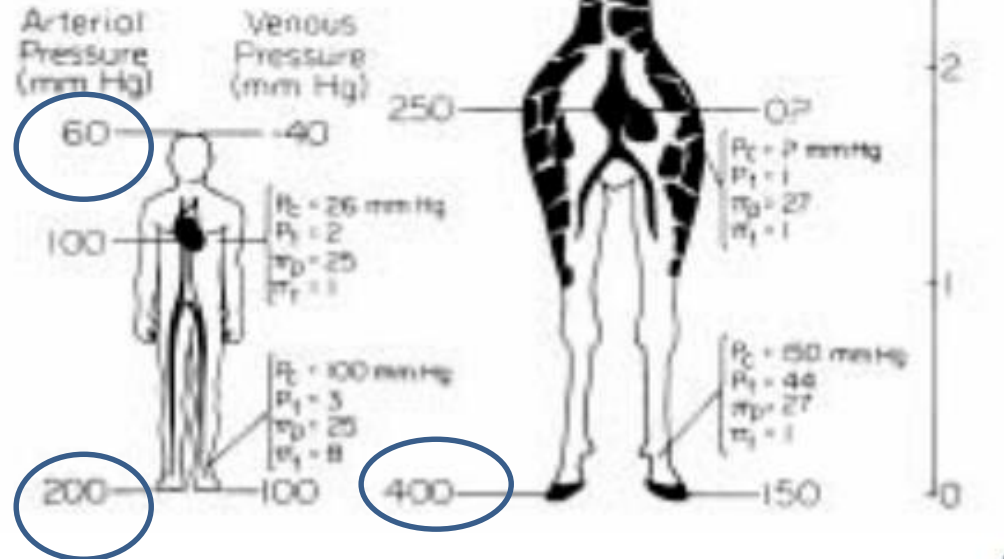
Why do we develop orthostatic intolerance?

60%
Diff a favor del humano

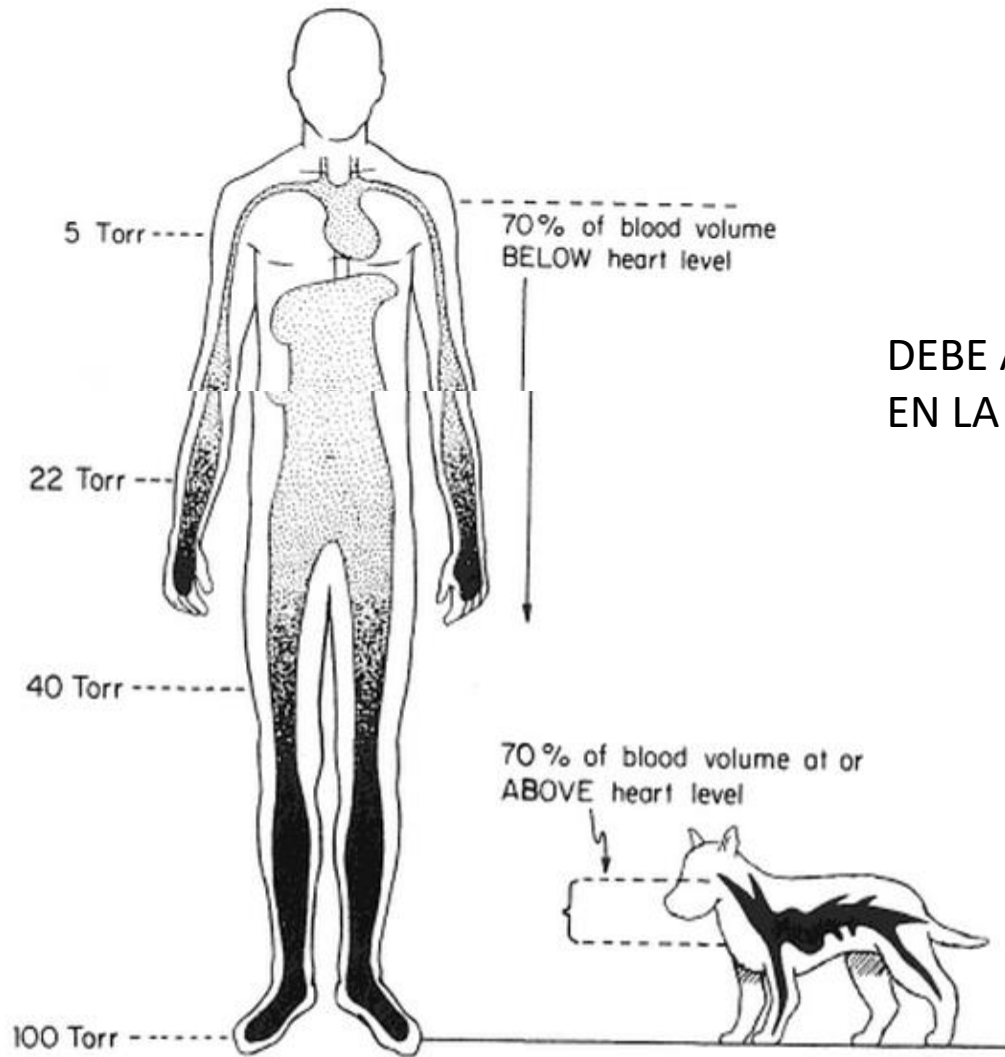
30%
200/60

Arterial Pressure (mm Hg) 75
Venous Pressure (mm Hg) -175?

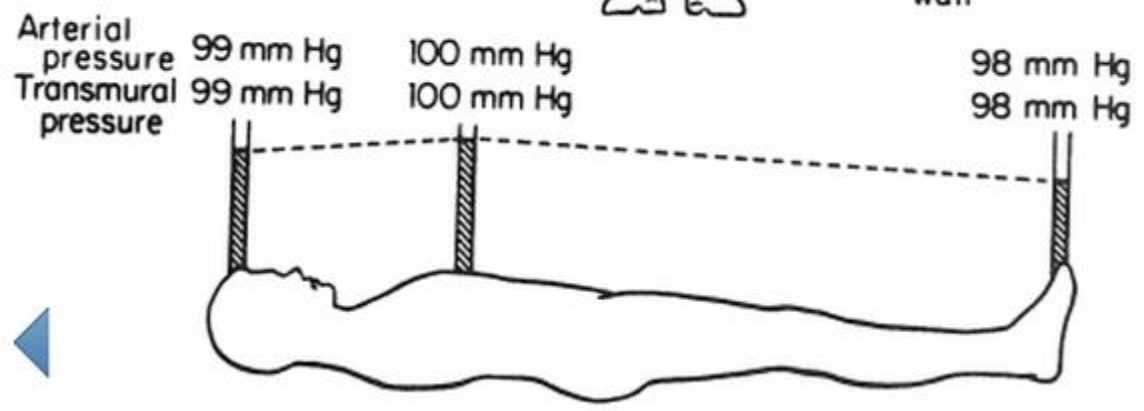
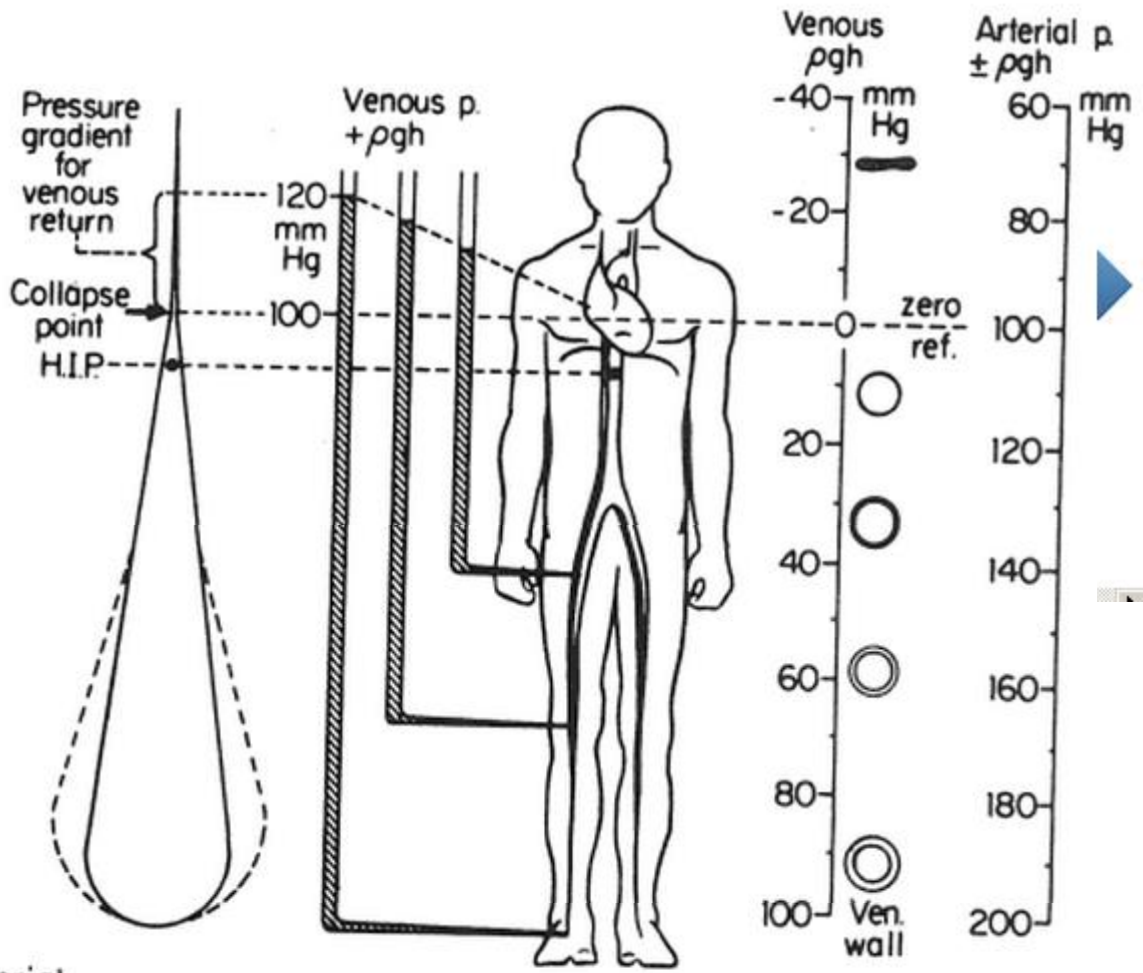
18%
400/75

