

TORMENTA SIMPÁTICA PAROXÍSTICA SIGUIENDO A INJURIA AXONAL DIFUSA

PABLO YOUNG¹, BARBARA C. FINN¹, DEBORA PELLEGRINI¹, ELIAS D. SOLOAGA², JULIO E. BRUETMAN¹¹Servicio de Clínica Médica, ²Terapia Intensiva, Hospital Británico de Buenos Aires.

Resumen El término tormenta simpática paroxística se utiliza como sinónimo de alteraciones episódicas de la temperatura corporal, la presión arterial, la frecuencia respiratoria y cardíaca, el tamaño pupilar y el nivel de conciencia, que coinciden con hiperhidrosis, salivación excesiva y postura extensora. Esto siempre en el contexto de una injuria axonal difusa grave que sigue a un traumatismo encéfalo-craneano (TEC) grave. Presentamos dos pacientes jóvenes con injuria axonal difusa secundaria a TEC grave, que desarrollan en su evolución cuadros de hipertensión arterial, taquicardia y fiebre, sin evidencia durante los episodios de actividad epileptiforme y habiéndose descartado la causa infecciosa, que responden favorablemente al tratamiento con beta-bloqueantes y morfina. Consideramos que el correcto diagnóstico de esta entidad minimiza la solicitud de estudios innecesarios permitiendo iniciar un tratamiento adecuado.

Palabras clave: tormenta simpática paroxística, crisis autonómicas, injuria axonal difusa

Abstract *Paroxysmal sympathetic storm after diffuse axonal head injury.* The term paroxysmal sympathetic storms is used to define episodic alterations in body temperature, blood pressure, heart and respiratory rate, size of pupil, and level of consciousness coinciding with hyperhidrosis, excessive salivation and extensor posturing. All the cases were presented after severe diffuse axonal head injury. We present two young patients with diffuse axonal head injury that develop in their evolution hypertension, tachycardia and fever without evidence during the episodes of epileptiform activity and without any infectious cause with excellent answer to the treatment with beta-blockers and morphine. We consider that the correct diagnosis of this entity minimizes the application of unnecessary studies allowing an appropriate treatment.

Key words: paroxysmal sympathetic storms, autonomic abnormalities, diffuse axonal head injury

Las alteraciones episódicas de la temperatura corporal, la presión arterial, la frecuencia respiratoria y cardíaca, el tamaño pupilar y el nivel de conciencia, que coinciden con hiperhidrosis, salivación excesiva y postura extensora han sido asociadas con diversas alteraciones del sistema nervioso central (SNC). Algunos ejemplos son la agenesia del cuerpo caloso, los tumores supraselares y diencefálicos, la hidrocefalia y las crisis diencefálicas secundarias a lesiones traumáticas¹⁻³.

Desde 1998, Boeve y col³ asocian este grupo de síntomas con la injuria axonal difusa luego de un traumatismo encefalocraneano (TEC) grave, presentando como características la ausencia de actividad epileptiforme durante las crisis y la respuesta al tratamiento con beta-bloqueantes y morfina. Estos autores han denominado a este cuadro de disautonomía secundario a lesión axonal difusa por TEC grave "tormenta simpática paroxística" (TSP).

Se describen dos casos internados en el Hospital Británico en los años 2004 y 2005 y una revisión de la literatura.

Caso clínico 1: Paciente de sexo masculino de 22 años, sin antecedentes de importancia. Fue admitido en nuestra institución por politraumatismo con TEC grave. Ingresó con Glasgow de 7/15 (con respuesta verbal y ocular negativa, localiza al dolor), por lo que requiere intubación orotraqueal y asistencia respiratoria mecánica (ARM). Al ingreso la tomografía (TAC) de cerebro evidencia una hemorragia subaracnoidea Fisher IV. Se realiza monitoreo de presión intracraneal con presión de apertura menor a 15 mm Hg sin registros de hipertensión endocraneana, retirándose al quinto día. Intercurrió con neumonía asociada a ARM con rescate de *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente por lo que cumplió tratamiento con vancomicina. A los 18 días de internación se realiza una traqueotomía. A los 21 días, evoluciona con episodios de fiebre de 39°, taquicardia (120 a 170 latidos por minuto), taquipnea (20 a 40 frecuencia respiratoria), sudoración profusa, hipertensión arterial (sistólica entre 140 y 189), y rigidez en extensión siendo a veces el desencadenante el estímulo auditivo o doloroso. Las crisis duraban aproximadamente entre 30 minutos y tres horas, repitiéndose entre 2 y 5 veces por día. Cada episodio comenzaba con aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, presentando luego hipertensión, hipertermia, hiperhidrosis y postura extensora. La hipertensión era a expensas de la sistólica con

