



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

**“DETERMINACIÓN DE DISAUTONOMIAS EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON
IDIOPÁTICA: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO”**

**T E S I S D E P O S G R A D O
P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E
L A E S P E C I A L I D A D E N
N E U R O L O G Í A**

**P R E S E N T A
A L F A R O T A P I A C L A U D I A E L I S A**

**TUTOR DE TESIS: DRA. MINERVA LOPEZ RUIZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGIA.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

**COTUTOR DE TESIS: DR. FIACRO JIMENEZ PONCE
MÉDICO ADJUNTO DE LA UNIDAD DE NEUROCIRUGÍA
FUNCIONAL, ESTEREOTAXIA Y RADIOCIRUGÍA.**

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

FEBRERO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COLABORADORES:

DRA. MARIA DE LA LUZ MONTES CASTILLO
Jefe de División del Servicio de Medicina Física y
Rehabilitación

DR. LUIS GERARDO MOLINA-PASQUEL FERNÁNDEZ DE LARA
Coordinador del Laboratorio de Electrofisiología Clínica y
Experimental. Hospital General de México

DR. JULIAN EDUARDO SOTO ABRAHAM
Coordinador del Laboratorio de Electrofisiología Clínica y
Experimental. Hospital General de México

**DRA. MINERVA LÓPEZ RUÍZ
TUTORA DE TESIS**

**DR. FIACRO JIMENEZ PONCE
COTUTOR DE TESIS**

**DRA. CLAUDIA ELISA ALFARO TAPIA
AUTORA DE TESIS**

**DR. JOEL OROZCO PAREDES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

“El contenido y la presentación de esta tesis es responsabilidad exclusiva del autor y tutores de la misma, por lo que su reproducción parcial total requiere la autorización por escrito de ambos”

AGRADECIMIENTOS:

A la vida, que simplemente me ha permitido llegar hasta este momento, ya que he podido contar con el apoyo incondicional de mi Familia; principalmente a mis padres Alejandra y Francisco y mi hermana Marisol, columnas fundamentales en mi vida y a los cuales dedico todos mis logros y agradezco infinitamente todo lo que han hecho por mí.

A mis maestros, de los cuales he aprendido todas las herramientas útiles para desempeñar mi profesión y de los cuáles me llevo todos sus sabios consejos: Dr. Sergio Zenteno, Dr. Ricardo Ramos, Dr. Joel Orozco, Dr. Francisco Gómez, Dr. Gil Playas, Dra. Rosalía Vázquez y en especial a mis tutores de Tesis Dra. Minerva López y Dr. Fiacro Jiménez que creyeron en mí para la realización de este proyecto.

A mis amigos que me apoyaron en el transcurso de estos años y fueron fuente de mi deseo de superación: Marco Antonio, Norma, Martín, Ricardo, Sergio, Iliana, César Martín y Migue; al igual que aquellos que han depositado su confianza en mí y me han ayudado a crecer como persona: Carlos, Cristina, Nane, Chuy, Nelly, Oriana, Zayda y Mariné... Gracias.

A la Dra. María de la Luz Montes Castillo, al Dr. Luis Gerardo Molina-Pasquel Fernández de Lara y al Dr. Julián Soto Abraham, por su apoyo y colaboración en la realización de este trabajo.

MEXICO D.F. FEBRERO 2008

INDICE

MARCO TEORICO

1. ANTECEDENTES: ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA.....	1
2. DISAUTONOMIAS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	3
2.1 FUNCION CARDIOVASCULAR.....	3
2.2 FUNCIÓN GASTROINTESTINAL.....	3
2.3 FUNCIÓN URINARIA Y SEXUAL.....	3
2.4 SUDORACIÓN Y TERMOREGULACIÓN.....	4
2.5 CAMBIOS PUPILARES.....	4
2.6 TRASTORNOS DEL SUEÑO Y RESPIRATORIOS RELACIONADOS.....	4
3. EVALUACIÓN DE LAS DISAUTONOMIAS	
3.1 PRESION ARTERIAL.....	5
3.1.1 Prueba de ortostatismo activo.....	5
3.1.2 Prueba de ortostatismo pasivo.....	5
3.2 FRECUENCIA CARDIACA.....	6
3.2.1 Frecuencia cardiaca a la postura erguida...	6
3.2.2 Frecuencia cardiaca durante la respiración Profunda.....	7
3.3 PRUEBA DE FUNCIÓN SUDOMOTORA.....	7
JUSTIFICACION.....	8
OBJETIVOS.....	9
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	10
CRITERIOS DE INCLUSION.....	10
CRITERIOS DE EXCLUSION Y ELIMINACIÓN.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	34
ANEXO 1. Escala de disfunción autonómica.....	36

DETERMINACIÓN DE DISAUTONOMIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

Resumen: La disfunción autonómica es una característica importante dentro de los síntomas no motores en la Enfermedad de Parkinson Idiopática, presente del 60 al 80% de los pacientes con esta enfermedad. Las más comunes son: hipotensión ortostática, constipación, disfunción vesical, trastornos de la sudoración y disfunción sexual, algunas de éstas conllevan a severas complicaciones. Las disautonomías pueden de ser evaluadas forma objetiva mediante pruebas electrofisiológicas; sin embargo hasta el momento no existe una escala específica para valorarlas.

Objetivo: Documentar los síntomas de disfunción autonómica en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopático mediante la escala de disfunción autonómica y pruebas electrofisiológicas autonómicas.

Material y Métodos: Se evaluará la presencia de disfunción autonómica en 35 pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopática mediante la Escala de Disfunción autonómica, así como pruebas electrofisiológicas específicamente: prueba de ortostatismo pasivo, variación del intervalo R-R y respuesta simpática de la piel.

Resultados: Se encontró franca hipotensión ortostática en el 99% de H&Y V. FC anormal en 42.9% H&Y IV mediante Holter y 71.4% para VFC. Incontinencia severa en 33% de H&Y V. H&Y III fue el más afectado por constipación, 50% con uso de ablandadores de heces y 33% requirió hospitalización. H&Y V 66% refirió disfunción eréctil moderada.

Conclusiones: Confirma que la disfunción autonómica puede evidenciarse en los estados evolutivos más avanzados (H&Y III, IV y V), siendo más severos los cambios autonómicos en el estadio V. Consideramos además que la Escala de disfunción autonómica puede ser una herramienta útil y complementaria para evaluación del sistema autónomo en pacientes con EP.

Palabras clave: Disautonomías, Parkinson, pruebas electrofisiológicas autonómicas.

**1. ANTECEDENTES
ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPATICA**

La Enfermedad de Parkinson (EP), descrita por James Parkinson en 1817, es uno de los trastornos motores más frecuentes ya que afecta hasta un millón de personas sólo en Estados Unidos. En México se ha calculado que afecta del 1-2% de las personas mayores de 65 años, por lo que según las estadísticas del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) se infiere que existen alrededor de 140,000 personas con esta enfermedad, ocupando el 2° lugar de las enfermedades neurológicas degenerativas.¹

Los síntomas cardinales de la enfermedad son escasez de movimientos espontáneos, acinesia, bradicinesia, rigidez y un temblor característico de reposo, con oscilaciones entre 4-5 Hz. Las disautonomías en la EP han sido reconocidas desde la descripción original de J. Parkinson. Estos síntomas son variables e incluyen al sistema cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, sudomotor y disfunción termorreguladora, anomalías pupilares y trastornos del sueño y respiratorios.²



DETERMINACIÓN DE DISAUTONOMIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

Resumen: La disfunción autonómica es una característica importante dentro de los síntomas no motores en la Enfermedad de Parkinson Idiopática, presente del 60 al 80% de los pacientes con esta enfermedad. Las más comunes son: hipotensión ortostática, constipación, disfunción vesical, trastornos de la sudoración y disfunción sexual, algunas de éstas conllevan a severas complicaciones. Las disautonomías pueden de ser evaluadas forma objetiva mediante pruebas electrofisiológicas; sin embargo hasta el momento no existe una escala específica para valorarlas.

Objetivo: Documentar los síntomas de disfunción autonómica en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopático mediante la escala de disfunción autonómica y pruebas electrofisiológicas autonómicas.

Material y Métodos: Se evaluará la presencia de disfunción autonómica en 35 pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopática mediante la Escala de Disfunción autonómica, así como pruebas electrofisiológicas específicamente: prueba de ortostatismo pasivo, variación del intervalo R-R y respuesta simpática de la piel.

Resultados: Se encontró franca hipotensión ortostática en el 99% de H&Y V. FC anormal en 42.9% H&Y IV mediante Holter y 71.4% para VFC. Incontinencia severa en 33% de H&Y V. H&Y III fue el más afectado por constipación, 50% con uso de ablandadores de heces y 33% requirió hospitalización. H&Y V 66% refirió disfunción eréctil moderada.

Conclusiones: Confirma que la disfunción autonómica puede evidenciarse en los estados evolutivos más avanzados (H&Y III, IV y V), siendo más severos los cambios autonómicos en el estadio V. Consideramos además que la Escala de disfunción autonómica puede ser una herramienta útil y complementaria para evaluación del sistema autónomo en pacientes con EP.

Palabras clave: Disautonomías, Parkinson, pruebas electrofisiológicas autonómicas.