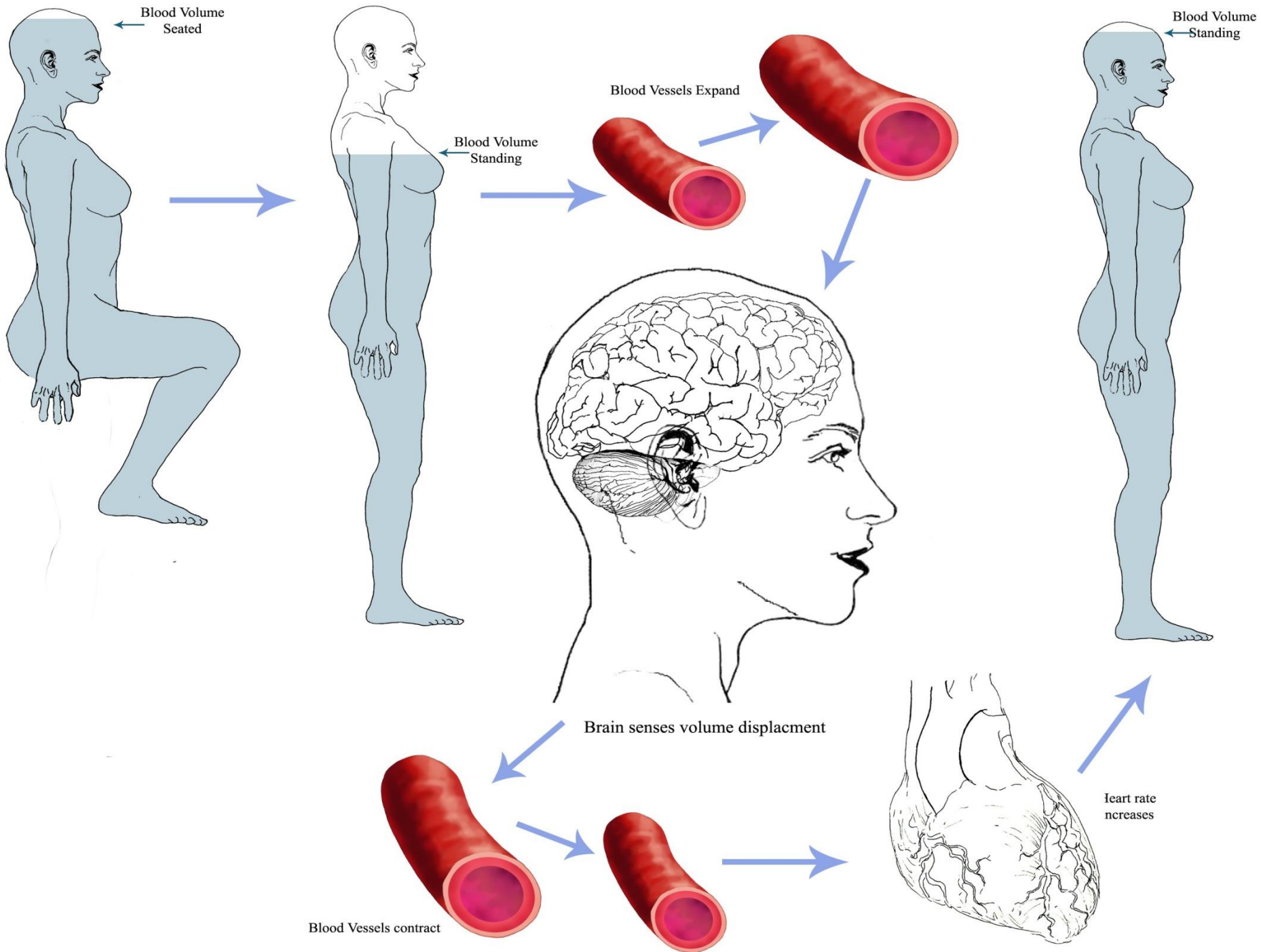


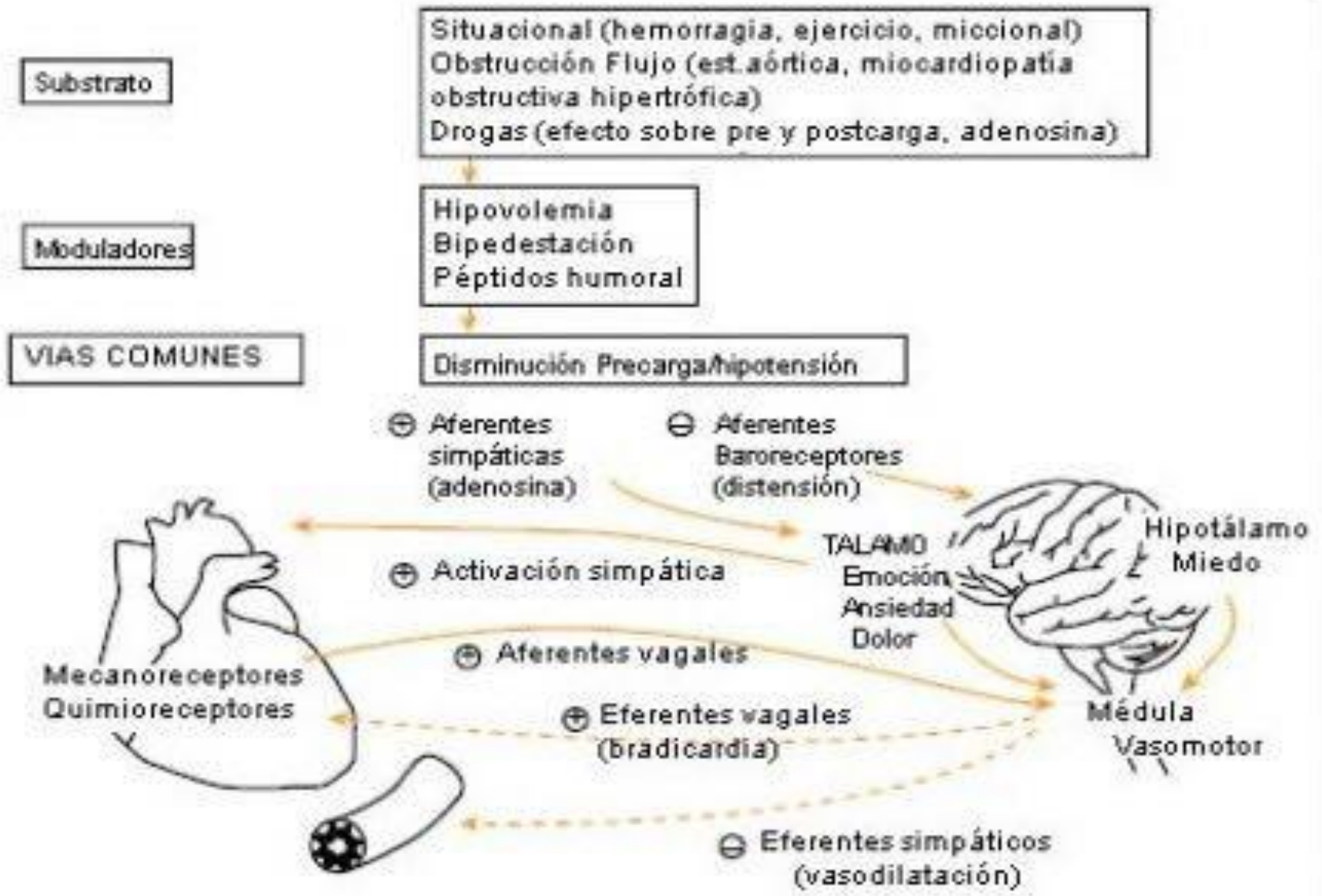
Rowell, 1993



DEBE ASCENDER 750 ML
EN LA BIPEDESTACION ACTIVA



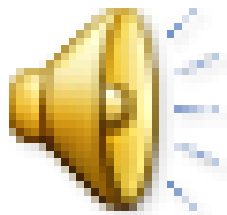




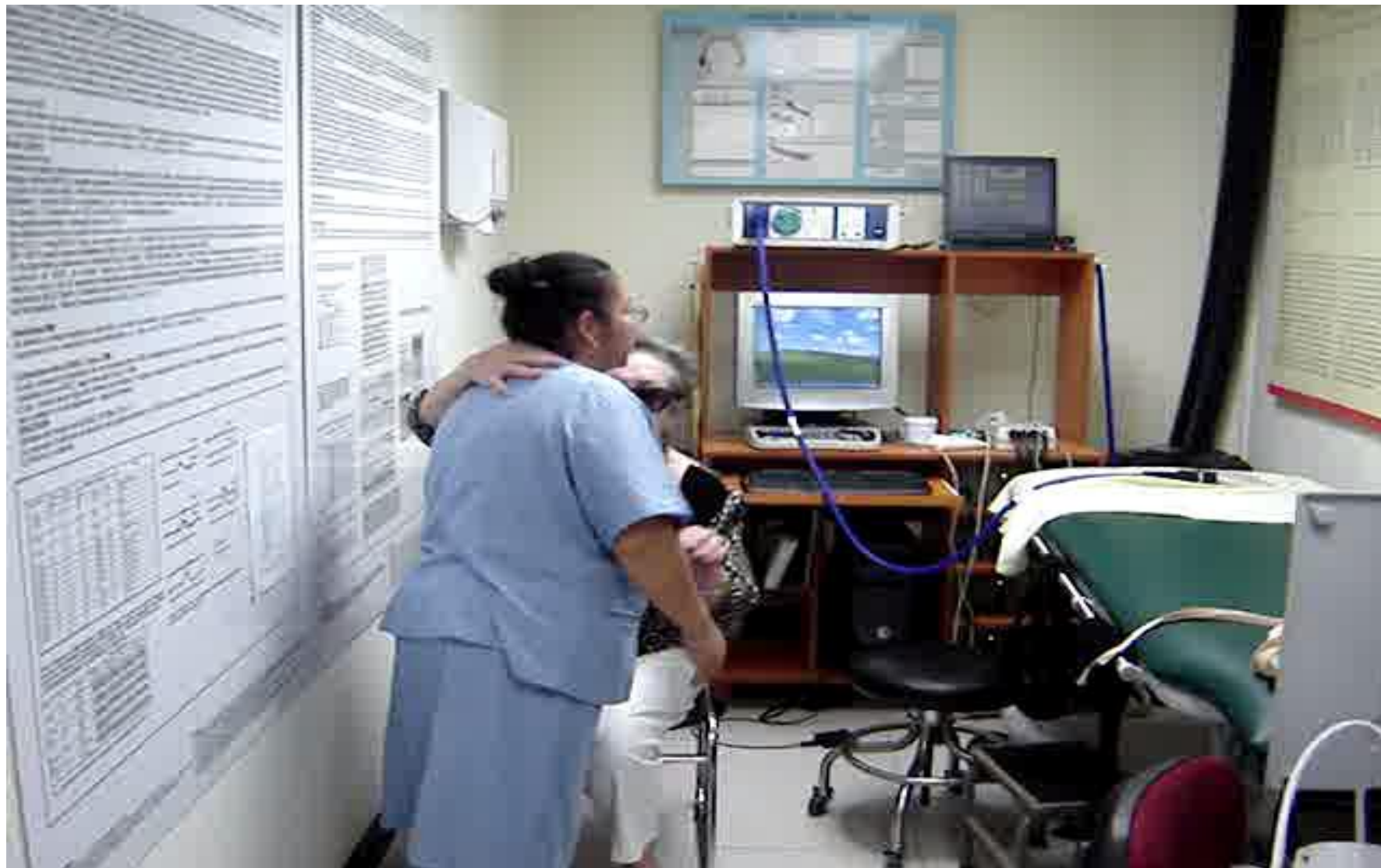
Reflejo Bezold–Jarisch. Modificado de Fenton AM. Annals of Internal Medicine, 2000

Caso clínico 1

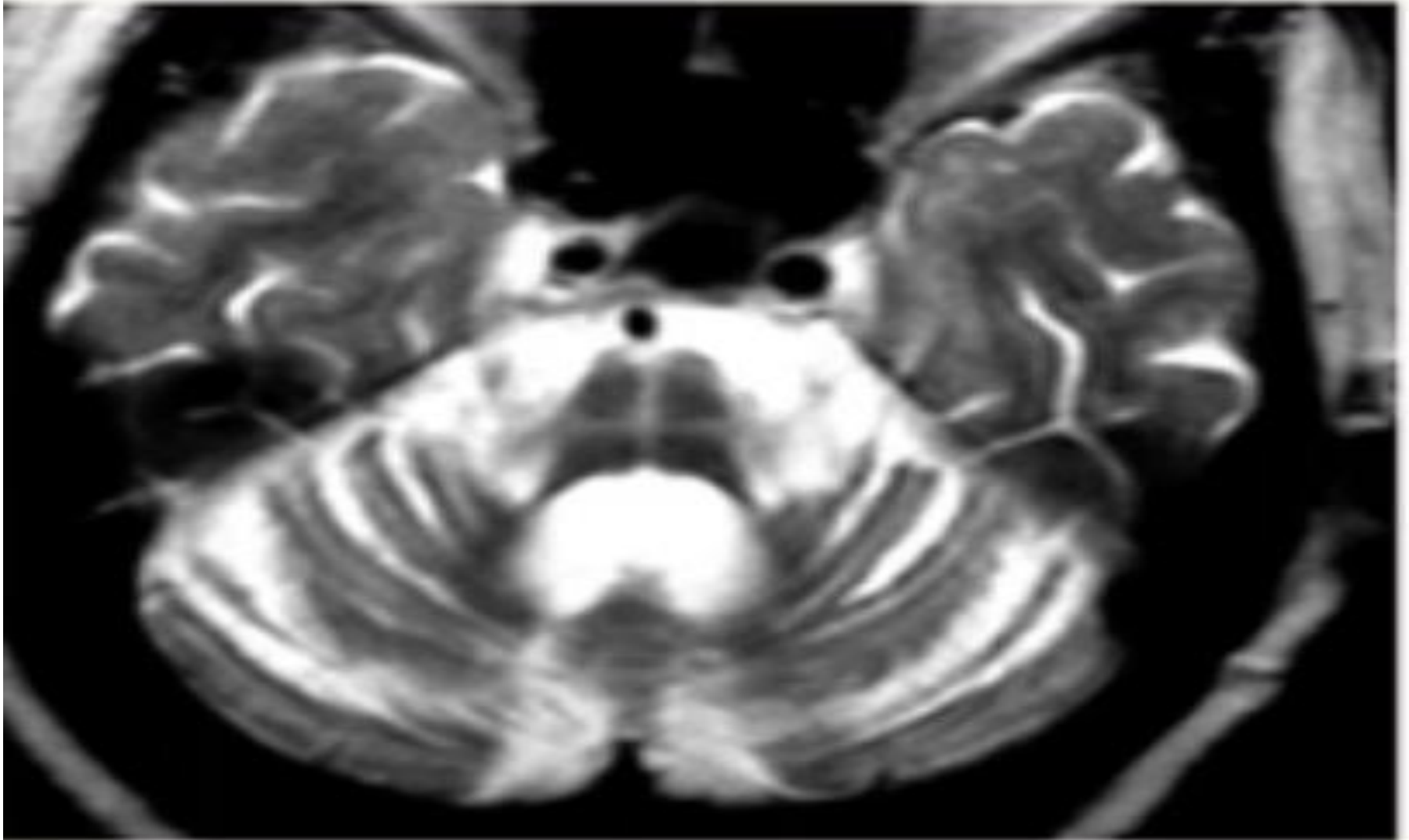
- Paciente de 85 años
- Con historia de temblor de la voz
- Falta de pesecusion ocular fraccionadas, no nistagmus
- Ataxia
- No puede caminar en tandem
- Reflejos levemente brillantes
- Ta: 164/98 en DD y de pie 116/80
- PLGS. Estridor laringueo y ausencia de atonia en REM