Recibido: 6-X-2005

Aceptado: 1-II-2006

Dirección postal: Dra. Bárbara Finn, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina
 Fax: (54-11) 4304-3393 e-mail: barbarafinn73@hotmail.com

disminución de la diastólica y consiguiente aumento de la presión del pulso. La hipertermia se presentaba luego del comienzo de la crisis, posterior a los cambios hemodinámicos. La hiperhidrosis y la postura en extensión se manifestaban durante el periodo de hipertermia extrema. Se realizaron TAC de cerebro, senos paranasales y tórax sin hallazgos de significación. Los cultivos de líquido cefalorraquídeo, mini lavado bronquio-alveolar (miniBAL), hemocultivos y urocultivo fueron persistentemente negativos.

El laboratorio evidenció hematocrito de 34%, recuento de glóbulos blancos de 9600 mm³, natremia 138 mEq/l, kalemia 3.8 mEq/l, creatininemia, uremia, coagulograma y hepatograma normales. Los gases en sangre arterial eran compatibles con una alcalosis respiratoria crónica. Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) que evidenció daño axonal difuso, sin compromiso de tronco ni diencefalo.

Se realizaron numerosos electroencefalogramas durante los episodios que evidenciaron lentificación difusa, sin espigas epileptiformes.

Fuera de las crisis, el paciente se encontraba vigil y sin foco motor.

Al día 26, luego de descartadas las causas infecciosas y estructurales, se interpreta el cuadro como TSP por lo que se inicia tratamiento empírico con morfina 30 miligramos en goteo continuo, con respuesta sorprendente a las 24 horas, evoluciona con Glasgow 10/10, respuesta a ordenes simples, y normalización de los signos vitales.

A los 31 días se retira la traqueotomía. A los 42 días egresa a un centro de tercer nivel para continuar con su rehabilitación, medicado con 30 miligramos de morfina en jarabe.

En visita de control a los 3 meses del comienzo de las crisis, se suspende la morfina y continúa con su rehabilitación motora.

Es dado de alta a los 4 meses del comienzo de las crisis.

Caso clínico 2: Paciente de sexo masculino de 26 años, sin antecedentes de importancia, que ingresa a otro centro por politraumatismo secundario a accidente de tránsito con TEC grave. Ingresó con Glasgow de 3/15 por lo que requiere intubación orotraqueal y ARM. Presenta fractura bifrontal y hematoma subdural con síndrome de hipertensión endocraneana por lo que requiere craniectomía descompresiva bifrontal extensa. Presenta además fractura de órbita, macizo facial y radio izquierdo. Intercurre con neumonía asociada a respirador por *S. aureus* meticilinoresistente por lo que cumplió tratamiento con vancomicina, y con infección urinaria por *Pseudomonas aeruginosa* por lo que recibe tratamiento con ceftazidime. Se realiza traqueostomía y a los 44 días de internación es derivado a centro de rehabilitación. En dicho centro comienza con registros febriles, acompañados de taquicardia, sudoración profusa y deterioro del sensorio. A los 48 días del accidente es derivado a nuestra institución con Glasgow 6/10 (ocular 3-motor 3). Se realiza TAC de cerebro que no muestra complicaciones. Los hemocultivos, urocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo, miniBAL y serologías virales para Epstein-Barr y citomegalovirus fueron negativos. Se realiza EEG y laboratorio sin hallazgos de significación. Se descarta además con centellograma con talio 99 la osificación heterotópica. En RMN de cerebro se observa daño axonal difuso que respeta tronco y diencefalo. Dado la similitud de los síntomas con el paciente del primer caso clínico se sospecha un cuadro de TSP por lo cual se inicia tratamiento con morfina 30 miligramos día endovenoso y propranolol 20 miligramos cada 8 horas, con desaparición de las crisis y mejoría del sensorio al octavo día de comenzado el tratamiento. Al discontinuarse estos fármacos se observa recidiva de los episodios, por lo que se reinstauraron ambos, obteniendo buen control y egresando a un centro de rehabilitación.