**1. ANTECEDENTES
ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPATICA**

La Enfermedad de Parkinson (EP), descrita por James Parkinson en 1817, es uno de los trastornos motores más frecuentes ya que afecta hasta un millón de personas sólo en Estados Unidos. En México se ha calculado que afecta del 1-2% de las personas mayores de 65 años, por lo que según las estadísticas del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) se infiere que existen alrededor de 140,000 personas con esta enfermedad, ocupando el 2° lugar de las enfermedades neurológicas degenerativas.¹

Los síntomas cardinales de la enfermedad son escasez de movimientos espontáneos, acinesia, bradicinesia, rigidez y un temblor característico de reposo, con oscilaciones entre 4-5 Hz. Las disautonomías en la EP han sido reconocidas desde la descripción original de J. Parkinson. Estos síntomas son variables e incluyen al sistema cardiovascular, gastrointestinal, urogenital, sudomotor y disfunción termorreguladora, anomalías pupilares y trastornos del sueño y respiratorios.²

La Enfermedad de Parkinson es considerada como uno de los trastornos del movimiento, caracterizado por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el sistema nervioso central, más notablemente en la sustancia negra. Existen dos sistemas paralelos de proyección originados en diferentes poblaciones neuronales del sistema extrapiramidal llamadas vías indirecta y directa. La vía directa originada de neuronas gabaérgicas y peptidérgicas estriatales proyecta monosinápticamente sobre el complejo globo pálido interno/ pars reticular de la sustancia negra (GPi/SNr). El caudado y el putamen tiene conexiones inhibitorias con el globo pálido interno y con la parte reticular de la sustancia negra, éstas a su vez tienen conexiones con los núcleos talámicos y éstas conexiones con inhibitorias. Cuando se activa el caudado y putamen aumenta la actividad de los núcleos talámicos, porque se inhibe la inhibición del globo pálido y la sustancia negra, y dos vías inhibitorias en serie producen activación. La vía indirecta, originada de subpoblaciones gabaérgicas y corticoestriatales proyecta polisinápticamente sobre el complejo GPi/SNr. Algunas neuronas del caudado y putamen tiene conexiones inhibitorias con el globo pálido externo, éste inhibe al núcleo subtalámico (de Luys), a su vez este activa al globo pálido interno y parte reticular de la sustancia negra. El aumento de la actividad en el globo pálido interno y parte reticular de la sustancia negra inhiben a los núcleos talámicos, lo cual produce inhibición de la corteza motora. La vía directa tiende a activar los movimientos voluntarios, y la vía indirecta a inhibir la aparición de componentes involuntarios en el movimiento. La pérdida de aferencias dopaminérgicas desde la parte compacta de la sustancia negra hasta el cuerpo estriado induce una mayor actividad de la vía indirecta, y una menor actividad de la directa, debido a los diferentes efectos de la dopamina sobre ambas vías; por receptores D1 y D2 respectivamente.³

Ambos cambios provocan un aumento de la actividad en el segmento interno del globo pálido, lo que causa una mayor inhibición de las neuronas talamocorticales y tegmentales del mesencéfalo, y de esta forma la aparición de síntomas hipocinéticos de la enfermedad. Sin embargo la base fisiopatológica para la disfunción autonómica es poco conocida. El proceso patológico de la EP está ligado a la formación de cuerpos de inclusión intraneuronales, llamados cuerpos de Lewy. Dentro de estos depósitos de proteínas, se encuentra la α -sinucleína la cual ha atraído un gran interés debido a las mutaciones halladas en el gen que la codifica (cromosoma 4q21-23) en casos familiares de EP. Tanto los cuerpos de Lewy como la pérdida neuronal, son algunos de los hallazgos encontrados en numerosas estructuras conocidas e involucradas en la regulación autonómica. (4,5)

Heiko describió los hallazgos patológicos involucrados en EP mediante el estudio en humanos de varios segmentos medulares, ganglio celiaco y ganglios espinales respectivos, los cuales consistieron en inclusiones inmunorreactivas para α -sinucleína localizados principalmente en la lámina I de Rexed en la médula espinal y las neuronas simpáticas y parasimpáticas pre y postganglionares, así como en núcleos trigeminales espinales, núcleo motor dorsal del vago, área postrema, algunas células del tracto solitario, sustancia gelatinosa, núcleo intermediomedio e intermediolateral y escasamente en las

columnas de Clarke de la médula espinal; los cuales podrían relacionarse con la disfunción autonómica.⁶

2. DISAUTONOMIAS EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

La disfunción del sistema nervioso autónomo es una de las características más importantes dentro de los síntomas no motores en los síndromes parkinsonianos, incluyendo a la enfermedad de Parkinson Idiopática. Aproximadamente del 60 al 80% de los pacientes con enfermedad de Parkinson Idiopática muestran signos de disfunción autonómica, mencionando dentro de las más comunes a la hipotensión ortostática, constipación, disfunción vesical, trastornos de la sudoración y disfunción sexual, algunas de éstas conllevan a severas complicaciones como infecciones de vías urinarias de repetición y megacolon.⁷

2.1 FUNCIÓN CARDIOVASCULAR: La prevalencia de Hipotensión ortostática sintomática en pacientes con EP es alta, en algunos estudios se reporta de hasta el 20%. El mecanismo de hipotensión puede ser central; mediante degeneración de centros autonómicos en el tallo cerebral; o periférica por afección postganglionar.⁸ Los síntomas incluyen somnolencia, alteraciones visuales, pérdida de la conciencia, deterioro cognitivo, *angor pectoris*, oliguria, debilidad y caídas. Los fármacos dopaminérgicos pueden inducir o empeorar la hipotensión ortostática. Además, algunos estudios han demostrado que los pacientes con parkinson tienen también una pérdida parcial de neuronas noradrenérgicas que inervan al corazón, evidenciado por el decremento en la captación de [¹²³I] metaiodobenzilguanidina ([¹²³I]MIBG) o fluorodopamina, lo que podría ayudar al diagnóstico temprano de denervación simpática cardíaca.⁹

2.2 FUNCIÓN GASTROINTESTINAL: Los trastornos del sistema nervioso entérico consisten en disfunción motora, secretora, inmunológica e inflamatoria. La pérdida de neuronas entéricas causa anormalidades en la motilidad y supresión de respuesta secretora. Las pruebas de función del colon y anorrectales, sugieren que ambos contribuyen al retraso del tránsito intestinal y alteraciones en la defecación. Los cuerpos de Lewy han sido identificados tanto en neuronas autonómicas del tracto gastrointestinal, como en los plexos entéricos de esófago y colon. La constipación y la dificultad para la defecación son los síntomas más comunes. Otros síntomas incluyen sialorrea, disfagia, gastroparesia, náuseas, cambios en el apetito y pérdida de peso. La sialorrea es la principal queja en pacientes con Parkinson.

2.3 FUNCIÓN URINARIA Y SEXUAL: La patología de la EP, involucra regiones cerebrales normalmente involucradas en el control detrusor, como lo es la sustancia negra, ganglios basales, hipotálamo y locus ceruleus. La hiperactividad del detrusor de la vejiga ocurre en la mayoría de pacientes con Parkinson por la pérdida de inhibición de los ganglios basales y sustancia negra. Los síntomas urinarios más frecuentes incluyen pujo y tenesmo vesical, nicturia, poliaquiuria, enuresis y retención urinaria. La disfunción sexual ha sido reportada con mucha frecuencia en pacientes parkinsonianos, en el

hombre hay dificultad para mantener la erección; y en la mujer para lograr el orgasmo.

2.3 SUDORACIÓN Y TERMOREGULACIÓN: La función de las glándulas sudoríparas esta regulada por el sistema nervioso simpático. La respuesta simpática de la piel ha sido estudiada en pacientes con Parkinson, para evaluar la función autonómica. El principal síntoma que presentan estos pacientes es el aumento de sudoración de la cara cuello, brazos y espalda; así como seborrea facial y cuero cabelludo. Esta sobreproducción de grasa ha sido atribuida a la hiperactividad del componente parasimpático del sistema nervioso autónomo. En los hombres hay un aumento excesivo de excreción; lo cual sugiere un posible rol de los andrógenos.

2.5 CAMBIOS PUPILARES: El tamaño y reactividad pupilar esta regulado por los componentes del sistema nervioso simpático y parasimpático. La constricción pupilar esta mediada por las fibras parasimpáticas del III nervio craneal que surgen del núcleo de Edinger Westphal; la dilatación pupilar esta mediada por las fibras simpáticas descendentes. Se ha reportado en pacientes con Parkinson respuesta pupilar lenta al estímulo luminoso.

2.6 TRASTORNOS DEL SUEÑO Y RESPIRATORIOS RELACIONADOS: Son comunes en pacientes con Parkinson, incluyen insomnio, hipersomnia, parasomnia y trastornos relacionados con el ciclo circadiano. La apnea obstructiva del sueño tanto central como mixta, han sido descritas en estos pacientes. El espectro de disrritmias respiratorias relacionadas con el sueño incluye a la hipopnea-apnea del sueño, hipoventilación, respiración de Cheyne-Stokes, disrritmias respiratorias y estridor nocturno. Otros trastornos del sueño conocidos ocurren durante la fase del sueño REM. ⁽¹⁰⁾

En el año 2004, Visser y colaboradores, desarrollaron un cuestionario para evaluar los síntomas autonómicos en pacientes con EPI, mediante una escala de 25 puntos, en la cual incluyeron las siguientes regiones: gastrointestinales, urinario, cardiovascular, termorregulación, pupilomotora y disfunción sexual llamada SCOPS-AUT. En la recopilación de dichos datos se observó la presencia de estos síntomas desde etapas tempranas de la enfermedad con aumento de su frecuencia en estados avanzados de la escala de Hoehn & Yahr (H & Y). Aunque no se consideró a esta escala como gol estándar para evaluar los síntomas autonómicos, los autores comentan que el contenido de esta permite evaluar dichos aspectos de una forma sencilla y con aplicabilidad clínica. Algunos de los síntomas podrían considerarse como efectos secundarios de la medicación, sin embargo; no se encontró una relación entre la dosis de L-dopa y la disfunción autonómica, ya que en los pacientes ingresados a este estudio de novo presentaron significativamente más síntomas autonómicos que los controles. ^(11,12)

En el 2005, se publicó un estudio prospectivo, transversal realizado en 532 pacientes con enfermedad de Parkinson Idiopático, en edades entre 55 y 75 años, el los cuales se evaluó la severidad de los síntomas autonómicos mediante una escala de disfunción autonómica de 9 puntos incluyendo:

reacción ortostática, incontinencia o retención urinaria, constipación, trastornos de la función sexual, trastornos de la sudoración y temperatura, seborrea, hipersalivación o sequedad de boca e inervación pupilar; con respecto a otros factores demográficos como la edad, género, comorbilidades, estadio y duración de la enfermedad y terapia antiparkinsoniana.

Los resultados revelaron puntajes elevados en la escala de pacientes con EP, con respecto a los controles sanos, en los estadios medios de la enfermedad (según escala de H &Y) y en edades más tempranas, de forma significativa. Lo anterior indica; según este estudio, que las disfunciones autonómicas son una condición inherente en la EP, sin embargo están primariamente relacionadas a factores demográficos y no directamente en relación con la duración de la enfermedad, edad de inicio de la misma y el uso de terapias antiparkinsonianas.⁴

3. EVALUACIÓN DE LAS DISAUTONOMIAS.

CARDIOVASCULAR:

3.1. PRESIÓN ARTERIAL

3.1.1 Prueba de ortostatismo activo.

El paciente está previamente (durante 10 minutos) en decúbito, determinándose la presión arterial basal en dos ocasiones, tras lo cual se pondrá en supinación. Se determinarán la frecuencia cardíaca y la presión arterial inmediatamente tras la adopción del ortostatismo y cada minuto durante los primeros 3-4 minutos, y posteriormente cada 2 minutos hasta los 10 minutos, o siempre que el paciente presente sintomatología. Se considerará **anormal** si hay una caída de la presión arterial sistólica igual o superior a 30 mmHg.