CASO CLINICO



RMI CEREBRAL



CUAL ES EL DIAGNOSTICO

- A. Síndrome de Wernicke
- B. Pseudoconvulsiones psicógenas
- C. Disreflexia autonómica
- D. Síndrome de Shy Drager
- E. Atrofia de sistemas múltiples

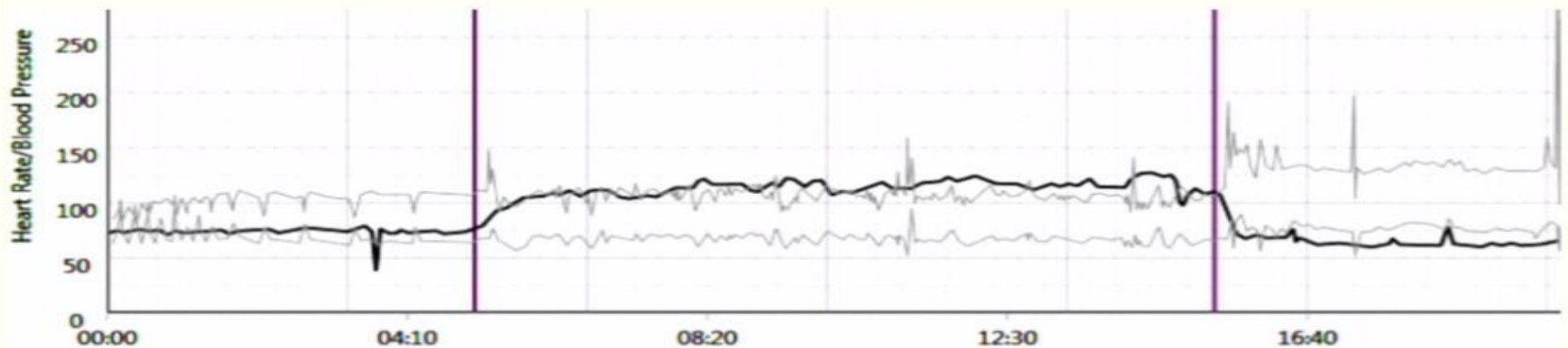
VOTAR POR LA RESPUESTA CORRECTA

Caso Clínico 2

- Paciente de 17 años de edad con fatiga incapacitante. Comenzó desde su primer año de secundaria cuando ella se sintió abrumada por sus estudios y mentalmente exhausta. En el primer año tuvo su primera caída en la escuela y fue levantada por sus padres. Tiene antecedentes de depresión y abuso sexual. Recientemente estaba en un juego de Softball bajo mucho calor y no había tomado líquidos y sintió como cabeza ligera, desvanecimiento y cayó aunque no perdió la conciencia.
- Ella reporta que el corazón le pulsa rápido. Se siente fatigada de forma continua y no mejora aunque este en el suelo, no reporta dificultades para ponerse de pie y si toma un baño caliente no tiene problemas aunque que pase 1 hora en baño caliente. Tx: anfetamina, sal, sin mejoría

Mesa basculante

- Examen neurologico normal
- Presión latido por latido: Linea gris y FC: L. Negra



Supino: FC: 75 por min, TA: 102/74 mm de Hg

A 70° : FC: 110 por min, TA: 94/67 mm de Hg no sintomas.

FCdff: 35 por min, TAS: -8, TAD: -7mm de Hg

Cual es el diagnostico

- A. Síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS)
- B. Síndrome Vasovagal
- C. Desorden conversivo
- D. Hipotensión ortostática neuralmente mediada
- E. Izquemia vertebrobasilar

VOTAR POR LA RESPUESTA CORRECTA

Case 1-3

A 34-year-old woman presented to the neurology clinic seeking another opinion regarding her 5-year history of recurrent episodes of transient loss of consciousness. The episodes occurred unpredictably, many times each day, and often when she was sitting at home watching television or lying in bed. If a spell occurred while she was standing, she would fall to the ground, but falling never resulted in bodily injury. She was not aware of any warning symptoms. Her boyfriend stated that she looked as if she were falling asleep yet was unresponsive and unarousable, and her eyes were shut, sometimes so tightly that he could not open them to check on her pupils. The duration of unresponsiveness varied from 1 to 30 minutes. Evaluations by multiple physicians including internists, cardiologists, pulmonologists, gastroenterologists, and allergists had all been unrevealing. Normal test results prior to her neurologic consultation included electrolytes, glucose, complete blood cell counts, thyroid function testing, ECG, EEG, prolonged cardiac monitoring, and echocardiogram and cerebrovascular imaging, among others.

Neurologic examination was normal. Subsequent neurologic evaluation included autonomic testing, during which a typical spell was reproduced while the patient was upright on the tilt table (Figure 1-3).

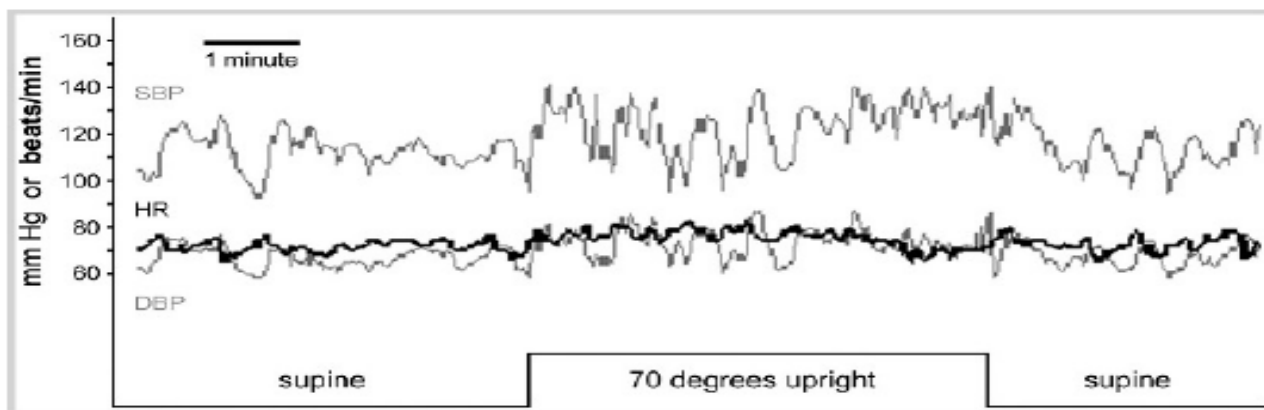


FIGURE 1-3

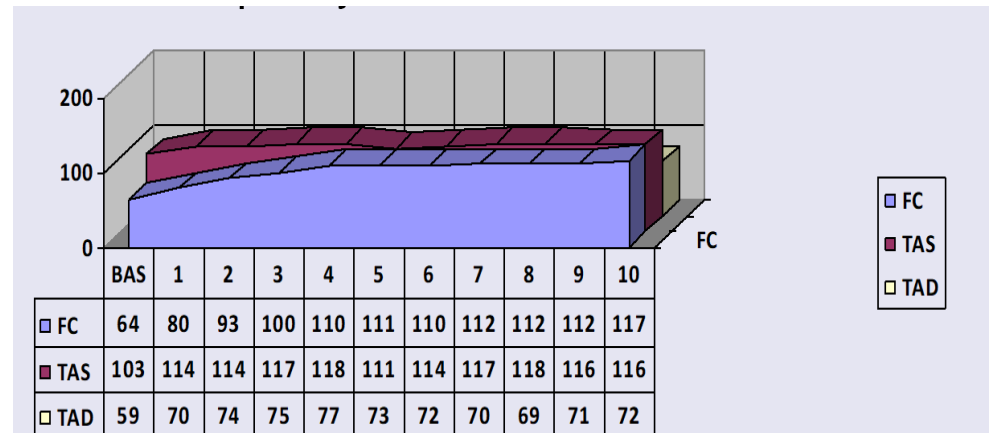
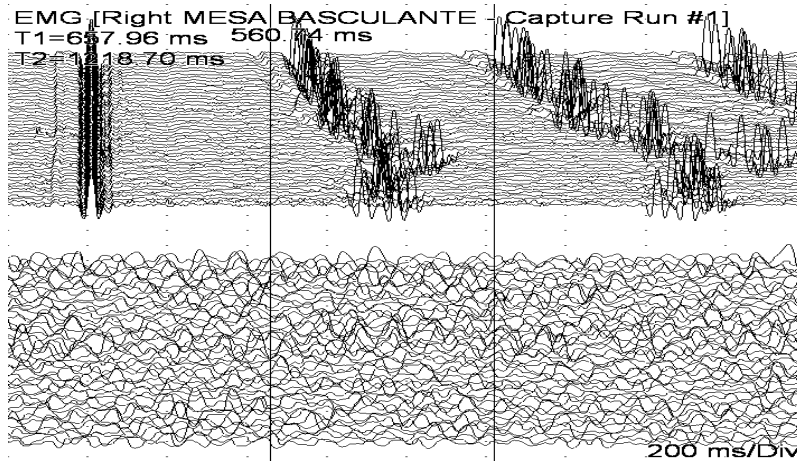
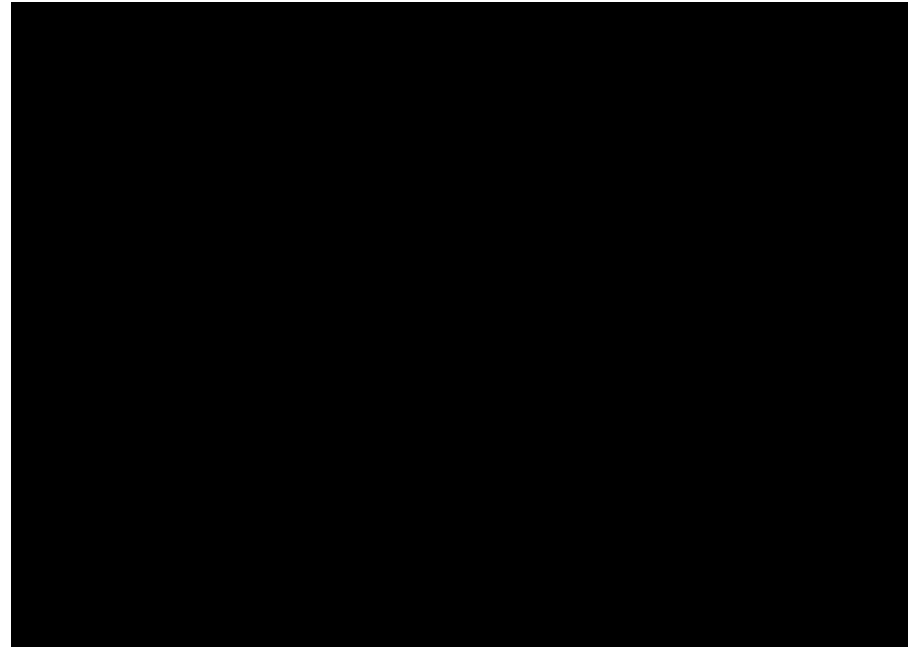
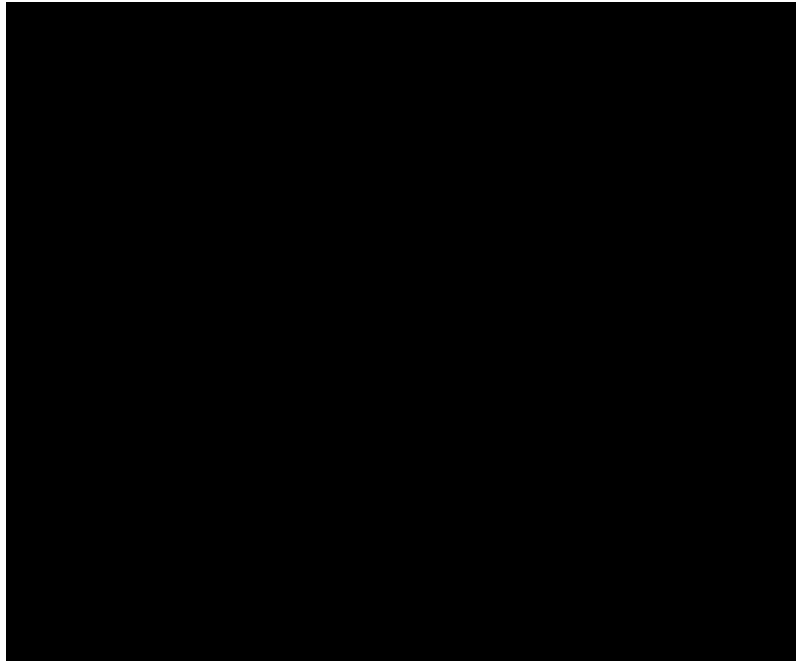
Blood pressure profile during tilt testing in a patient similar to the patient in Case 1-3 and consistent with psychogenic pseudosyncope. Beat-to-beat systolic blood pressure (SBP, upper gray line) and diastolic blood pressure (DBP, lower gray line) and heart rate (HR, black line) acquired by photoplethysmography at baseline and during 70 degrees of head-upright positioning for 5 minutes on a tilt table. The tracing shows that blood pressure and HR remain stable during apparent loss of consciousness, which occurred after being upright for 4 minutes and continued for several minutes after return to the supine position.