Discusión

Después de un trauma agudo, existe una respuesta simpática inmediata para compensar los efectos de la injuria. La manifestación de ello es la taquicardia, hipertensión, hipertermia, dilatación pupilar, sudoración profusa, aumento de la liberación de glucosa y del índice metabólico basal⁴.

Una minoría de los pacientes que sufren TEC grave e injuria axonal difusa pueden presentar una respuesta de estrés exagerada o TSP^{3,4}.

En 1923, Wilson introduce el término "paroxismos tónicos" para describir episodios súbitos con intensificación de la postura extensora⁵.

A lo largo del tiempo las crisis autonómicas han tenido diferentes denominaciones, a saber: epilepsia autonómica diencefálica, síndrome de desregulación central, espasmos crónicos de decerebración, paroxismos tónicos cerebelosos, respuesta simpaticoadrenal, síndrome mesencefálico agudo, epilepsia diencefálica, síndrome de disfunción autonómica, síndrome apático traumático, síndrome de desregulación hipotálamo-mesencefálico, tormenta autonómica, hiperpirexia asociada con contracción muscular excesiva, tormenta simpática paroxística, y síndrome de disfunción autonómica³⁻⁹.

Las crisis autonómicas han sido asociadas a lo largo de los años a diferentes patologías del SNC, como la agenesia del cuerpo caloso, los tumores supraselares y diencefálicos, el aumento de la presión intracraneal, la hidrocefalia y las crisis diencefálicas secundarias a lesiones traumáticas¹⁻⁴. También se han asociado a lesiones en el tálamo, tronco y médula cervical³.

Talman y col² describen dos casos donde las crisis se relacionan a hidrocefalia aguda secundaria al mal funcionamiento del shunt ventrículo-peritoneal. Es de particular interés la resolución de las crisis una vez resuelta la disfunción del shunt.

Ya en 1929, Penfield⁶ sostenía la actividad epileptiforme como generadora de las crisis. El diencefalo ha sido implicado como estructura crítica, cuya disrupción genera anormalidades autonómicas paroxísticas, por lo que muchos investigadores han denominado a estas manifestaciones clínicas, crisis o epilepsias diencefálicas.

A partir de 1998 Boeve y col³ asocian estas manifestaciones a la injuria axonal difusa, demostrando en la RMN la ausencia de lesión diencefálica y de tronco, así como la normalidad de los EEG durante las crisis y la falta de respuesta al tratamiento con anticonvulsivantes. Descartando la hipótesis de la actividad epileptiforme secundaria a lesión diencefálica, se propone como teoría la activación o desinhibición de regiones simpático-excitatorias centrales tales como el núcleo hipotalámico paraventricular, sustancia gris periacueductal lateral, núcleo parabraqueal lateral, o médula ventro-lateral rostral.

El control del flujo simpático en el SNC está mediado por receptores de opioides ubicados tanto en el cerebro como en aferentes nociceptivos de los reflejos somatosimpáticos, aferentes vagales (incluyendo los barorreceptores), vías simpáticas periféricas, y sus órganos efectores¹⁰. Esto explicaría el efecto supresivo de la morfina actuando sobre mecanismos moduladores hiperactivados.

El incremento de la presión del pulso durante las crisis refleja la liberación de catecolaminas adrenomedulares además del incremento de la activación neural simpática¹¹. Estos mecanismos proveen la base para la efectividad del tratamiento con beta-bloqueantes.

Nuestros pacientes presentaron injuria axonal difusa secundaria a TEC grave, desarrollando en su evolución TSP sin evidencia durante los episodios de actividad epileptiforme o foco infeccioso y con excelente respuesta al tratamiento con beta-bloqueantes y morfina. Presentaron además una rápida conexión con el medio, con respuesta a órdenes simples, hecho no descrito en la literatura hasta el momento.