3.1.2 Prueba de ortostatismo pasivo:

El paciente está en decúbito dorsal 5 minutos antes de la prueba sin canulación endovenosa. Se hará con inclinación de 60° durante 20 minutos sin fármacos, tras lo cual si no ha habido respuesta positiva, se administrarán 400 mcg. de nitroglicerina sublingual (en spray), manteniendo al paciente en esta posición durante 15 minutos adicionales.

La respuesta normal a una inclinación de 60°-80° con la cabeza hacia arriba durante 10 minutos consiste en disminución transitoria de la presión sistólica (5-15 mmHg), aumento de la presión diastólica (5-10 mmHg) e incremento de la frecuencia cardíaca (10-15 latidos/minuto)

Se considera **respuesta positiva**: la presencia de cuadro sincopal, debido a hipotensión y/o bradicardia asociada, que reproduzca los síntomas clínicos del paciente. Las disminuciones repentinas y persistentes de la presión arterial mayores de 20-30 mmHg la sistólica y 10 mmHg la diastólica lo mismo que la disminución de la frecuencia cardíaca (o falta de aumento de la misma) se consideran anormales; a menudo estos datos se relacionan con sensación de desvanecimiento y a veces con síncope.

Respuestas inducidas en la prueba de ortostatismo pasivo:

Respuesta vasopresora pura: La presión arterial desciende hasta provocar el síncope. La frecuencia cardíaca aumenta de manera progresivamente y no desciende más de un 10% en relación con su cifra máxima en el momento del síncope.

Respuesta cardioinhibidora: Cuando la frecuencia cardíaca cae por debajo de 40 latidos/minuto o cuando se provoca una pausa (asistólica o bloqueo auriculoventricular) mayor de 3 segundos.

Respuesta mixta: La presión arterial desciende hasta provocar el síncope y la frecuencia cardíaca aumenta inicialmente y en el momento del síncope desciende más del 10% en la relación con su cifra máxima, pero no llega a los valores de respuesta cardioinhibidora. (13,14)

3.2 FRECUENCIA CARDIACA:

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca permite el estudio no invasivo resultado de las interacciones del sistema nervioso autónomo y el sistema cardiovascular. Para ello se mide la actividad eléctrica cardíaca mediante unos electrodos de superficie del cuerpo (electrocardiograma o ECG). En el ECG se detecta cada onda R y se calcula el tiempo entre ondas R sucesivas o intervalo RR. El intervalo RR mide el periodo cardíaco, y su inverso mide la frecuencia cardíaca. La serie de intervalo RR es lo que conocemos como variabilidad de la frecuencia cardíaca. Existen varios métodos de análisis de ésta; los primeros que se utilizaron fueron métodos estadísticos como la media y la varianza. Actualmente tiene gran éxito los métodos espectrales de donde se obtiene el indicador de balance simpático/parasimpático. ¹⁵

3.2.1 Frecuencia cardíaca a la postura erguida: La prueba consiste en valorar la variación de la frecuencia cardíaca provocada por el paso de la posición de decúbito al ortostatismo. Después de 5 minutos de reposo en posición supino, se invita al sujeto a ponerse rápidamente (3 segundos) en la posición erecta, relajado, inmóvil, sin hablar o toser, ni respirar profundamente. Posteriormente el paciente es invitado a tenderse nuevamente sobre la mesa de examen y a repetir la maniobra descrita después de transcurridos 5 minutos.

El paso de clino a ortostatismo se caracteriza por un aumento de la frecuencia cardíaca y descenso de la presión arterial, seguido por un decremento de la frecuencia cardíaca con recuperación e incluso sobre la norma de presión arterial. En los sujetos que se encuentran en reposo la frecuencia cardíaca depende prevalentemente de la actividad vagal (estudios realizados al respecto indican que la respuesta bifásica se encuentra bajo el control parasimpático; mientras que la fase de cardioaceleración se debe en parte al aumento del tono simpático).

La prueba valora tanto la vía aferente como eferente del arco reflejo. Se calcula la relación entre el intervalo R-R que se registra al 30° latido cardíaco y

el intervalo R-R registrado en el latido cardiaco 15° (relación 30/15) después de que el paciente ha asumido la posición de pie.

Se consideran normales los valores superiores a 1.03, límite de aquellos entre 1.03-1.00 y patológicos aquellos inferiores o iguales a 1.00.

3.2.2. Frecuencia cardiaca durante la respiración profunda:

Consiste en la variación del intervalo R-R durante la respiración profunda, que el paciente realiza con una frecuencia de 6 respiraciones profundas por minuto. La prueba se realiza preferentemente registrando junto al trazado del ECG, el respirograma (con traductor tipo prueba de esfuerzo); este mismo mecanismo permite verificar si el sujeto respira de modo correcto, sin pausa y respetando el tiempo que indica el examinador. Estando el paciente sentado se le instruye para que realice, cuando se le indique, una inspiración máxima en un tiempo de igual duración; después de 5 minutos de reposo se da inicio a la maniobra.

El aumento de la frecuencia cardiaca que se observa durante la inspiración se debe a una actividad refleja disminuida del nervio vago. Es limitada por la atropina pero no por el propanolol.

En el trazado de ECG se pueden individualizar para cada respiración el intervalo R-R más largo y el intervalo R-R más corto. Se determina la media de las variaciones de frecuencia entre los máximos y los mínimos registrados durante las 6 respiraciones observadas.

Para calcular el índice d.b. 3 (basal breath 3) se eligen de las 6 respiraciones registradas, los 3 intervalos R-R máximos y los 3 R-R mínimos, y se procede a calcular la media de las respectivas variaciones de frecuencia. Diferencias superiores o iguales a 15 latidos son normales, valores entre 15-11 se consideran límite de, y los resultados inferiores o iguales a 10 son patológicos. ¹⁶

3.3. PRUEBA DE LA FUNCIÓN SUDOMOTORA:

En la prueba simpática o de la resistencia cutánea galvánica, un juego de electrodos colocados en la piel mide la resistencia al paso de una corriente débil a través de la piel; es probable que el potencial eléctrico sea el resultado de un cambio de la corriente iónica dentro de las glándulas sudoríparas, no sólo un incremento de la sudoración que reduce la resistencia cutánea. ¹⁷

Por lo anterior consideramos que las disautonomías evaluadas mediante escalas de disfunción autonómica y resultados de pruebas electrofisiológicas autonómicas específicamente: prueba de ortostatismo pasivo, variación del intervalo R-R y respuesta simpática de la piel en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopática que acuden al Hospital General de México son más frecuentes en etapas evolutivas tardías según la escala modificada de Hoehn y Yahr (estadios III, IV y V)



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D. SERVICIO DE NEUROLOGÍA CLÍNICA

Determinación de Disautonomías en Enfermedad de Parkinson

JUSTIFICACIÓN.

Algunos estudios han reportado la asociación de disfunción autonómica y la evolución de la enfermedad de acuerdo a la escala de Hoehn & Yahr, la duración y severidad de la enfermedad, la terapia antiparkinsoniana o la combinación de estos factores, sin embargo hasta el momento no hay estudios que comparen las diferencias entre cada uno de estos factores o están aún inconclusos, ni tampoco se ha podido validar una escala que evalúe la disfunción autonómica de forma objetiva; y que pueda ser aplicable clínicamente a estos pacientes, a pesar de que estos síntomas pueden presentarse en hasta el 70% en la Enfermedad de Parkinson Idiopático. Además de tomar en cuenta que en nuestro país no hay estudios prospectivos que incluyan dentro de la valoración de pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopático, a la disfunción autonómica como parte fundamental de los síntomas no motores que también pueden causar incapacidad importante y afectar la calidad de vida de estos enfermos.



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D. SERVICIO DE NEUROLOGIA CLÍNICA

Determinación de Disautonomías en Enfermedad de Parkinson

OBJETIVOS:

- Objetivo Primario:
 - Documentar los síntomas de disfunción autonómica en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopático mediante la escala de disfunción autonómica y pruebas electrofisiológicas autonómicas, específicamente mediante prueba de ortostatismo pasivo, variación del intervalo R-R y respuesta simpática de la piel.

- Objetivos Secundarios:
 - Valorar la frecuencia de estos síntomas de acuerdo a la etapa evolutiva de la enfermedad de Parkinson con base a la escala modificada de Hoehn y Yahr.
 - Correlacionar la presencia de estos síntomas con la edad del paciente.
 - Conocer la incidencia de los síntomas de disfunción autonómica en la Enfermedad de Parkinson Idiopática en la población mexicana; específicamente en el Hospital General de México; como institución de concentración, y la comparación de estos datos con la literatura mundial.

Diseño del Estudio:

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y multivariado.

- a) **Universo de estudio:** Pacientes de ambos sexos que acudieron a la consulta externa del Hospital General de México.
- b) **Sujetos de estudio:** Pacientes diagnosticados con Enfermedad de Parkinson Idiopática, y clasificados de acuerdo a la escala evolutiva de Hoehn y Yahr modificada*.
- c) **Tamaño de la muestra:** Se evaluaron a 35 pacientes con EPI, divididos en 5 grupos de 7 pacientes cada uno, correspondientes a cada etapa evolutiva de la escala modificada de Hoehn y Yahr*.

Criterios de Inclusión:

- a) Pacientes ambos sexos con Enfermedad de Parkinson Idiopática de acuerdo a los criterios diagnósticos de ésta; en los rubros de posible y probable definidos como sigue:

Criterios para el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson	
Posible	Presencia de al menos dos de los 4 signos cardinales (de los cuales uno debe ser temblor o bradicinesia)
	Ausencia de síntomas atípicos
	Respuesta al uso de Levodopa o dopaminérgicos (o ausencia de un adecuado tratamiento con levodopa o dopaminérgicos)
Probable	Presencia de la menos 3 de los 4 signos cardinales
	Ausencia de síntomas atípicos durante al menos 3 años
	Respuesta al uso de levodopa o dopaminérgicos
Definitivo	Presencia de todos los criterios posibles para el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson
	Confirmación por autopsia

Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Parkinson	
Signos motores cardinales	
Temblor de reposo, distal (3-6 Hz)	Constituye el tipo de temblor más frecuentemente observado en la EP, del 69-100%.
Rigidez	Esta presente en EP en el 89-99%
Bradicinesia	Se manifiesta en el 77-98% de los casos
Inicio Asimétrico	Forma más frecuente de presentación inicial de la sintomatología del 72-75%

- b) Que se encuentren en tratamiento con Levodopa/carbidopa (dosis <1500mg/150mg al día respectivamente) o Levodopa/benseracida (dosis <600 mg/15mg al día respectivamente) y/o Biperideno en dosis de hasta 12 mg/día; y/o en combinación con otro medicamento agonista-dopaminérgico de la terapia antiparkinsoniana.
- c) Pacientes estadificados de acuerdo a la **escala modificada de Hoehn y Yahr:**

ESTADIO EVOLUTIVO DE EP HOEHN Y YAHR (1967)

Estadio I: Inicio enfermedad, signos unilaterales. (3 años)

Estadio II: Trastornos bilaterales y axiales, simetría en la intensidad de la sintomatología, postura en flexión, brazos aducción. (6 años).