Comment. Demonstration of normal blood pressure and heart rate during a typical symptomatic episode is strong evidence against neurally mediated syncope and is consistent with psychogenic pseudosyncope.

CASO 3

- **Paciente de 20 años quien consulta por debilidad y desmayos**
- **Inicio: hace 1 ½ año**
- **Unos 4 episodios de desplome en el suelo con sensación de falta de energía y que no puede moverse, no puede sujetar una sabana para cobijarse no puede hablar**
- **No pierde el conocimiento**
- **Ocurre cuando esta expuesta a mucho calor, si toma duchas calientes.**
- **Ocurre mientras juega expuesta al sol, siente las manos dormidas, el cuerpo frío pero “ calor interno” tienen que le ayudaban a subir las gradas, esta flácida, la caer se puede traumatizar el hombro y ha tenido fracturas de hombro al caer.**

Mesa basculante: FC diff: 50 por min



Cual es el diagnostico

- A. Síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS)
- B. Síndrome Vasovagal
- C. Desorden conversivo
- D. Hipotensión ortostática neuralmente mediada
- E. Izquemia vertebrobasilar

VOTAR POR LA RESPUESTA CORRECTA

Neurocardiogenic Syncope

Blair P. Grubb, M.D.

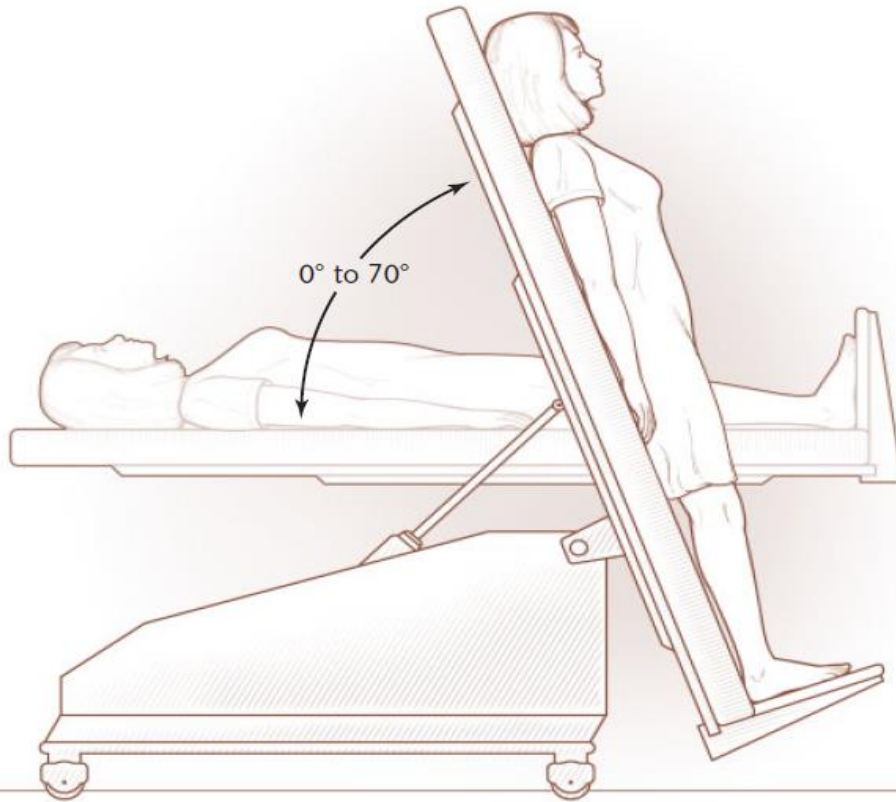


Figure 1. Demonstration of the Use of a Tilt Table.

A positive test for neurocardiogenic syncope is one that induces a hypotensive episode that reproduces the patient's symptoms. On passive tilt at angles between 60 and 70 degrees, the specificity of a negative test approaches 90 percent (false positive rate, 10 percent).

Table 1. Indications for Tilt-Table Testing.*

Definite indications

- Unexplained recurrent syncope or a single episode in the absence of organic heart disease either associated with injury or in settings that pose a high risk of injury
- Unexplained recurrent syncope or a single episode in the presence of organic heart disease after cardiac causes of syncope have been excluded
- A case in which the cause of syncope has been determined but the predisposition to neurocardiogenic syncope may alter the treatment used

Possible indications

- Differentiation of convulsive syncope from epilepsy
- Assessment of recurrent, unexplained falls
- Evaluation of recurrent, unexplained near-syncope and light-headedness
- Evaluation of recurrent syncope in the setting of autonomic failure or peripheral neuropathies
- Evaluation of postexertional syncope when an episode cannot be reproduced by exercise testing

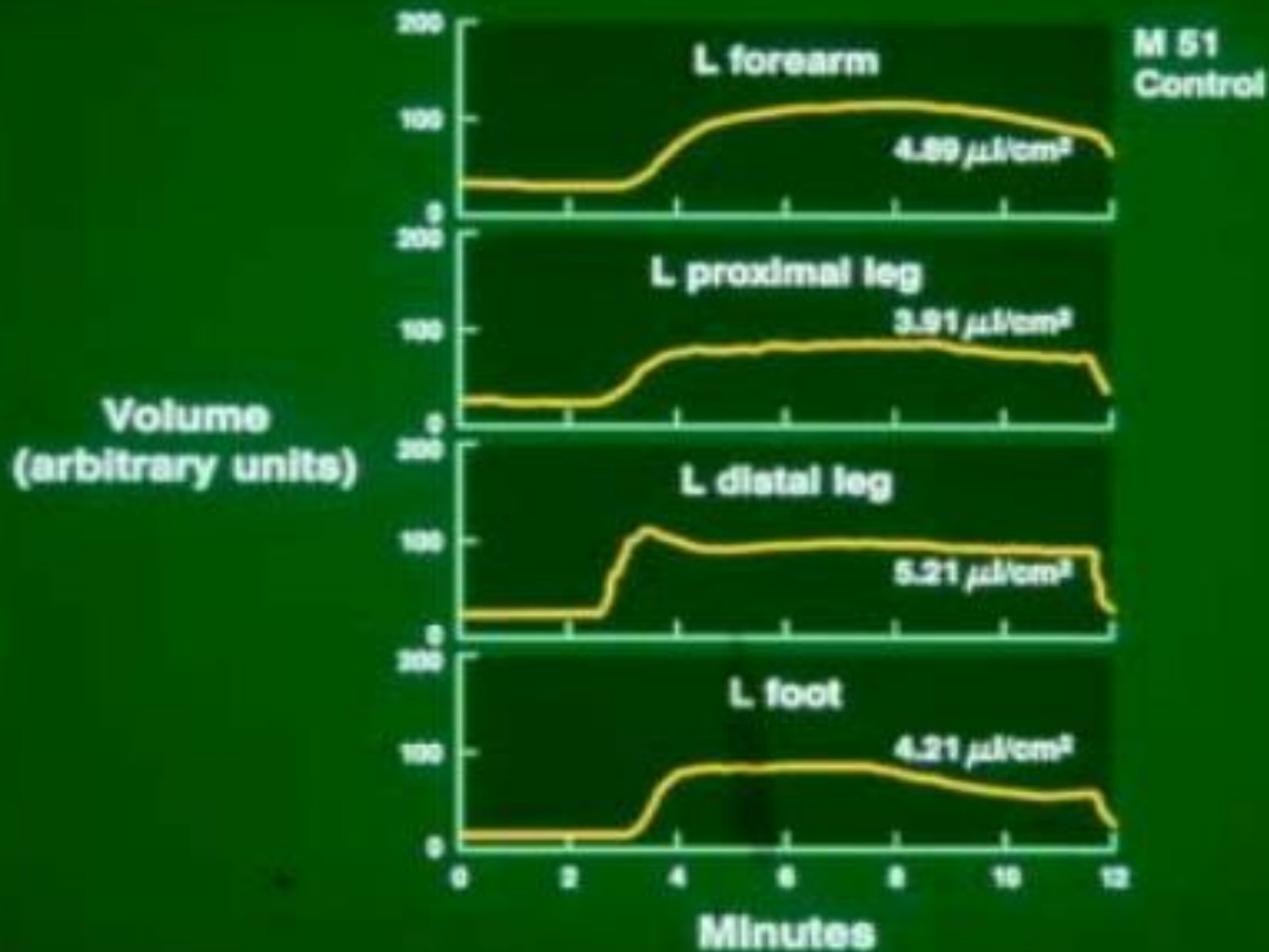
* Information is from Sutton and Benditt.¹²

Evidence of Denervation in POTS

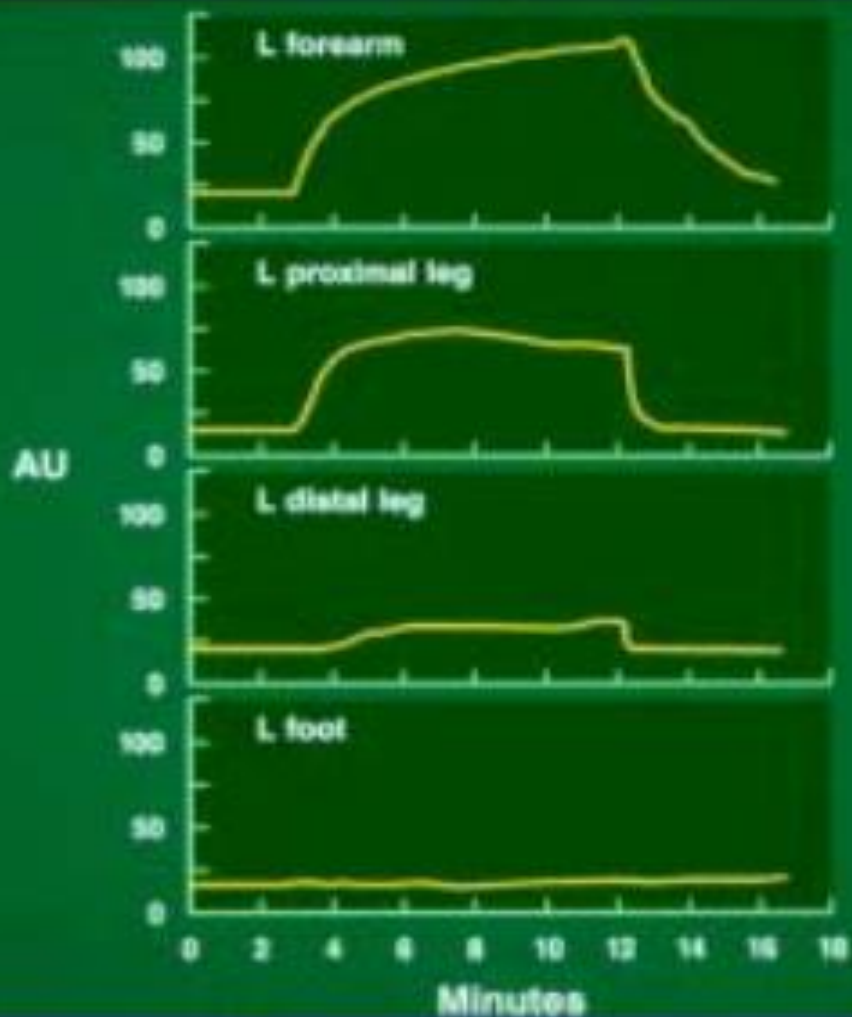
POTS: Evidence of Denervation

Distal Autonomic Neuropathy

- Schondorf R. Low PA. Idiopathic postural tachycardia syndrome: An attenuated form of acute pandysautonomia? Neurology 43:132-137, 1993
- Clinical Observations
- Sudomotor Denervation
 - TST
 - QSART
- Adrenergic Denervation