La duración e intensidad de los síntomas en todos los pacientes afectados pueden variar de individuo a individuo y de episodio a episodio.

Baguley y col⁸ sugieren que el cuadro de disautonomía post TEC se puede dividir en tres fases. Durante la primera fase no se puede distinguir al grupo disautonomía del grupo control, es de aproximadamente una semana de duración, en la segunda fase se reconocen cambios disautonómicos claros y es en la tercera fase donde comienzan los episodios paroxísticos, con una duración promedio de 74 días luego de la injuria, con un desvío estándar de 47.9, un rango de 15-204 días.

Se han descrito diferentes desencadenantes como el bañar al paciente, el rotarlo y aspirar sus secreciones. El identificarlos puede hacer disminuir la intensidad o el inicio de las tormentas⁴.

Se han propuesto diferentes criterios diagnósticos, pero sin contar hasta la actualidad con una opinión consensuada.

Strum⁹ propone como criterios la presencia de taquicardia, hipertensión e hipertermia episódica espontánea, mientras que Baguley y col⁸. sugieren que es necesario tener cinco de las siguientes siete manifestaciones clínicas: taquicardia, hipertensión, hipertermia, taquipnea, distonía, postura extensora y sudoración. Horntag y col¹². basan su diagnóstico en la desaparición de la crisis con 10 miligramos de sulfato de morfina endovenoso, dada la capacidad de esta droga de suprimir la actividad simpática.

Probablemente el diagnóstico resulte de la sumatoria de los criterios de estos dos últimos autores.

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran las entidades que se presentan con hipertermia¹³, o

en manera de paroxismos o crisis¹⁴. Descartadas las causas infecciosas, habría que considerar las epilepsias, nuevo edema o sangrado intracraneal, la enfermedad tromboembólica, la hipoxia, la tormenta tiroidea, el infarto agudo de miocardio, la abstinencia alcohólica, el dolor y la ansiedad⁴.

A pesar de la dramática presentación del cuadro, hasta la fecha en la literatura se han descrito 17 casos de disautonomía siguiendo a un TEC grave, de los cuales 10 presentaron lesión axonal difusa^{3, 4, 7, 8, 15, 16}. Los otros siete presentaron hemorragia subaracnoidea, hemorragia intraventricular, y hematoma subdural⁸. De los 10 pacientes con TSP y lesión axonal difusa, la mayoría eran jóvenes con hipoxia antes de la admisión y lesión troncal. El paciente presentado por Boeve y col³ sólo presentó injuria axonal difusa, que no afectaba diencefalo ni tronco.

La prevención de la injuria secundaria es el objetivo primario en el tratamiento del TEC. Los efectos de hiperactividad simpática prolongada pueden incrementar el riesgo de injuria cerebral secundaria^{8, 9}. La hipertermia extrema y prolongada, y el incremento del índice metabólico basal con hiperglucemia pueden resultar en mayor disfunción neuronal, hipoxia y muerte celular⁸. El requerimiento de energía se incrementa entre un 100% y un 200% durante las crisis produciendo un catabolismo extremo, con riesgo de pérdida de peso, lo que puede limitar la futura rehabilitación. De todo lo dicho se desprende la necesidad de un reconocimiento temprano y tratamiento.

Se han utilizado diferentes drogas en el tratamiento de estos cuadros, que incluyen sulfato de morfina, oxycodona, midazolam, propranolol, clonidina, clorpromazina, bromocriptina, dantrolene, atenolol y labetalol^{3, 4, 7, 15, 16}.

La bromocriptina, agonista de receptor de dopamina, ha sido efectiva en disminuir la hipertermia y la diaforesis. El propranolol es particularmente útil para manejar la taquicardia y la hipertensión. La clorpromazina tanto por vía oral, endovenosa o intramuscular controla la hipertermia severa rápidamente. De persistir el paciente con postura extensora se puede agregar dantrolene⁴. La mayoría de los autores prefiere la utilización de sulfato de morfina más propranolol^{3, 7}.