Estadio III: Trastornos del equilibrio, afección de reflejos posturales y de enderezamiento. Prueba del empujón: caen sin ayuda. Marcha festinante, caídas espontáneas y congelación del movimiento. Independientes en actividades de la vida diaria. (7 años).

Estadio IV: No realiza por sí solo actividades diarias (9 años).

Estadio V: Confinado a silla de ruedas o cama, dependiente de sus familiares, requiere cuidados primarios, riesgo de deshidratación o úlceras por decúbito prolongado.(14 años).

ESCALA MODIFICADA DE HOEHN Y YAHR

Estadio 0: No hay signos de enfermedad

Estadio 1: Síntomas unilaterales sin repercusión funcional

Estadio 2: Síntomas bilaterales sin alteración del equilibrio

Estadio 3: Síntomas bilaterales con alteración del equilibrio, con autonomía conservada.

Estadio 4: Incapacidad Grave puede permanecer caminar o permanecer de pie sin ayuda.

Estadio 5: Confinado en la cama o silla de ruedas si no tiene ayuda.



**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
SERVICIO DE NEUROLOGÍA CLÍNICA**

Determinación de Disautonomías en Enfermedad de Parkinson

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con Demencia de acuerdo a criterios del DSM IV y un examen mini-mental de Folstein <24 puntos.
- b) Pacientes que se encuentren bajo tratamiento con medicación antidepresiva.
- c) Cualquier otra comorbilidad que condicione disfunción autonómica (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica, Insuficiencia cardíaca, neuropatías periféricas o enfermedad vascular cerebral)

Criterios de eliminación:

- a) Pacientes que cumplan con alguna contraindicación para la realización de los estudios electrofisiológicos autonómicos.
- b) Pacientes que no deseen cooperar para la recopilación de los datos obtenidos en la escala de disfunción autonómica
- c) Pacientes que no acudan a las consultas subsecuentes para su evolución.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se incluyeron un total de 35 pacientes con Enfermedad de Parkinson que cumplieran los criterios de inclusión ya mencionados, en el periodo comprendido del mes de Julio a Diciembre del año 2007, procedentes de la consulta externa del servicio de Neurología del Hospital General de México.

A todos los pacientes se les realizó Historia clínica, con examen neurológico completo, haciendo énfasis a los aspectos clínicos característicos de la Enfermedad de Parkinson y disfunción autonómica, así como Resonancia magnética de cráneo con gadolinio como examen complementario para descartar otras causas de parkinsonismo. Los pacientes fueron evaluados y clasificados dentro de la Escala evolutiva de Hoehn y Yahr en sus 5 estadios.

De los 35 pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopático, clasificados en la escala evolutiva de Hoehn y Yahr, se les realizó un cuestionario con la Escala de disfunción autonómica, que incluía preguntas dirigidas a evaluar los síntomas de disfunción autonómica de acuerdo a la severidad de los estos y otros determinados como presentes o ausentes, entre los cuales incluyeron: disfunción urinaria, sexual, constipación, sensación anormal de temperatura, seborrea, trastornos de la deglución, sequedad de boca y trastorno de inervación pupilar. La presión arterial dentro de esta escala se evaluó mediante la prueba de Schellong u ortostatismo activo. Los cambios pupilares fueron evaluados por el investigador mediante la aplicación de estímulo luminoso. * (Anexo No. 1)

Después de realizada la escala de disfunción autonómica, se les solicitó a cada uno de los pacientes pruebas electrofisiológicas que apoyaran los hallazgos de la escala, específicamente: pruebas de ortostatismo pasivo (o mesa basculante) que posteriormente fue reemplazado por estudio Holter de 24 horas, por sugerencia del servicio de Electrofisiología Clínica y Experimental, debido a la poca sensibilidad y falsos negativos que mostró este estudio, para la correcta evaluación de la función cardiovascular. La variabilidad del intervalo R-R y respuesta simpática de la piel fueron realizados en el Departamento de Electrofisiología en el servicio de Rehabilitación.

Los pacientes fueron posteriormente evaluados tanto con resultados de la escala, como con resultados de las pruebas electrofisiológicas en el servicio de Neurología.

RESULTADOS

Se incluyó en total de 35 pacientes, obtenidos por muestreo no probabilístico de casos consecutivos de la consulta externa de Neurología del Hospital General de México, de los cuáles 22 fueron Hombres (62.8%) y 13 Mujeres (37.4%), en edades entre 23 y 93 años con una edad media de 67.3 años, distribuidos en escala evolutiva de Hoehn y Yahr del I al V.

Gráfica 1. Distribución de pacientes con Parkinson de acuerdo al sexo

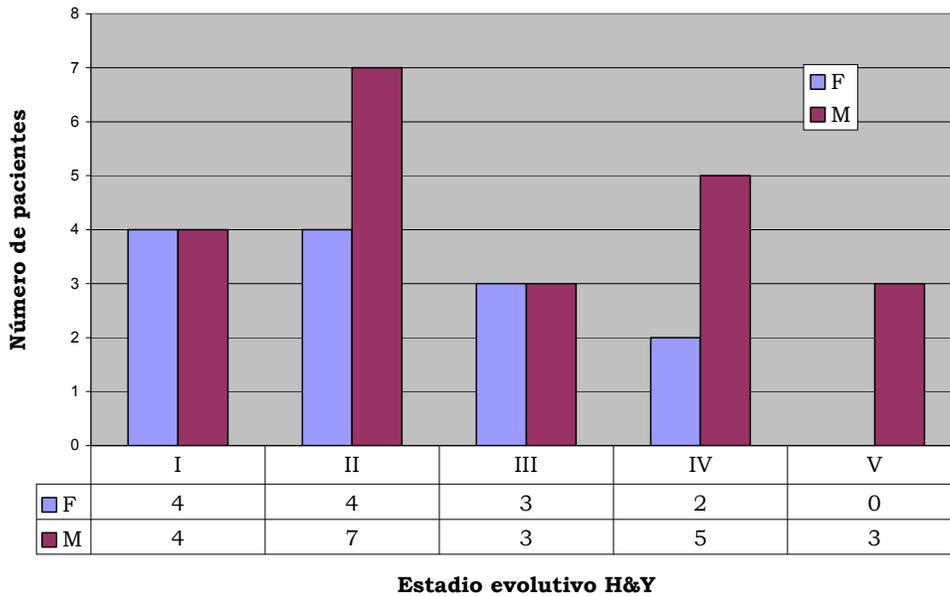
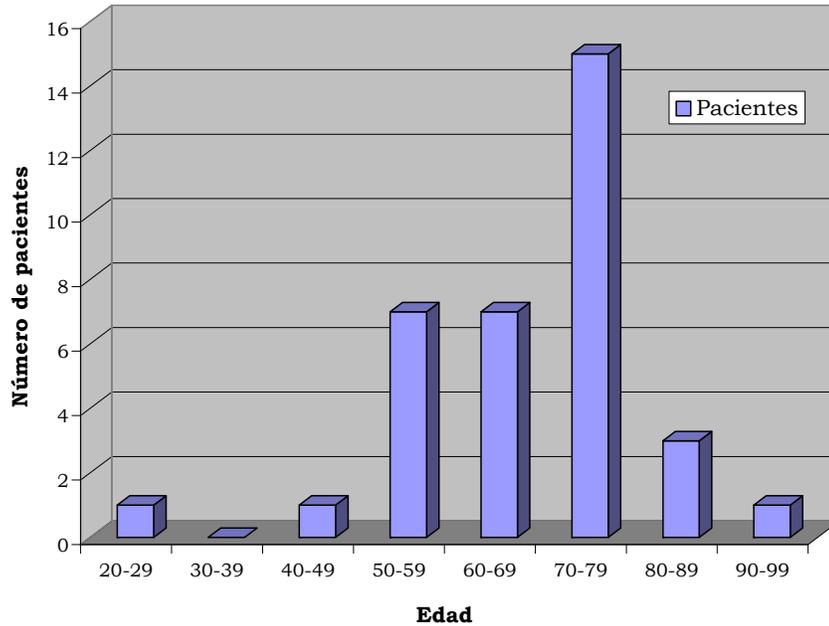


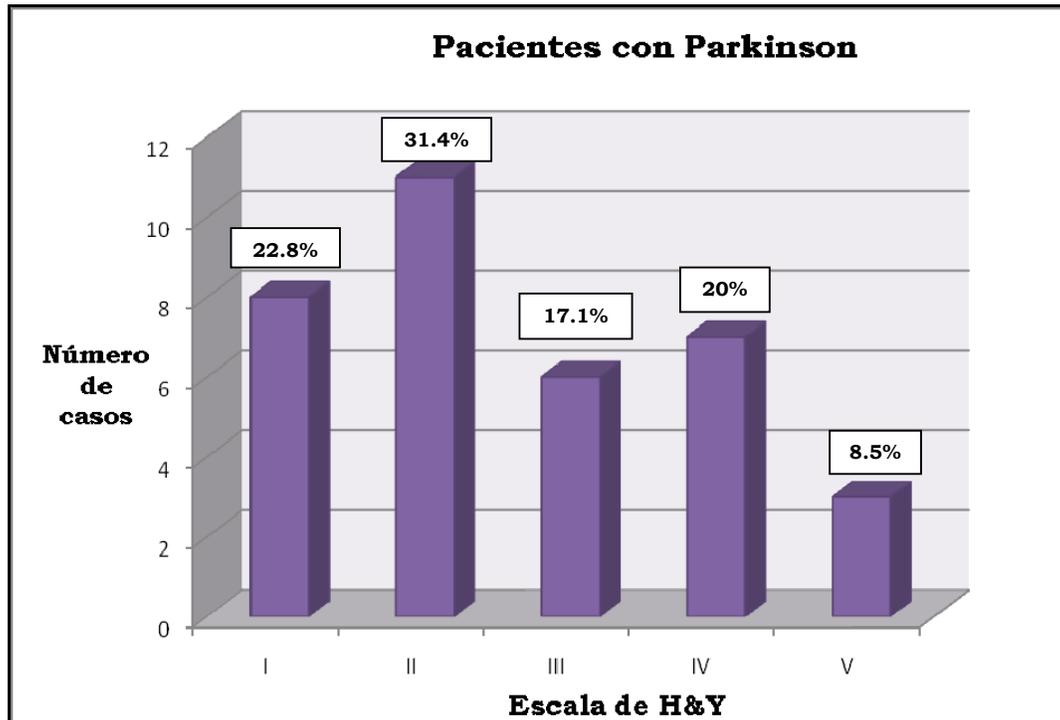
Gráfico 2. Distribución por edad



La edad media fue 67.3 años.