QSART: POTS



POTS: Sudomotor Denervation

Female, 33 years 6-023-639



Site	Volume ($\mu\text{L}/\text{sq cm}$)
Forearm	0.64
Prox Leg	0.55
Dist Leg	0.72
Foot	0.01

Sudomotor Denervation:

Thermoregulatory Sweat Test



Composite Autonomic Scoring Scale (CASS)



Denervation

Adrenergic denervation

- Pharmacologic dissection of Valsalva maneuver and HUT (Sandroni et al 2000)
- microneurography
- epidermal nerve fiber pathology (Singer et al 2004)
- ganglionic antibody (Vernino et al 2000)
- superior mesenteric artery flow (Tani et al 2000)
- plasma norepinephrine (Jacob et al 2000)
- Denervation supersensitivity of veins (Streeten 1999)

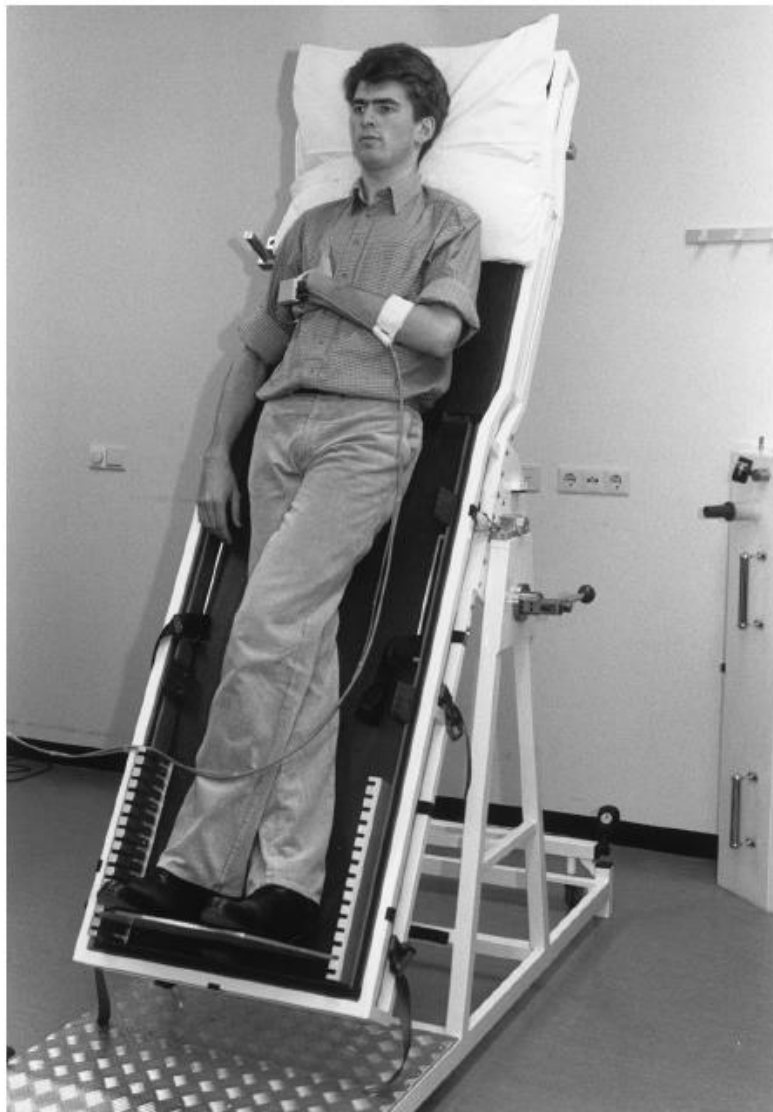


Figure 1. Leg crossing and muscle tensing during tilt-table testing. The maneuver consists of crossing the legs in standing position with tensing of leg, abdominal, and buttock muscles. The legs are thus firmly squeezed together (person is a stand-in).

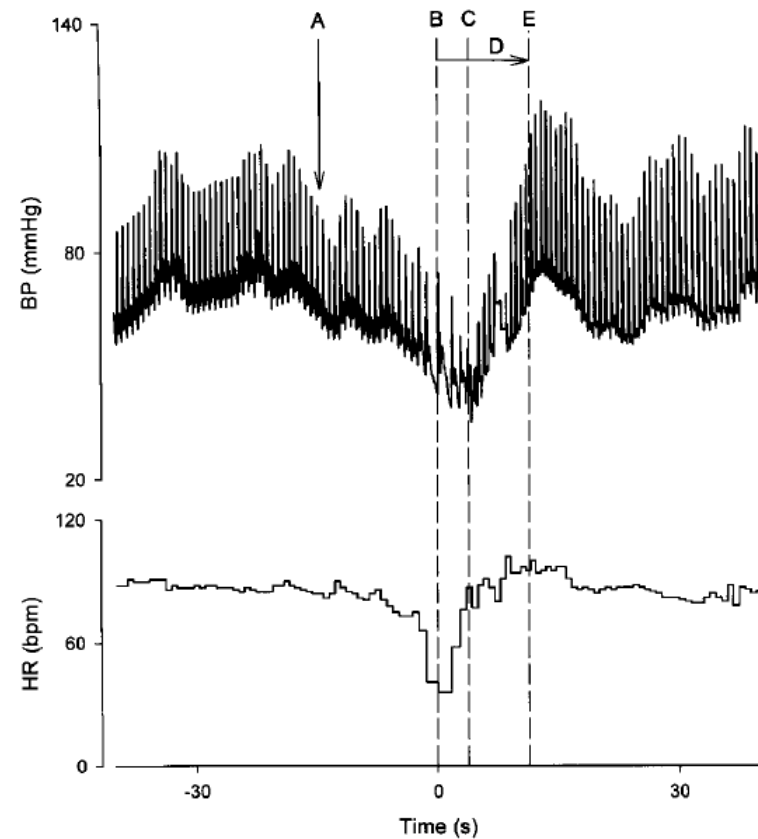


Figure 2. Original tracing in a 34-year-old male subject during a vasovagal episode while tilted head-up. A, Onset of prodromal symptoms. B, Start of physical counter-maneuver. C, Blood pressure nadir. D, Latency between start of physical counter-maneuver and disappearance of prodromal symptoms. E, Stabilization of blood pressure.

Case 1-1

A 30-year-old woman presented with a 2-year history of episodes of transient loss of consciousness recurring at a frequency of every 1 to 2 months. All of the episodes had occurred while standing still, often in hot weather, and once while taking a shower. Her initial symptoms consisted of a warm rush, abdominal queasiness, and lightheadedness, progressing to muffled hearing, clammy skin, and dimming of peripheral vision. Family members reported that she then appeared as pale as a sheet of white paper. She found that if she shifted her weight from leg to leg, she felt better, but once symptoms developed, she would lose consciousness if she did not sit down. On one occasion, she fell to the ground and startled onlookers with jerking movements of her arms and legs lasting several seconds. She always regained consciousness within 30 seconds, at which point she was fully oriented. Her muscles did not ache afterward. She had not bitten her tongue, although urinary incontinence occurred during one of the spells. In retrospect, as a child she had fainted once at the sight of blood on the school playground, and as a teenager she had fainted twice following phlebotomy. The neurologic referral letter that the patient brought with her from her primary care physician noted a concern for seizures and included a question as to whether she should be started on antiepileptic medication.

Neurologic examination, including measurement of blood pressure supine and standing, was normal. ECG was normal. Her tilt test (Figure 1-1) showed a typical vasodepressor response in which blood pressure and pulse pressure precipitously declined over about 1 minute and dropped below the threshold where cerebral blood flow could be sustained in the upright posture.

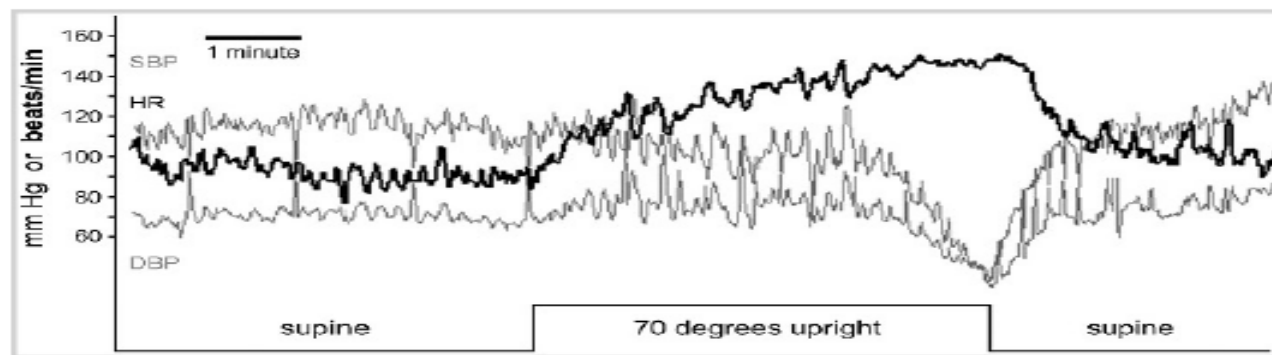


FIGURE 1-1

Blood pressure profile during tilt testing in syncope. Beat-to-beat systolic blood pressure (SBP, upper gray line) and diastolic blood pressure (DBP, lower gray line) and heart rate (HR, black line) acquired by photoplethysmography at baseline and during 70 degrees of head-upright positioning for 5 minutes on a tilt table. The tracing is from a patient similar to the patient in Case 1-1 with neurally mediated syncope and shows a gradual increase in heart rate preceding a vasodepressor response with a simultaneous drop in SBP and DBP.

Comment. This case exemplifies a typical history of a patient with neurally mediated syncope and illustrates the importance of making the correct diagnosis and distinguishing the benign myoclonus of convulsive syncope from the tonic-clonic movements of epilepsy.

Caso 4

- Paciente de 35 años con intolerancia al calor y a estar de pie por mucho tiempo, tiene adormecimiento en las manos como eferevecencia, y cefaleas migrañosas. Ella nota que no suda como antes con el ejercicio o cuando sale y se expone al calor. Recientemente presento una liptomia y sincope mientras caminaba paseando a su perro.
- Tratamiento por migrañas con topiramato 100 mg 2 veces al dia, con mejoría de cefaleas.
- Examen neurológico normal, TA normal sin hipotension ortotática, reflejos pupilares normales, fuerza y sensibilidad a modalidades primarias normales.