Consideramos que la TSP representa un desafío diagnóstico. En un contexto clínico apropiado y descartando las causas infecciosas, sin evidencia en el EEG de actividad epileptiforme durante las crisis, y con imágenes del SNC que descarten lesiones estructurales en diencefalo, tronco o tálamo, así como la hidrocefalia, el inicio del tratamiento con morfina y beta-bloqueantes no debería demorarse. Nos parece fundamental conocer e incorporar a la TSP diagnóstico diferencial en este grupo de pacientes, minimizando la solicitud de estudios diagnósticos e instaurando un tratamiento apropiado que modifique la evolución.

Bibliografía

1. Kloos RT. Spontaneous periodic hypothermia. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 268-80.
2. Talman WT, Florek G, Bullar DE. A hyperthermic syndrome in two subjects with acute hydrocephalus. *Arch Neurol* 1988; 45: 1037-40.
3. Boeve BF, Wijdicks EFM, Benarroch EE, et al. Paroxysmal sympathetic storms ("Diencephalic Seizures") after severe diffuse axonal head injury. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 148-52.
4. Lemke DM. Riding out the storm: sympathetic storm after traumatic brain injury. *J Neurosci Nurs* 2004; 36: 4-9.
5. Wilson SAK. On decerebrate rigidity in man and the occurrence of tonic fits. *Brain* 1923; 43: 220-268.
6. Penfield W. Diencephalic autonomic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 1929; 22: 358-74.
7. Bullard DE. Diencephalic seizures: responsiveness to bromocriptine and morphine. *Ann Neurol* 1987; 21: 609-11.
8. Baguley LJ, Nicholls IL, Felmingham K, et al. Dysautonomia after traumatic brain injury: A forgotten syndrome?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 39-43.
9. Strum S. Post head injury autonomic dysfunction. En: www.emedicine.com/pmr/topic108.htm; consultado el 10-3-2003.
10. Sirén A-L, Feuerstein G. The opioid system in circulatory control. *News Physiol Sci* 1992; 7: 26-30.
11. Talman WT. Cardiovascular regulation and lesions of the central nervous system. *Ann Neurol* 1985; 18: 1-13.
12. Horntagl H, Hammerle A, Hackl J, et al. The activity of the sympathetic nervous system following severe brain injury. *Intensive Care Med* 1980; 6: 169-77.
13. Simon HB. Hyperthermia. *N Engl J Med* 1993; 329: 483-7.
14. Young WF, Maddox DE. Spells: in search of a cause. Review. *Mayo Clin Proc* 1995; 7: 57-65.
15. Do D, Sheen VL, Brumfield E. Treatment of paroxysmal sympathetic storm with labetalol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 832-3.
16. Russo RN, O'Flaherty S. Bromocriptine for the management of autonomic dysfunction after severe traumatic brain injury. *J Paediatric Child Health* 2000; 36: 283-5.

No clear line separates good science from bad; or, to put it more technically, no solution is known for what philosophers of science call the "demarcation problem" of finding sharp criteria for the ways good science should operate. This is hardly surprising, because all values have fuzzy boundaries. Who knows how to be sure when a novel is good or bad, or a painting, or a person, except at the extremities of spectrums? On the other hand, we couldn't talk at all if we didn't constantly make useful distinctions like day and night, even though twilight is ambiguous.

Ningún límite claro separa la ciencia buena de la mala; o, para decirlo más técnicamente, no se conoce solución para lo que los filósofos de la ciencia llaman el "problema de la demarcación", encontrar criterios netos para las maneras en que la ciencia buena debe operar. Esto no es sorprendente, porque todos los valores tienen límites borrosos. ¿Quién sabe cómo estar seguro cuando una novela es buena o mala, o un cuadro, o una persona, excepto en los extremos de un espectro? Por otra parte, no podríamos hablar si no pudiéramos hacer distinciones útiles como entre el día y la noche, aun cuando el crepúsculo es ambiguo.

Martín Gardner

Tommy Gold. En: The New Age. Notes of a fringe watcher. Buffalo NY: Prometheus, 1988, p 103