Edad	No.pacientes
20-29	1
30-39	0
40-49	1
50-59	7
60-69	7
70-79	15
80-89	3
90-99	1

Grafica 3. Pacientes con EP de acuerdo a Escala de H&Y.

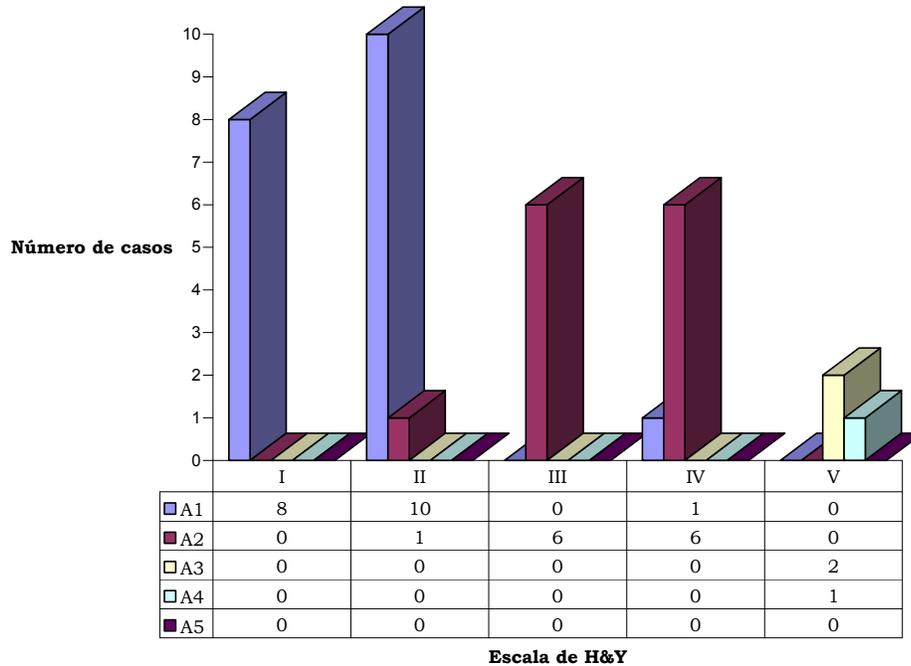


De los 35 pacientes evaluados: **8** pacientes (22.8%) correspondieron a H&Y I (4 mujeres y 4 hombres); **11** (31.4%) a estadio II (4 mujeres, 7 hombres); **6** (17.1) estadio III (3 hombres, 3 mujeres); **7** (20%) estadio IV (2 mujeres y 5 hombres) y por último **3** (8.5%) estadio V (los 3 hombres).

La media de los estadios evolutivo de Hoehn y Yahr fue 2.6, con una media en años de evolución de 5.1 (desde 6 meses hasta 11 años).

A pesar de que se trató de homogeneizar al grupo en cada una de las etapas evolutivas, se reclutaron mayor número de pacientes en escala evolutiva H&Y I y II, debido al tipo de muestreo, ya que son los pacientes que con mayor frecuencia acuden a nuestra consulta; siendo entonces más difícil reclutar a pacientes con etapas evolutivas más avanzadas (H&Y IV ó V) debido a las dificultades que condicionan la discapacidad motora en estos pacientes; por lo cual únicamente pudimos captar a 3 de ellos en estadio evolutivo V.

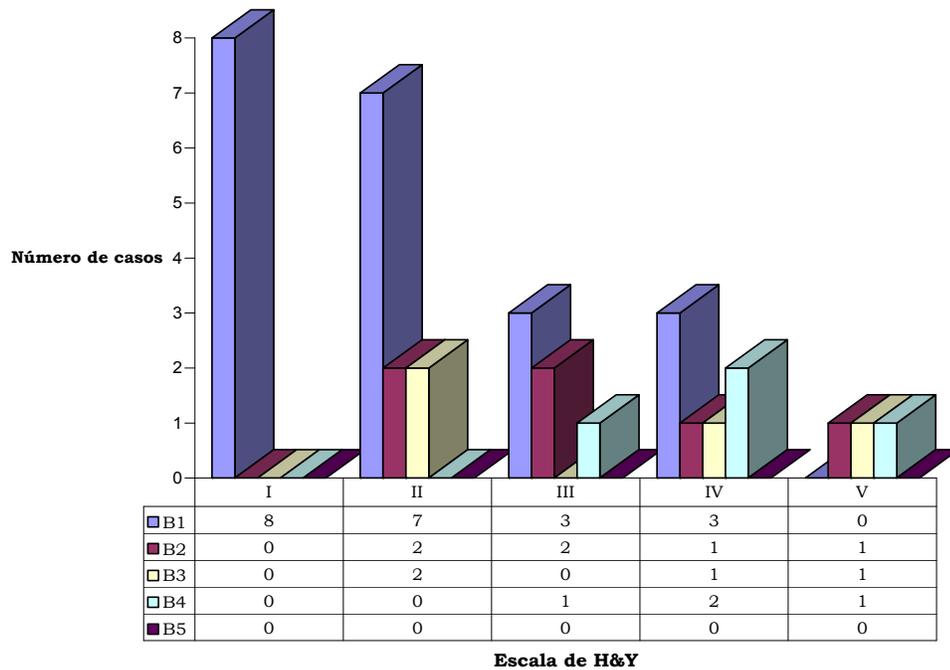
A. Reacción ortostática



Escala	Reacción ortostática
A1	Descenso de la Presión arterial sistólica <10 mmHg
A2	Descenso de la Presión arterial sistólica 10-20 mmHg, asintomática
A3	Descenso de la Presión arterial 10-20 mmHg, con síntomas al levantarse de la posición de decúbito a supino (mareo, acúfenos, etc.)
A4	Descenso de la Presión arterial sistólica >20 mmHg y <30 mmHg
A5	Descenso de la Presión arterial sistólica >30 mmHg

En cuanto a los resultados obtenidos para la **Reacción ortostática** mediante el cuestionario, observamos que en los estadios H&Y I y II no se encontraron cambios posturales de presión arterial en general; mientras que a partir de los estadios III y IV se registraron pacientes con descenso de la presión arterial entre 10-20 mmHg pero asintomáticos, en el total de los 6 pacientes en el estadio III (100%) y 6 de 7 pacientes en el estadio IV que corresponde al 85%. En el estadio V se observaron pacientes con franca hipotensión ortostática, con descenso de la presión arterial entre 10-20 mmHg pero con síntomas al levantarse de la posición de decúbito a supino en 2 pacientes (66.6%), manifestado por mareo; y descenso de la presión arterial sistólica >20 mmHg y <30 mmHg en solo 1 paciente que corresponde al 33.3% del grupo V.

B. Función urinaria



Escala	Función urinaria
B1	Función vesical normal o síntomas de urgencias sin pérdida de orina
B2	Incontinencia escasa, leve. Puede perder pequeñas cantidades de orina de forma involuntaria (volumen de orina residual <50 ml)
B3	Incontinencia urinaria moderada, con urgencia urinaria frecuente, no pueden retener la orina entre 15 y 30 minutos. (Volumen residual 50-100 ml)
B4	Incontinencia severa, requiere pañal (volumen residual >100 ml)
B5	La colocación de catéter transuretral o talla suprapúbica es necesario para la incontinencia.

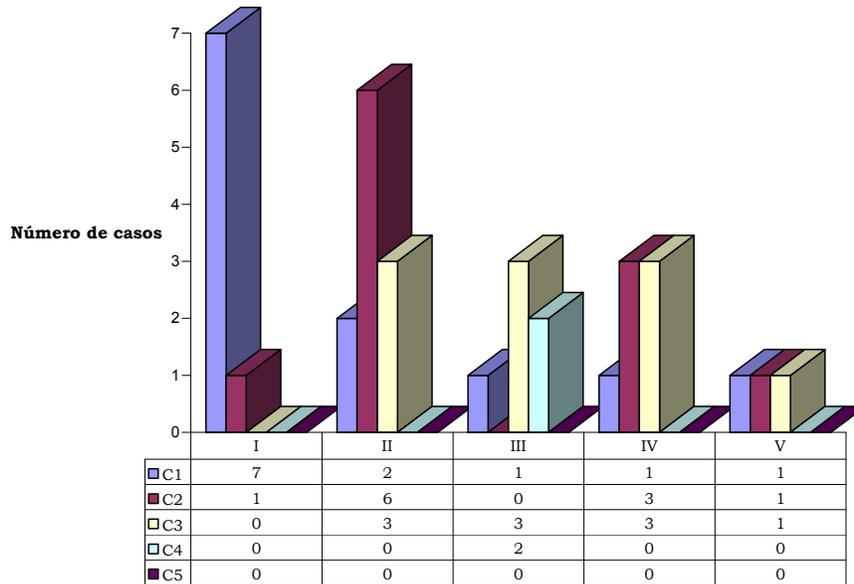


HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D. SERVICIO DE NEUROLOGIA CLÍNICA

Determinación de Disautonomías en Enfermedad de Parkinson

En cuanto a la evaluación de la **Función urinaria**, se observó que en el estadio H&Y 1 todos los pacientes cursaron asintomáticos. En el estadio H&Y 2: 7 pacientes (63.6%) fueron asintomáticos, 2 pacientes (18.1%) cursaron con incontinencia escasa leve y 2 más (18.1%) con incontinencia urinaria moderada, con urgencia urinaria frecuente. Los siguientes grupos fueron más heterogéneos, ya que en el Estadio H&Y 3 se registraron 3 pacientes asintomáticos (50%), 2 pacientes con incontinencia escasa leve (33.3%) y 1 con incontinencia severa (16.6%). En el H&Y 4: 3 pacientes asintomáticos (27.2%), 1 paciente con incontinencia leve (9%) y 1 con moderada (9%); 2 más con incontinencia severa (18.8%). Por último en el estadio 5 se encontró 1 paciente para incontinencia leve (33%), 1 moderada (33%) y 1 severa (33%). Ningún paciente requirió la colocación de catéter transuretral o talla suprapúbica para la incontinencia. Cabe mencionar que el registro fue sintomático no se llevo a cabo la medición del volumen residual en la consulta externa por considerarse un método invasivo para los pacientes.