Test de sudor QSART

	TEST 1	TEST 2	
SITIO	Volumen de sudor MicroL/Cm ²	Volumen de sudor MicroL/Cm ²	RANGOS
Antebrazo	0.07	0.14	0.12 - 4.39
Pierna proximal	0.10	0.19	0.20 - 2.36
Pierna distal	0.20	0.25	0.20 – 2.98
Pie	0.05	0.16	0.16 – 3.03

Cual es el diagnostico

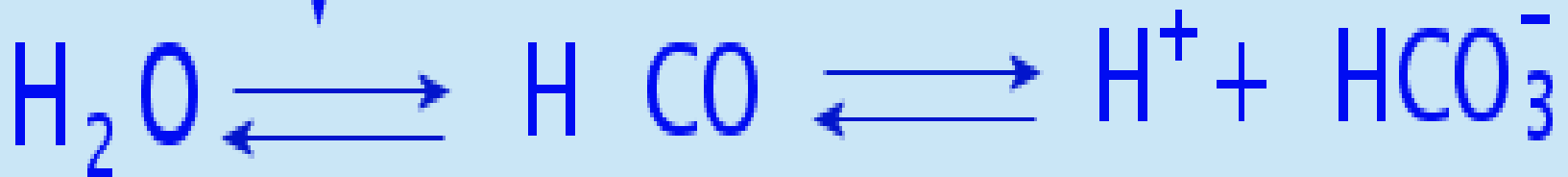
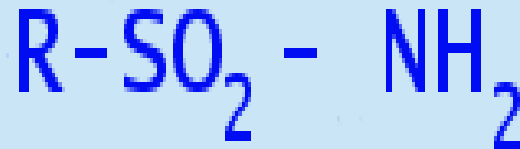
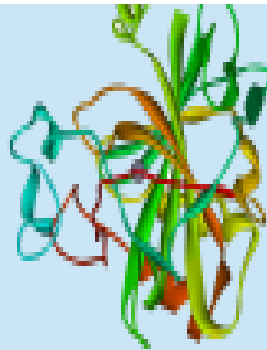
- A. Síndrome de Ross
- B. Neuropatía de fibra pequeña
- C. POTS
- D. Migraña con epifenómeno autonómico
- E. Sx de inhibición de la anhidrasa carbónica

VOTAR POR LA RESPUESTA CORRECTA

Anhidrasa carbónica



Anhidrasa
carbónica



Acido carbónico

Anion gap

Es la diferencia entre cationes y aniones medidos.

Representa la concentración de **aniones no medidos** (ejemplo: fosfatos, sulfatos, proteínas y ácidos orgánicos)

$$\text{Anion gap} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Valor normal: 8-12 meq/l

- Es útil para determinar la causa en acidosis metabólica.
- Tener en cuenta los niveles de albuminemia para su correcto cálculo (para no subestimar el valor de anion gap).
- En orina, permite calcular la excreción de NH_4^+ .

Si aumenta su excreción, el resultado es (-).

Hay al menos cinco familias distintas de anhidrasa carbónica (α , β , γ , δ y ϵ). Estas familias no tienen una secuencia aminoacídica significativa y, en la mayoría de los casos, se piensa que son un ejemplo de *evolución convergente*. Las AC- α se encuentran en seres humanos.

AC- α [\[editar\]](#)

Las enzimas AC encontradas en *mamíferos* se dividen cuatro amplios subgrupos,⁴ los cuales, a su vez se dividen en varias isoformas:

- las AC citosólicas (AC-I, AC-II, AC-III, AC-VII y AC-XIII) (AC1, AC2, AC3, AC7, AC13)
- AC mitocondriales (AC-A y AC-B) (AC5A, AC5B)
- AC secretadas (AC-VI) (AC6)
- AC asociadas a membranas (AC-IV, AC-IX, AC-XII, AC-XIV y AC-XV) (AC4, AC9, AC12, AC14)

Hay tres isoformas "acatalíticas" de anhidrasa carbónica (AC-VIII, AC-X, y AC-XI) (AC8, AC10, AC11) cuyas funciones permanecen desconocidas.⁵

Comparación de las anhidrasas carbónicas en el ser humano

Isoforma	Gen	Masa molecular ⁶	Localización (celular)	Localización (tisular) ⁶	Actividad relativa ⁶	Sensibilidad a sulfonamidas ⁶
AC-I	AC1 1368	29 kDa	citoplasma	RBCs y tracto GI	15%	alta
AC-II	AC2 1373	29 kDa	citoplasma	ACsi ubicua	100%	alta
AC-III	AC3 1374	29 kDa	citoplasma	8% de proteína soluble tipo I en músculo	1%	baja
AC-IV	AC4 1375	35 kDa	extracelularmente unida a GPI	Ampliamente distribuida, p.ej. epitelio transportador de ácido	~100%	moderada
AC-VA	AC5A		mitocondria			
AC-VB	AC5B		mitocondria	células secretantes		
AC-VI	AC6 1380					
AC-VII	AC7 1381		citoplasma			
AC-IX	AC9 1383		asociada a membrana celular			
AC-XII	AC12 1371	44 kDa	sitio activo localizado extracelularmente	ciertos cánceres	~30%	
AC XIII	AC13 14914		citoplasma			
AC-XIV	AC14 1372	54 kDa	sitio activo localizado extracelularmente	riñón, corazón, músculo estriado, cerebro		
y AC-XV						

Glandulas sudoríparas



ORIGINAL BREVE

Golpe de calor relacionado con el uso de topiramato. La importancia de la prevención



M. Rosich del Cacho^{a,*}, J. Pareja Grande^a, M.D. Martínez Jiménez^a,
J.F. Latorre Latorre^b, N. Bejarano Ramírez^a y C. López-Menchero Oliva^a

^a Servicio de Urgencias Pediátricas, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de Altagracia de Valdepeñas, Ciudad Real, España

Recibido el 10 de septiembre de 2013; aceptado el 21 de octubre de 2013

Disponible en Internet el 28 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Golpe de calor;
Topiramato;
Hipohidrosis

KEYWORDS

Heat stroke;
Topiramate;
Oligohydrosis

Resumen Entre las entidades patológicas relacionadas con el calor, el golpe de calor es el más grave. Se define como una elevación de la temperatura corporal central acompañada de signos de disfunción neurológica, presentando una elevada tasa de mortalidad si no se establece un tratamiento precoz.

El topiramato es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la epilepsia y en la prevención de las migrañas. Entre sus efectos secundarios, se ha descrito la hipohidrosis, produciendo riesgo de hipertermia y favoreciendo la aparición del golpe de calor.

Presentamos el caso de una paciente que presentó un golpe de calor por ejercicio potenciado por el uso de topiramato.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Heat stroke related to the use of topiramate. The importance of prevention

Abstract Heat stroke is the most severe pathology related to heat. It is defined as an increase in core body temperature accompanied by signs of neurological dysfunction. In the absence of an early treatment, it has a very high mortality rate.

Topiramate is a well known drug widely used in epilepsy treatment and migraine prevention. Oligohydrosis has been described amongst topiramate side effects, favouring the risk of hyperthermia and heatstroke.

We present the case of a patient who developed heat stroke due to physical exercise while under topiramate treatment.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

dios sugieren que esta mutación podría mejorar la sensibilidad a determinados NRTIs (abacavir o didanosina) en presencia de otras mutaciones, así como mejorar la susceptibilidad a adefovir y tenofovir, por lo que se postula que la retirada de la lamivudina y su presión selectiva sobre virus con la mutación M184V, podría empeorar la respuesta a los antirretrovirales anteriores. La asociación de la mutación M184V con otras mutaciones como la K65R, L74V o Y115F forma parte del patrón de resistencia a abacavir, mayor cuanto más mutaciones estén presentes.

En vista de los resultados de dicho análisis se suspendió el brazo que estaba recibiendo esta combinación y se cambió el tratamiento en función del genotipo y la valoración clínica, aunque el brazo del efavirenz sigue activo. Además de este EC un estudio piloto liderado por Fartling y cols. presentado en la 2ª Reunión anual de la *International AIDS Society* (París- julio de 2003), proporcionó datos de 20 pacientes que recibieron la combinación TDF+3TC+ABC en administración única diaria como terapia inicial y como en el EC de GSK se reportaban elevadas incidencias de falta de respuesta virológica.

Bibliografía

1. AEM. Comunicación sobre riesgos de medicamentos [en línea]: 31 julio de 2003 – [citado 02 de agosto de 2003]. Disponible en: <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/tenofovir.asp>
2. Grim SA, Romanelli F. Tenofovir disoproxil fumarato. *Ann Pharmacother* 2003; 37 (6): 849-59.
3. White KL, Margot NA, Wrin T, et al. Molecular mechanism of resistance to human immunodeficiency virus type 1 with reverse transcriptase mutation K65R and K65R+M184V and their effects on enzyme function and viral replication capacity. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (11): 3437-46.

► Oligohidrosis e hipertermia asociados a topiramato

Medicamento: Topiramato (Topamax®).

Reacción adversa: Oligohidrosis e hipertermia.

Fuente: Food and Drug Administration (FDA).

Fecha: 10 de julio de 2003.

El topiramato es un fármaco antiépiléptico que presenta un amplio espectro terapéutico y del que se han propuesto varios mecanismos de acción: bloqueo de canales de sodio reduciendo la frecuencia de las potenciales de acción en neuronas sometidas a despolarización sostenida, favorecer la acción del GABA al incrementar la frecuencia de activación de receptores GABAérgicos y por último antagonizar débilmente la actividad neuroexcitatoria del receptor AMPA/kainato del glutamato. Se ha sugerido un cuarto mecanismo de acción por el que inhibiría a la enzima anhidrasa carbónica, aunque sin utilidad en su actividad farmacológica.

Los efectos adversos más frecuentes descritos hasta ahora y que suelen aparecer en la fase de titulación son la pérdida de peso, anorexia, somnolencia, trastornos del habla, fatiga, ralentización motora y otros relacionados con el sistema nervioso central. El topiramato se comercializó en el año 1998 en España y está indicado en el tratamiento de la epilepsia como monoterapia en pacientes a los que se les ha diagnosticado recientemente, así como en crisis parciales complejas: crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o crisis tónico-clónicas generalizadas no controladas con otros fármacos antiépilépticos de primera línea.

El pasado mes de julio la FDA emitía una nota en la que anunciaba que se había tenido conocimiento de varios casos de oligohidrosis (sudoración disminuida) e hipertermia en pacientes que estaban recibiendo topiramato. Las secuelas de estos episodios pueden prevenirse si se reconocen los síntomas a tiempo y se instaura el tratamiento apropiado. Esta información estaba basada en la experiencia post-comercialización y los ensayos clínicos que abarcan más de 2 millones de personas en tratamiento.

La mayoría de los casos se presentaron en pacientes pediátricos que se habían expuesto a elevadas temperaturas ambientales o a una intensa actividad física. En la mayoría de los pacientes no fue necesario suspender el tratamiento con topiramato. La incidencia de casos comunicados mediante notificación espontánea se cifra en 35 por millón de pacientes tratados y los casos graves en 1,6 casos por millón de pacientes, algunos casos requirieron hospitalización. También se recomienda prestar especial atención si el topiramato se administra junto con otros medicamentos que predispongan a alteraciones de la temperatura corporal tales como inhibidores de la anhidrasa carbónica o anticolinérgicos.

En 2001 Arcas y cols. publicaron varios casos en los que la función sudomotora fue medida tras estimulación periférica con iontoforesis con pilocarpina. Observaron que la sudoración se redujo en todos los pacientes. Los síntomas cesaron tras suspender la administración del topiramato. Nieto-Barrera y cols., en 2002, publican otra serie de 10 casos dentro de una cohorte de 227 lo que arroja una incidencia del 4,4%. Los síntomas que presentaban los pacientes eran sequedad de piel, rubefacción facial e hipertermia (incluso hasta 38 °C), que se acentuaban con la actividad física. Estos síntomas aparecían en la época estival en la que se alcanzan temperaturas ambientales superiores a los 37 °C. Los casos se observaron tanto en la titulación de dosis como en la fase de mantenimiento. Se comprobó que la sintomatología disminuía con el descenso de la temperatura ambiental o con la reducción de la dosis administrada. Tres de ellos tuvieron que abandonar el tratamiento y en un caso la retención urinaria que presentaba el paciente desencadenó la suspensión del tratamiento. Los autores proponen que la ausencia de sudoración sería la responsable de la hipertermia al fallar el mecanismo de pérdi-

Brief Communication

Hypohidrosis Related to the Administration of Topiramate to Children

*Joaquín Arcas, †Teresa Ferrer, *María C. Roche, *Antonio Martínez-Bermejo, and
*Valentín López-Martín

**Pediatric Neurology and †Neurophysiology, "La Paz" University Hospital, Madrid, Spain*

Summary: *Purpose:* Topiramate (TPM) is an antiepileptic agent, first licensed in the United Kingdom in 1994, that is used in the treatment of patients with refractory seizure disorders. TPM is a monosaccharide D-fructose derivate, with sulfamate function, and so far, few adverse side effects have been reported.

Methods: We describe three patients with epilepsy who were treated with TPM and developed hypohidrosis, heat and exercise intolerance, as well as fever. The sudomotor function was

assessed after peripheral stimulation with pilocarpine iontophoresis.

Results: Sweat response was reduced in all three patients. Signs and symptoms ceased after drug suppression.

Conclusions: This side effect associated with TPM, which has not been described previously, can be clinically significant during heat stress and exercise challenge. **Key Words:** Topiramate—Hypohidrosis—Sweat glands—Epilepsy—Adverse effects.

Approximately 25% of epilepsy patients are unresponsive to conventional antiepileptic drugs (AEDs) therapy (1). Recurrent seizures during childhood have been associated with behavioral problems and impaired psychosocial development (2). Partial-onset seizures that occur during childhood can be particularly difficult to control and need aggressive management to improve outcomes. Among the newest AEDs, topiramate (TPM) appears to be one of the most efficient agents for controlling partial-onset seizures with or without secondary generalization (3). TPM is well tolerated in children and only a few of them have discontinued TPM therapy because of adverse effects. Most common adverse effects in children are central nervous system (CNS) related, whereas systemic ones are scanty (4). We report the first three documented cases of reduced sweating, a new systemic adverse effect in epilepsy patients while being treated with TPM.

METHODS

Patients

Three children evaluated in our hospital for epilepsy for whom TPM was newly prescribed and who developed a sweating decrease.

Sudomotor function

Testing was confined to eccrine sweat glands (SGs), because their principal function is thermoregulation. The examination was performed during morning hours, ≥ 1.5 h after breakfast, in a quiet room, with temperature ranging from 22°C to 24°C. Sweating was stimulated in a 1-cm² area of skin on the dorsum of the foot. A 1% pilocarpine nitrate solution was applied by iontophoresis (2 mA for 5 min) over the first metatarsal space. Twenty minutes after iontophoresis, a thin film of silicone impression material mixed with accelerator was spread over the skin (Syringe Elasticoon Kerr). The mold hardens in 3–5 min. It was then removed from the skin and viewed under a transilluminated microscope at $\times 20$ magnification. The control values were obtained from matched

Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity

[Jens Jordan](#),^a [Arne Astrup](#),^b [Stefan Engeli](#),^a [Krzysztof Narkiewicz](#),^c [Wesley W. Day](#),^d and [Nick Finan](#)^e

[Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ► [Disclaimer](#)

Pharmacology and mechanism of action

Topiramate immediate-release is a sulfamate-substituted monosaccharide used to treat epilepsy and to prevent migraines [\[65,66\]](#).

1. It is suggested that topiramate acts on kainate/alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid glutamate receptors.
2. Block voltage-dependent sodium channels, augment γ -aminobutyric acid activity (GABA-A),
3. inhibit carbonic anhydrase isoenzymes II and IV, although the mechanism of action for topiramate's effects on weight is unknown [\[65,66\]](#).
4. Topiramate may decrease food intake via effects of carbonic-anhydrase inhibition on taste [\[67,68\]](#), or through its effects on GABA transmission, since GABA-A receptor activation [\[69\]](#) and the interaction between GABA and leptin pathways [\[70\]](#) are known to mediate effects on appetite and metabolism.
5. Topiramate may also affect energy expenditure (based on preclinical data) [\[71\]](#).

Efectos del TPM

- Inhibe la anhidrasa carbónica (10 -100 veces)
- Provoca acidosis metabólica hiperclóremica con anion gap normal
- Aumenta la eliminación de bicarbonato en la orina y reduce la acidificación de la orina y grandes volúmenes de agua excretada ocasionando hipovolemia intravascular
- La inhibición de la AC α -II-IV inhibe reversiblemente el reflejo de inotoforesis axónico de la respuesta sudomotora cutánea y predice a golpe de calor y alteración vasoreguladora

Síndrome de ROSS

Fecha: miércoles, 20 de junio de 2018 3:12:09 a. m.

Fecha de primera consulta: Lunes, 05 de Noviembre de 2007 05/11/2007

Numero de Historia: 1561 JAA

ABORDAJE SOAP:

Subjetivo: Pte de 44 años que desde hace unos 7 años nota que solo suda del lado izquierdo, no se puede maquillar ya que solo suda en este lado y se le cae la pintura, el defecto de la sudoración solo incluye la cabeza y cuello derecho no el tórax, en sep del 2006 no veía bien de forma ansioso la paciente se despertó una mañana que no vía bien con el ojo derecho, a finales de octubre observo que empeoro con el ojo derecho, el día 10 de octubre presenta un episodio de ambliopía como ver a través de una lente opaca, fue a consulta a los 3 días pero la detectaron con la pupila dilatada, luego de varias visitas con oftalmólogos que le detectaban la pupila derecha dilatada fue referida y finalmente fue ingresada en el hospital rosales.

Desde enero del 2007 nota diarrea unas 6 cámaras unas 6 asientos líquidos y reflujo gastroesofágico desde hace unos 7 años. Siente cefaleas y mareos a los cambios de postura sobre todo a retrocollis. Ha tenido cuadro depresivo y cefaleas pulsátiles desde hace unos 4 años, no tiene fotopsias, pulsátiles, hemicraneal izquierda, de lateralidad alternantes de predominio izquierdo, la cefalea es moderada, no vomita, de minutos de duración (unos 5 minutos). Tolera bien el effexor xr. 75 mg 2 tab cada día, el cuadro depresivo se ha presentado por problemas personales.

Ex clínico

Peso 164 lbs
Talla 1.56 mts

Índice de Masa corporal:

(peso ideal)

Categoría : bajo peso: menos de 18.5
Normal 18.5 – 24.9
Sobrepeso: 25 -29.9
Obesidad: 30-39.9
obesidad mórbida: >40

Presión arterial 145/90 mm de Hg en el MSD sentado

Pulso 88 por minuto

Temperatura 36.5 °C

Frecuencia respiratoria 22 por min

ETCO2 35 a 45 mm de hg

Oximetría basal: 97 % con muesca diacritica presente sin acentuación.

EKG D I,II,II 88 por min RRS. PR. 0.12 st, qrs nl

Dominancia manual derecha

Lo positivo

Apariencia normal, paciente alerta orientado en 3 esferas, Glasgow de 15 puntos. Entiende órdenes, habla normalmente.

Minimental test: cognitivamente normal.

Tiempo:

Año ok

Mes ok

Día/mes ok

Día/semana ok

Día/noche ok

Escribe ok

Praxia: constructiva

Memoria: Casa/mesa/arbol

Memoria diferida:

calculo retrogrado: 100-7: normal 100,93,86,79,72,65.

mundo al revés

nonima: lapiz, reloj, lente

lee ok

copia ok

ok

Lugar:

País ok

Ciudad ok

<u>Pais</u>	ok
Ciudad	ok
Colonia	ok
Piso	ok

Cabeza:

No rigidez de cuello

Soplos del carneo

ausente

Soplos del área periorbitaria y orbitaria:

ausentes

Tonometria digital

normal

Presión del axtro maxilar:

normal

Articulación temporomandibular:

normal.

Palpación superficial

normal.

Tap glablellar (signo de Myerson)

agotable y ausente

Schovostec

ausente

Palmo mentoniano

ausente

Protrusion labial la tap

ausente

Pares craneales

normales

II

campos visuales normal

Fondo de ojo:

papila normal pupila dilatada ojo derecho, reactividad con bloqueo aferente del ojo derecho, no hipus y sin reaccion fotomotora. Con bloqueo eferente del consensual al ojo derecho.

No retinopatia

Excavación central presente y normal

Cristalino: normal.

Agudeza visual:

Ojo derecho: 0.7

Ojo izquierdo 0.9

Test de Amsler

Derecho normal.

Izquierdo normal.

- 0: no mueve
- 1: contracción no moviliza
- 2: moviliza eliminando la gravedad
- 3: moviliza contra la gravedad pero no contra resistencia
- 4: moviliza contra resistencia pero no es normal
- 5: fuerza normal.

Tono: normal:
 Escala de tono de Ashworth: 0
 0: no existe incremento
 1: mínimo incremento al intentar coger objetos o en la resistencia a los movimientos pasivos
 2: tono acentuado pero se mueve con facilidad.
 3: presenta tono aumentado se mueve pasivamente con dificultad.
 4: rigidez con flexión o extensión.

Sensibilidad: normal
 Superficial normal., tacto fino, temperatura, son normales. No se aprecia nivel sensitivo en el examen con Pinwheel

Profunda normal. Dolor profundo, vibración, propiocepción y atrocinecia distal y proximal son normales.
 Combinada normal. EDS normal. grafestesia y esterognosia son normales.

Reflejos osteotendinosos normales y simétricos AUSENTES O/4

- 0: arreflexia
- + hiporreflexia
- ++ normal
- +++ hipereflexia sin clonus
- ++++ hipereflexia con clonus

Signos de babinsky negativo
 Marcha normal
 Taxia normal
 Praxia normal
 Presión de manos: normal.

Síndrome de Ross

INTRODUCCIÓN

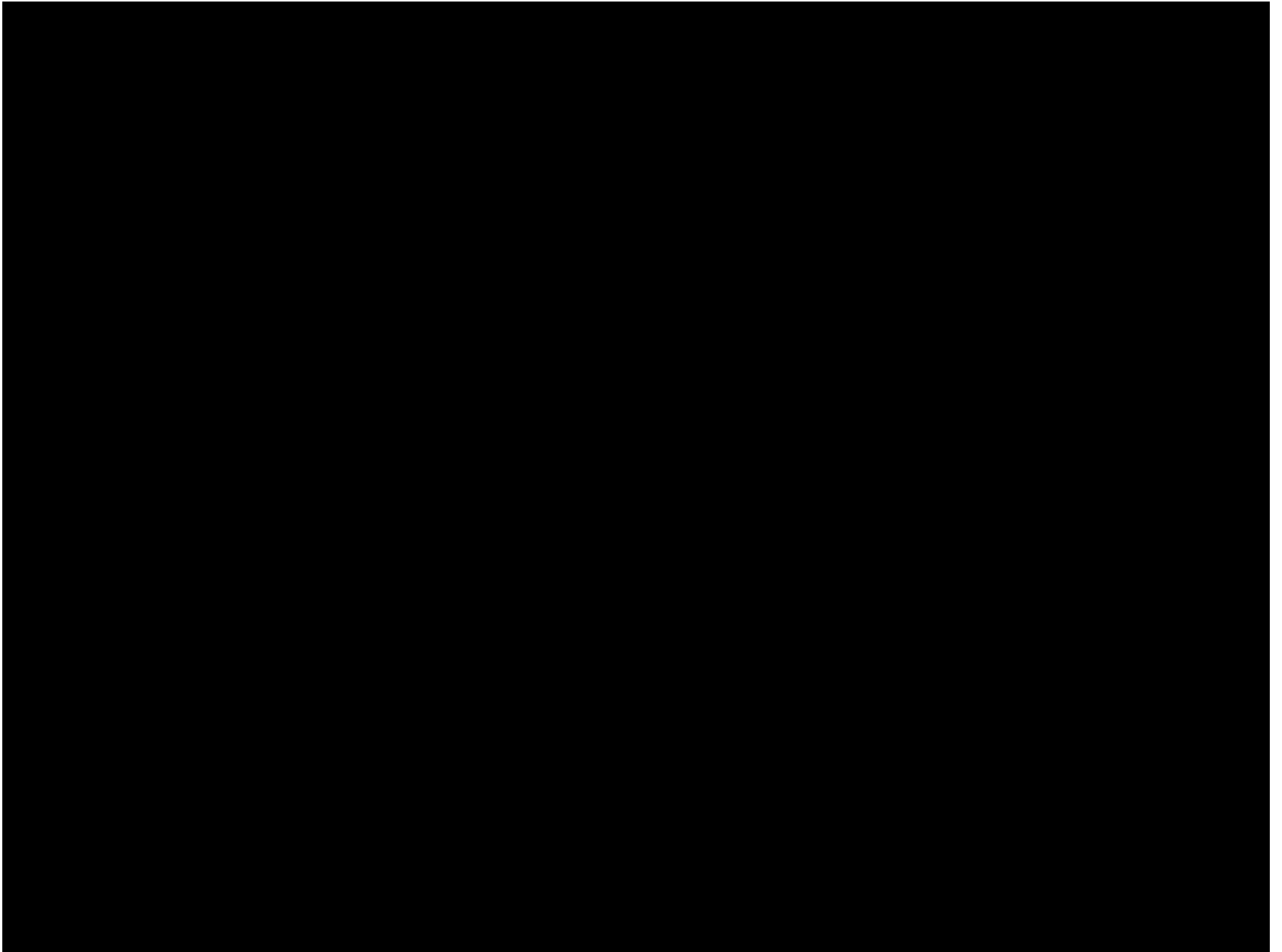
Descrito por primera vez en 1958 (Ross; 1958), se caracteriza clínicamente por la terna de pupila tónica, hipo-arreflexia y anhidrosis/hipohidrosis segmentaria. El **síndrome de Adie** queda limitado a la alteración pupilar, y el de Holmes-Adie a pupila tónica y arreflexia aquílea. No obstante se cree que los tres síndromes junto al **síndrome del Arlequín** son diferentes manifestaciones de un mismo trastorno (Nolano et al;2006).