Función intestinal

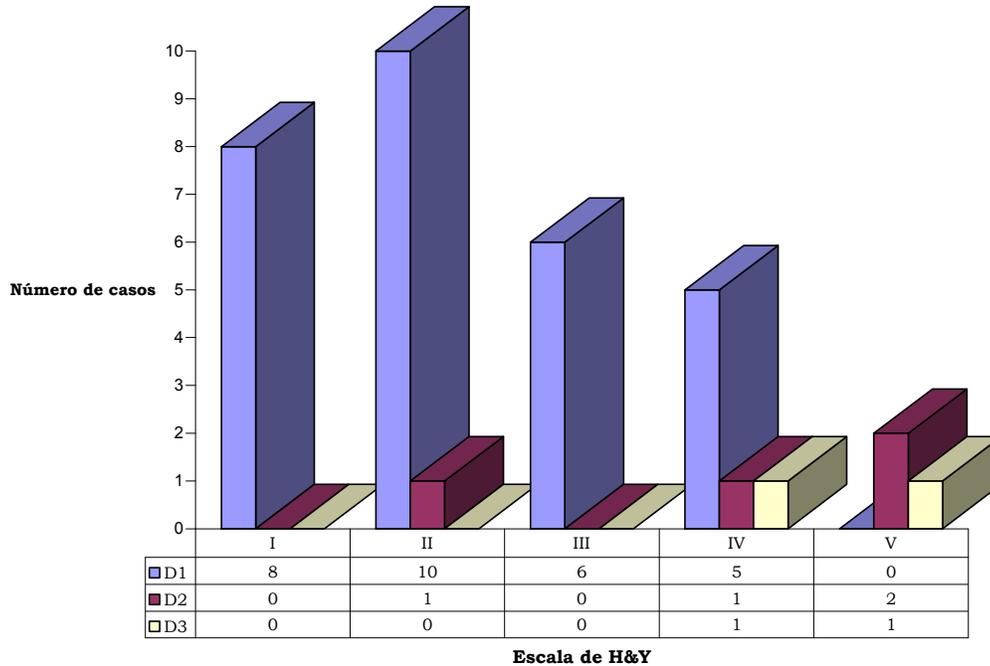


Escala de H&Y

Escala	Función intestinal
C1	Hábito intestinal normal
C2	Constipación ligera, no es necesario tratamiento específico
C3	Constipación tratada efectivamente con dieta o ablandadores de las heces
C4	Constipación insuficientemente tratada con medicamento especial, pero sin historia de megacolon
C4	No hay respuesta al tratamiento específico, o es insuficiente, historia de megacolon o ha requerido hospitalización por constipación.

En cuanto a la evaluación de la **Función intestinal** podemos considerar lo siguiente: En el estadio I: 7 pacientes (87.5%) mostraron un hábito intestinal normal y sólo 1 paciente con datos de constipación ligera (12.5%). En el estadio II: 2 pacientes se registraron con hábito intestinal normal (18.8%), 6 pacientes (54.4%) con constipación ligera y 3 (27.2%) con constipación tratada con dieta o ablandadores de las heces. En el estadio H&Y III: 1 paciente se reportó con función normal (16.6%), 3 pacientes requerían dieta y ablandadores de las heces (50%) y 2 pacientes tenían antecedente de hospitalización por constipación por tratamiento inefectivo sin historia de megacolon (33.3%). En el estadio IV: 1 paciente se reportó normal (14.2%), 3 pacientes (42.4%) con constipación ligera y 3 más (42.4%) con constipación tratada con dieta o fármacos. En el último estadio se registró 1 (33.3%) paciente con función normal, 1 (33.3%) con constipación ligera y 1(33.3%) con constipación tratada. Ningún paciente reportó historia de Megacolon.

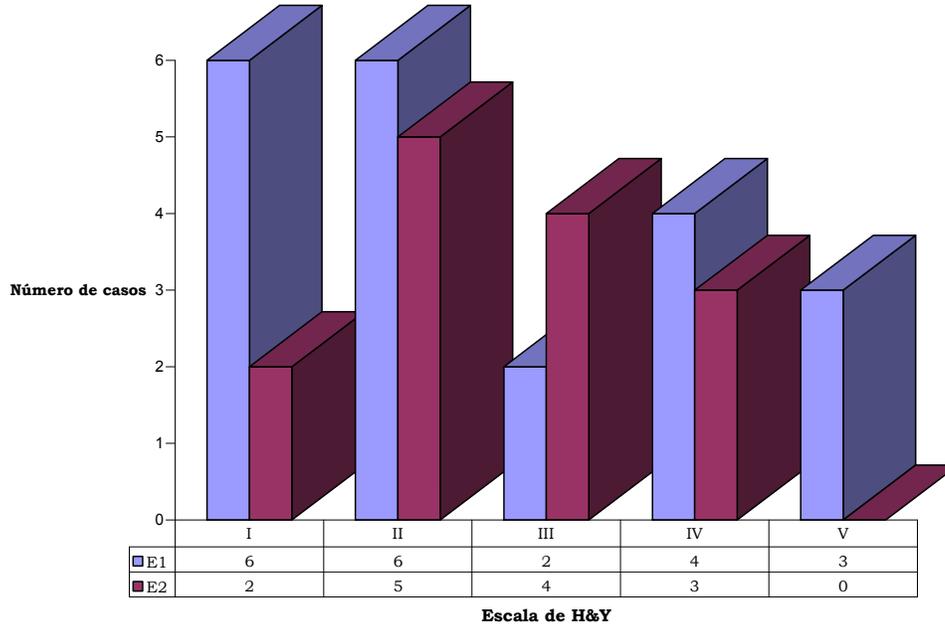
D. Función sexual



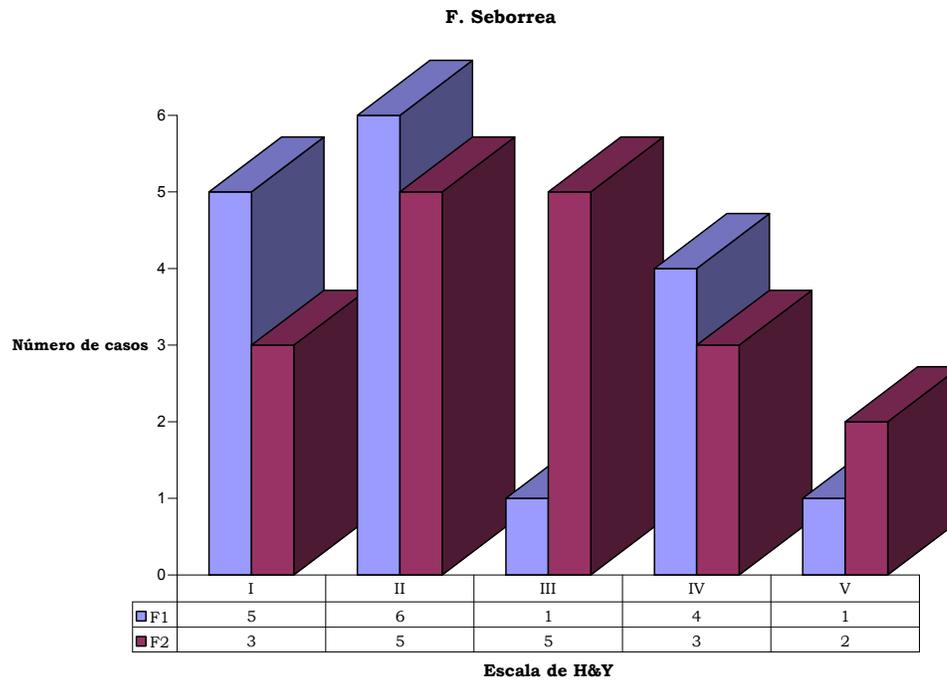
Escala	Función sexual
D1	Sin trastorno reportado
D2	Reducción de la libido (mujeres) o disfunción eréctil moderada (hombres)
D3	Pérdida de la libido (mujeres) o impotencia eréctil (hombres)

La **Función sexual** tuvo mayores dificultades de evaluación debido a aspectos socioculturales, sin embargo los datos obtenidos fueron los siguientes. En el estadio I los 8 pacientes (100%) se reportaron sin trastorno sexual. En el estadio II: 10 pacientes (90.9%) normal y sólo 1 (9%) con reducción de la libido ya que fue mujer. En el estadio III los 6 pacientes (100%) se reportaron normales. En el estadio IV: 5 pacientes se reportaron dentro de la normalidad (71.4%), 1 paciente con disfunción eréctil moderada (14.2%) y 1 paciente con impotencia eréctil (14.2%) ambos hombres. En el estadio V: encontramos 2 pacientes con disfunción eréctil moderada (66.6%) y 1 con impotencia eréctil (33.3%).

E. Trastornos de la temperatura

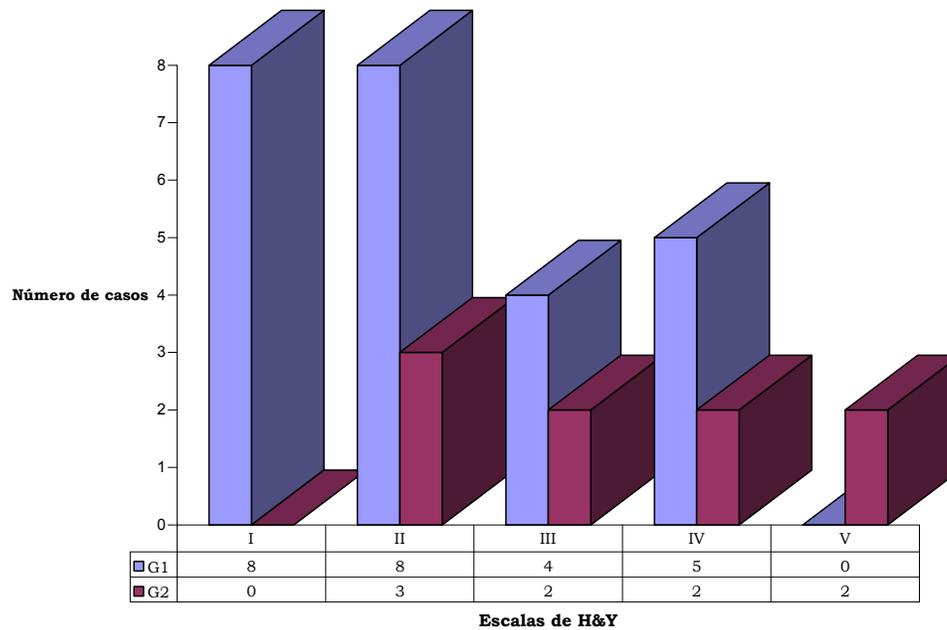


En cuanto a **Trastornos de la temperatura** concierne, se reportaron como presente la sensación anormal de la temperatura, en 2 pacientes de H&Y I correspondientes al 25%, 5 pacientes en H&Y II (45.5%), 4 pacientes en H&Y III (66.6%), 3 pacientes en estadio IV (42.9%) y ningún paciente en el estadio V de H&Y.



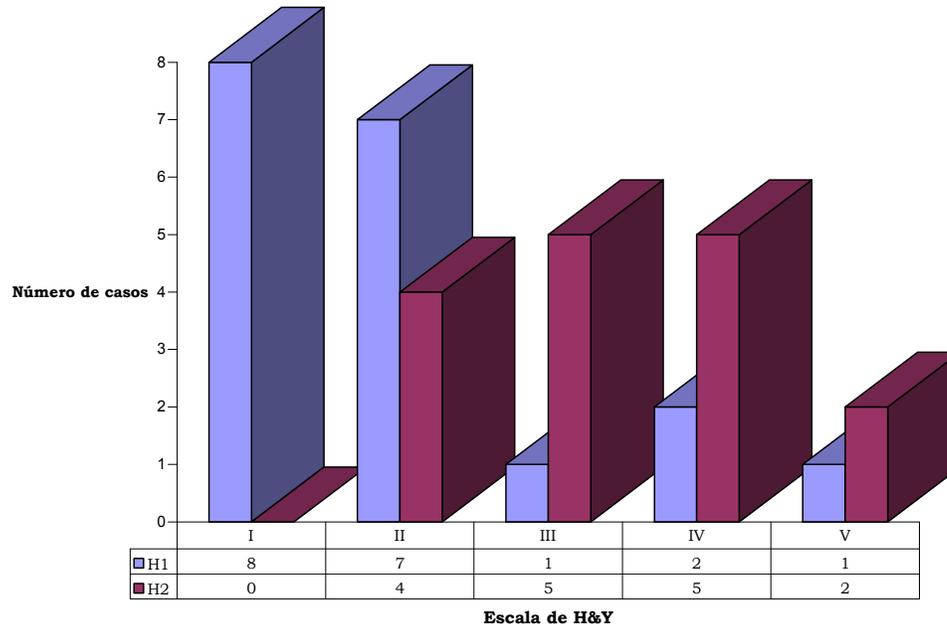
Dentro de los **Trastornos de sudoración y termorregulación**; la **seborrea** esta considerada como uno de los signos más frecuentes en pacientes con enfermedad de Parkinson, por lo cual se evaluó por separado, reportándose como presente o ausente unicamante. En el estadio I de H&Y se encontró en 3 pacientes (37.5%), en H&Y II 5 pacientes (45.4%), en estadio III en 5 pacientes (83.4%), estadio IV con 3 pacientes (42.8%) y por último 2 pacientes (66.6%) en el estadio V. Siendo uno de los signos más constante en todos los estados evolutivos.

G. Trastornos de la deglución



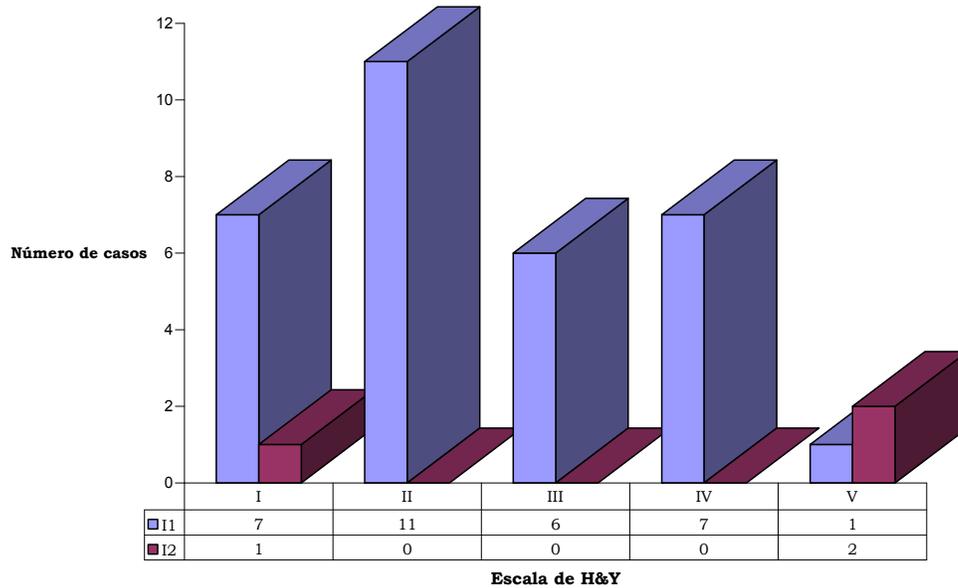
Los **Trastornos de la deglución (disfagia)** es también uno de los signos más frecuentes e importantes dentro de los trastornos gastrointestinales, por lo cual también se hizo énfasis en la presencia o ausencia de este. No se encontraron anomalías en los pacientes en estadio H&Y I. En el estadio II el 50% la presentó (3 pacientes); en el estadio III el 33.3% (2 pacientes); en el estadio IV 28.5% (2 pacientes) y en el estadio V el 66.6% (2 pacientes).

H. Boca seca/ Hipersalivación



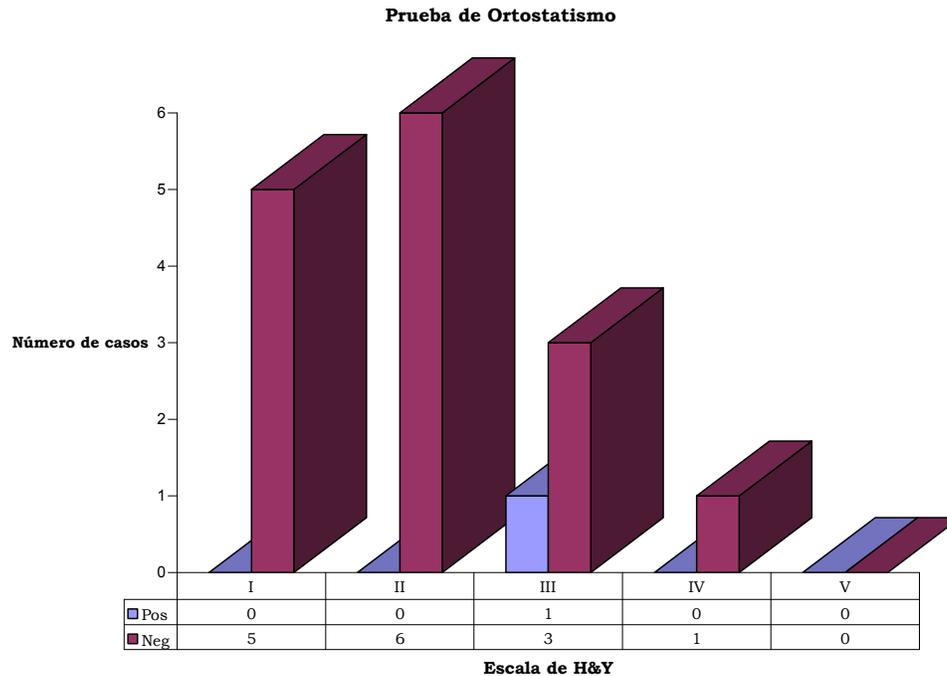
En cuanto a los síntomas de **boca seca e hipersalivación** no se registraron pacientes en estadio I con estos síntomas. En el estadio II el 36.6% (4 pacientes), en el III 83.5% (5 pacientes), en estadio IV 71.42% (5 pacientes) y en el estadio V 66.6% (2 pacientes). La hipersalivación fue más frecuentemente referida por los pacientes más que la boca seca o ambas.

I. Alteraciones pupilares



Las **alteraciones pupilares** fue uno de los signos menos encontrados en todos los grupos de acuerdo a los siguientes datos. En el estadio I únicamente se encontró retardo en el reflejo pupilar en 1 paciente (12.5%), no se encontraron alteraciones en los estadios II, III y IV; y en el estadio V se evidenció en el 66.6% lo cual correspondió a 2 pacientes.

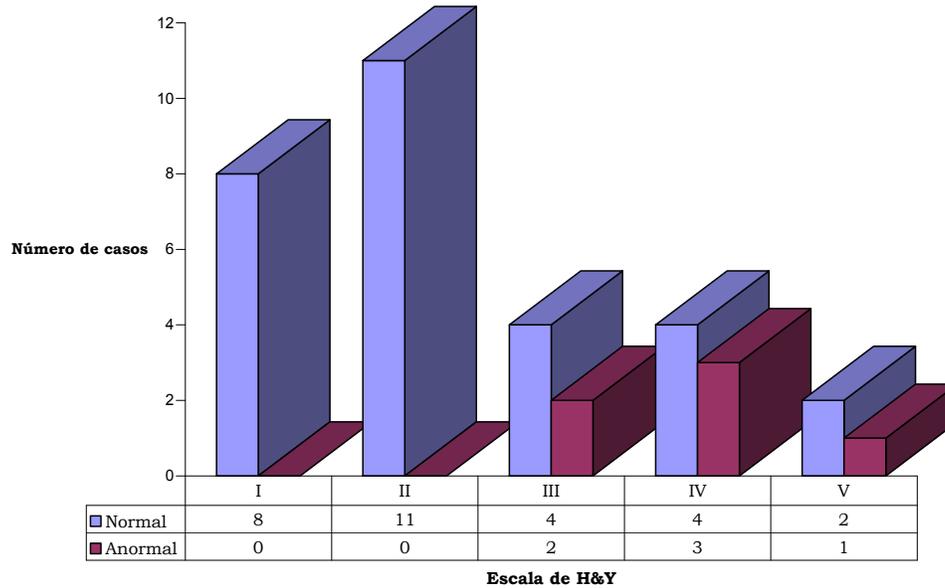
PRUEBAS DISAUTONÓMICAS ELECTROFISIOLÓGICAS



Ya que la **prueba de ortostatismo** pasivo o prueba de inclinación (mesa basculante) no está considerada como el estándar de oro para evaluar la hipotensión ortostática, ésta se realizó a unicamante a 16 pacientes de nuestro grupo por parte del servicio de Electrofisiología Experimental; obteniéndose resultados positivos en sólo un paciente del grupo enviado, el cual correspondió al Estadio H&Y III. Considerándose entonces como una prueba no valorable para nuestro estudio.