PATOGENIA

Inicialmente atribuido a una denervación colinérgica postganglionar de las glándulas, diversos estudios ponen de manifiesto una afectación difusa subclínica en otras regiones cutáneas e incluso en otros órganos por ejemplo a nivel cardíaco (alteraciones en el test de Valsalva demuestran denervación simpática cardíaca). Además también se ha demostrado la afectación de fibras somáticas sensitivas mediante técnicas de microneurografía e inmunohistoquímica.

Patológicamente no sólo existe pérdida de fibras simpáticas que inervan a las glándulas ecrinas, sino que también existe denervación de vasos y músculos piloerectores que justificaría la intolerancia al calor de algunos pacientes (Peretti et al;2003).

Por todo ello, actualmente se postula la hipótesis etiológica de una afectación inicial de fibras autonómicas (anhidrosis, pupila tónica) y ganglionares (arreflexia) a nivel local que progresa a áreas más extensas de la piel y extradérmicas (p.ej. corazón) y que además termina por afectar también a fibras sensitivas. Esto explicaría la progresión topográfica que experimentan algunos pacientes del área hipohidrótica con el paso del tiempo o la aparición de semiología clínica sensitiva o disautonómica (Nolano ; 2006).



	Seizure	Syncope
Warning	>50% have some aura, usually hard to describe, like déjà vu or a smell	Felt faint, Lightheaded Blurred/darkened vision
Onset	Sudden, Any position	Only occurs sitting or standing, Avoidable by change in posture
Features	Eyes open, Rigidity, Falls Backwards, Convulses	Only occurs standing or sitting, Eyes closed, Limp, Falls forwards, Minor twitching only (if unable to fall flat)
Recovery	Confused, Headache, Sleepy, Focal deficit ("Todd's palsy")	Pale, Washed out, Sweating, Cold and clammy
Other features	Tongue bite, Loss of bladder control common	Loss of bladder control rare

TABLE 1-1**Prodromal Symptoms and Signs of Syncope^a**

- ▶ **Autonomic Instability**
 - Lightheadedness
 - Nausea
 - Warm feeling
 - Chill
 - Facial pallor
 - Clammy skin
 - Yawning or sighing
 - Tachypnea
 - Mydriasis
 - Tinnitus
 - Increased peristalsis
 - Salivation
 - Restlessness
 - Fecal urgency
- ▶ **Cerebral Hypoperfusion**
 - Lightheadedness
 - Inability to focus mentally
 - General weakness
 - Muffled hearing
 - Color vision desaturation
 - Dimming of vision
 - Tunnel vision
 - Swaying posture

^a Data from Wieling W, et al. *Brain*.²¹
brain.oxfordjournals.org/content/132/10/2630.long.

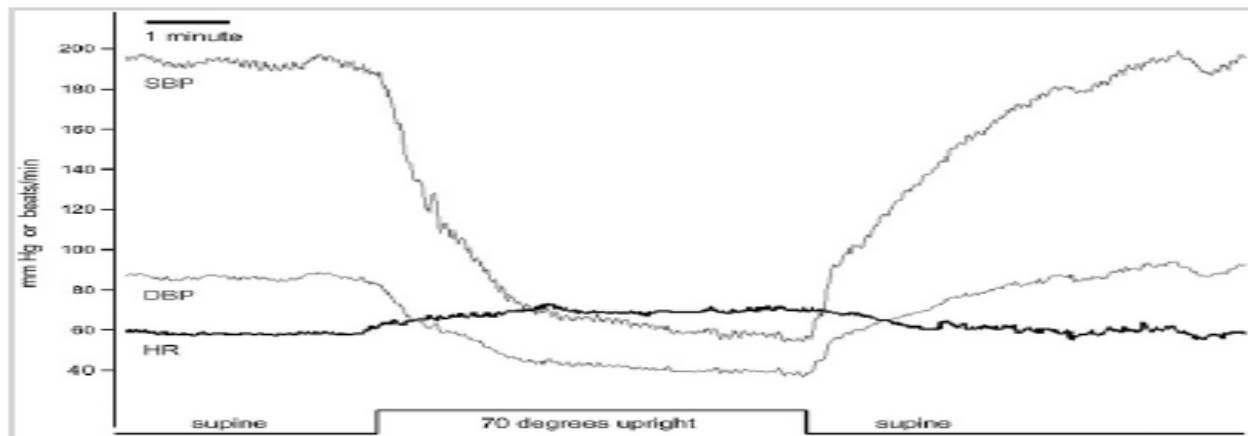
TABLE 1-2 Distinguishing Convulsive Syncope From Epilepsy

Characteristic	Convulsive Syncope	Epileptic Seizure
Onset of myoclonus	Follows loss of consciousness	Immediate
Eye deviation	Upward	Lateral
Myoclonus rhythm	Arrhythmic jerks	Rhythmic jerks
Myoclonus pattern	Multifocal jerks briefly involving bilateral proximal and distal muscles	Unilateral or asymmetric jerks may exhibit neuroanatomic evolution or generalized tonic-clonic behavior
Myoclonus duration	1–15 seconds	30 seconds to 2 minutes
Urinary incontinence	May occur	May occur
Postictal presentation	Postictal fatigue but no confusion	Postictal confusion

Case 1-2

A 58-year-old man with diabetes mellitus was referred for evaluation of three episodes of transient loss of consciousness. Two episodes occurred immediately upon standing when he got out of bed in the morning, and the third occurred while emptying his bladder in a standing position in the middle of the night. With each episode, he felt lightheaded just before he lost consciousness, and he had sustained a small contusion on his forehead when he fell during the third episode. Blood glucose by finger stick was normal right after each episode. On further questioning, over the past year he frequently felt fatigued and lightheaded with graying of his vision and had a strong urge to sit down whenever he had been standing for longer than 1 to 2 minutes. ECG, echocardiogram, and coronary catheterization were normal.

His neurologic examination was notable for decreased sensation and hyporeflexia below the knees. His blood pressure was 162/84 mm Hg supine and 110/70 mm Hg standing, with a heart rate of 68 beats/min in both positions. His tilt test showed a profound drop in systolic and diastolic blood pressure from baseline values immediately upon reaching the upright posture and continuing until he was returned to the supine position, a typical profile of severe, neurogenic orthostatic hypotension (**Figure 1-2**).

**FIGURE 1-2**

Blood pressure profile during tilt testing in orthostatic hypotension in a patient similar to the patient in **Case 1-2**. Beat-to-beat systolic blood pressure (SBP, upper gray line) and diastolic blood pressure (DBP, lower gray line) and heart rate (HR, black line) acquired by photoplethysmography at baseline and during 70 degrees of head-upright positioning for 5 minutes on a tilt table. This patient has orthostatic hypotension caused by diabetic autonomic neuropathy. The drop in blood pressure occurs immediately on assuming the upright posture and does not recover until the patient is returned to the horizontal posture.

Comment. This patient has orthostatic syncope as the result of neurogenic orthostatic hypotension. In this clinical context, the most likely cause is diabetic autonomic neuropathy. Note that hypotension occurs almost immediately upon standing, in contrast to the hypotension in neurally mediated syncope in **Case 1-1**, which developed after being upright for several minutes. Another distinguishing feature is that the heart rate increases slightly, although much less than it would in a healthy individual, in response to orthostatic hypotension, whereas in neurally mediated syncope the heart rate decreases as a manifestation of increased vagal outflow.

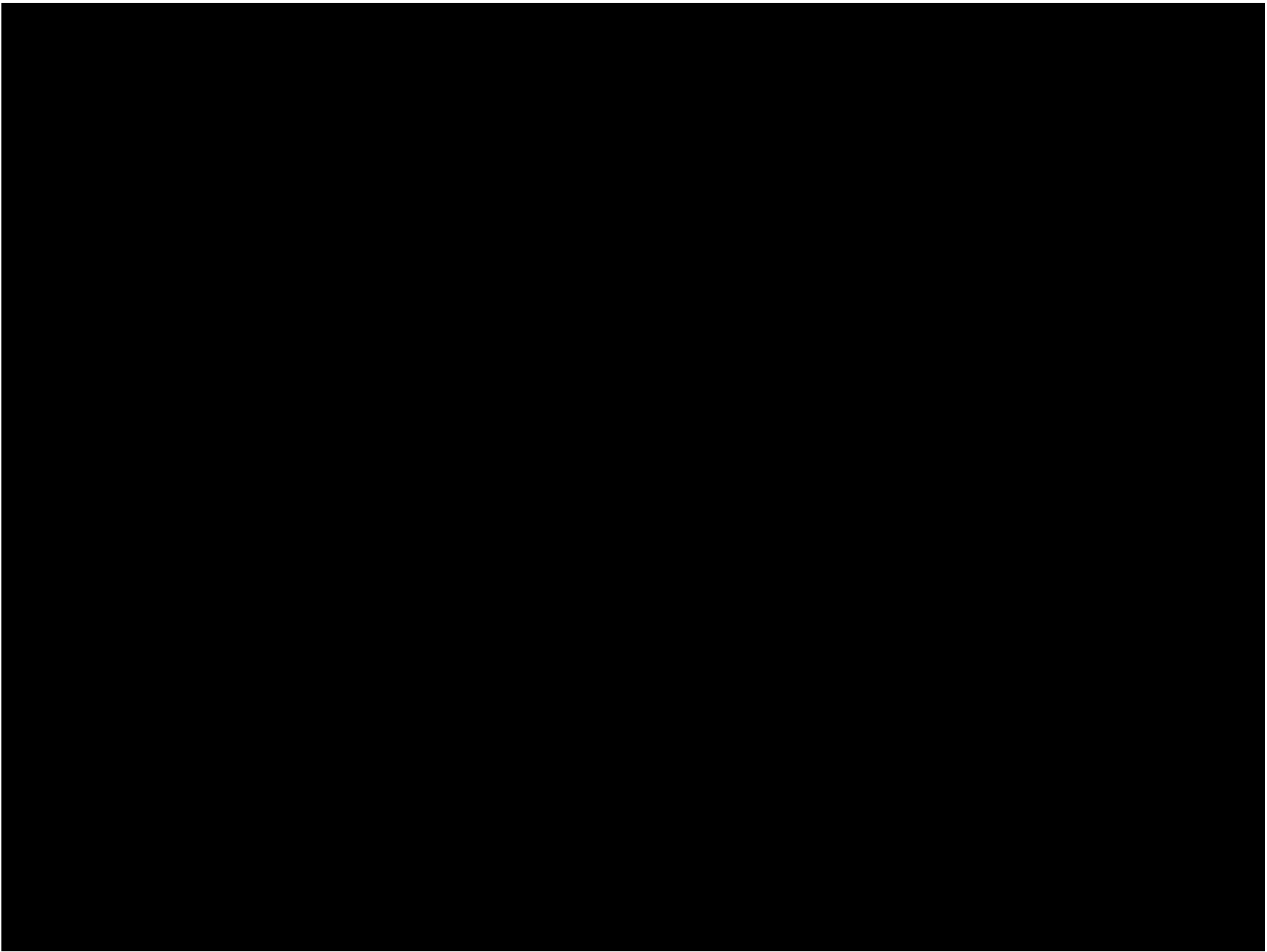


TABLE 1-3 Distinguishing Syncope From Psychogenic Pseudosyncope

Characteristic	Neurally Mediated Syncope	Psychogenic Pseudosyncope
Prodrome	Pallor, sweating, yawning	None
Eyes	Open	Closed
Myoclonus	Frequent	Rare
Motor activity	Limp	Limp, may move against resistance
Duration of unresponsiveness	Less than 1 minute	Often longer than 1 minute
Blood pressure	Decreased	Normal or mildly elevated
EEG	Suppression of background	Normal or increased myogenic artifact
Symptoms after event	Pallor, sweating	Continued semiresponsiveness

EEG = electroencephalogram.