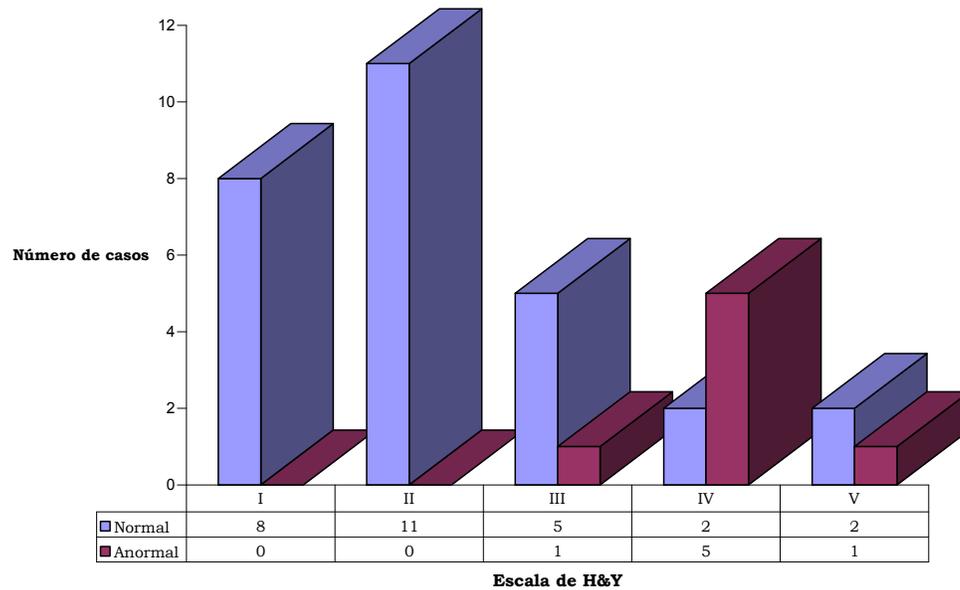
La provocación de la respuesta vaso-vagal durante la prueba de basculación no significa necesariamente que la causa de los cuadros sincopales sea vaso-vagal. Tampoco excluye definitivamente este diagnóstico una prueba negativa. Ello se debe a que la sensibilidad y especificidad de esta prueba no son del 100%. La sensibilidad exacta de la prueba es difícil de establecer, puesto que no existe un patrón de oro de referencia, pero se puede situar entre el 60-80%. Por otro lado la especificidad de esta prueba es del 90% en pacientes sin antecedentes de cuadros vaso-vagales. Hay que valorar sin embargo, que una respuesta vagal puede producirse en cualquier individuo si el estímulo es suficientemente intenso. Por tanto lo que pone de manifiesto una respuesta positiva a la basculación es una sensibilidad exagerada a un reflejo fisiológico.

Evaluación de FC por Holter (24 hrs)

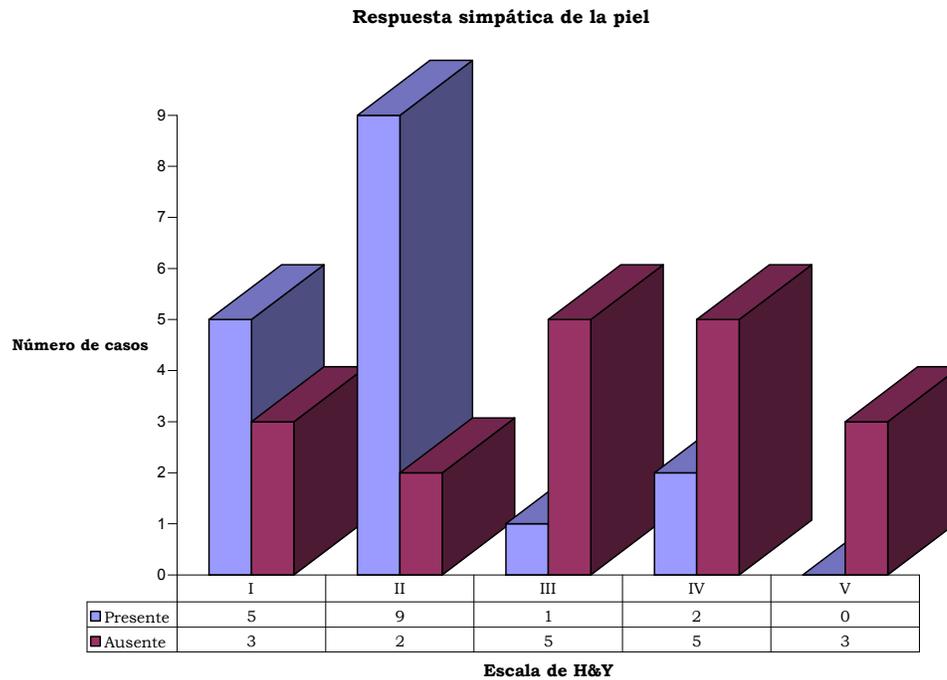


En cuanto a las alteraciones halladas mediante **estudio Holter**; principalmente detección de arritmias como causa de síncope o alteraciones en la variabilidad del intervalo RR, encontramos que tanto en los estadios I y II de H&Y no se reportaron estudios Holter anormales. En el estadio III de H&Y se hallaron 2 pacientes con anomalía (33.3%), en el estadio IV a 3 pacientes con anomalía (42.9%) y sólo un paciente (33.3%) en estadio V de H&Y. Las alteraciones principalmente reportadas fueron extrasístoles ventriculares y un solo paciente con arritmia sinusal.

Variabilidad del Intervalo R-R



Se realizó otro método electrofisiológico para evaluar la **variabilidad del intervalo RR** por parte del servicio de Electrofisiología clínica encontrándose dicha variabilidad en 7 pacientes; de éstos 1 (16.6%) correspondió al estadio III de H&Y, 5 al estadio IV (71.42%) y 1 al estadio V, correspondiente al 33.3% de este grupo.



Dentro de las pruebas electrofisiológicas, la **Respuesta simpática de la piel** fue una de las pruebas con mayor detección de anormalidad. En el estadio I se encontró como ausente en el 37.5% (3 pacientes), en el estadio II en el 18.18% (2 pacientes), para el estadio III un 83.3% (5 pacientes), en el IV se encontró un 71.42% (5 pacientes), y por último en el estadio V el 100% tuvo una respuesta simpática de la piel ausente.

DISCUSIÓN

Este estudio confirma que la disfunción autonómica constituye un aspecto importante en la enfermedad de Parkinson, estos síntomas pueden aparecer desde etapas evolutivas tempranas y progresar en cuanto a su severidad o agregarse nuevos síntomas conforme avanzan los estadios de Hoehn y Yahr.

Pese a que no hay un método estándar validado para determinar disfunción autonómica, decidimos practicar el cuestionario correspondiente a la escala de disfunción autonómica de la SCOPA-AUT, ya que consideramos que es uno de los cuestionarios más completos de los encontrados en la literatura para evaluar este aspecto. Incluye rubros como: reacción ortostática, incontinencia urinaria, constipación, trastornos de la función sexual, sensación anormal de la temperatura, seborrea, trastornos de la deglución, boca seca e hipersalivación y trastornos pupilares, los cuales serán analizados a continuación.

En cuanto a la reacción ortostática se encontró franca hipotensión ortostática en el estadio evolutivo H&Y V, definida como descenso de la presión arterial entre 10-20 mmHg pero con síntomas al levantarse de la posición de decúbito a supino en el 66.6% y descenso de la presión arterial sistólica >20 mmHg y <30 mmHg en el 33.3%. En cuanto a este rubro, se había planeado la posibilidad de comparar los resultados obtenidos mediante la escala de disfunción autonómica, contra los hallazgos obtenidos con la prueba de ortostatismo pasivo, sin embargo debido a que ésta no es el estándar de oro para la valoración de la Hipotensión ortostática, por su baja sensibilidad (60-80%) fue suspendida por parte del servicio de Electrofisiología experimental, sin tener resultados confirmatorios mediante pruebas electrofisiológicas. Cabe mencionar que de cualquier manera, en los pacientes en los cuales si se detectó clínicamente; mediante prueba de Shellong, franca hipotensión traduce una respuesta simpática (noradrenérgica) amortiguada por un tono parasimpático aumentado (acetilcolina), o tal vez asociada a una respuesta vascular periférica diferencial, dependiente de las concentraciones locales de catecolaminas. La disminución de la TA sistólica puede asociarse con una mayor pérdida relativa de volumen sanguíneo intratorácico como consecuencia de una mala regulación autonómica.

La variabilidad de la frecuencia cardiaca se utiliza para evaluar la influencia simpática y vagal (parasimpática) sobre el corazón y para identificar pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares o muerte. Los cambios de latido a latido de la frecuencia cardiaca o en la longitud del ciclo (intervalo RR) puede proporcionar una información útil para el diagnóstico de ciertas situaciones patológicas. En el caso de pacientes con EP, la variabilidad de la Frecuencia cardiaca fue evaluado mediante dos métodos electrofisiológicos: estudio Holter de 24 hrs. y propiamente la evaluación de la variabilidad del intervalo RR. En ambas pruebas se evidenciaron alteraciones a partir del estadio III de H&Y. Se encontró un mayor porcentaje de pacientes con pruebas anormales correspondientes a estadio H&Y IV, 42.9% mediante estudio Holter y un 71.42% para la variabilidad del intervalo RR, considerando entonces que

ambas pruebas pueden ser de utilidad para detectar alteraciones en la frecuencia cardíaca, más específicamente como causa o parte del estudio del síncope. La falta de variación del intervalo RR, traduce una falla en la regulación del sistema simpático principalmente sobre el aparato cardiovascular, mediado por noradrenalina, lo cual corresponde a los datos de denervación simpática reportados en la literatura en la EP.

La incontinencia urinaria fue con mayor frecuencia hallada en los estadios III, IV y V de H&Y, con incontinencia urinaria severa en el 16.6% del estadio H&Y III, 18.8% en el estadio IV y 33% correspondiente al estadio V de H&Y. Aunque la mayor incapacidad es secundaria a incontinencia urinaria severa, con el uso de pañal, ninguno de los pacientes llega a requerir sonda transuretral para su resolución. En este apartado cabe mencionar también algunos otros factores que pueden sesgar la información; entre ellos la incontinencia urinaria de esfuerzo, independiente de la enfermedad pero muy de la mano con la edad de los pacientes y la consecuencia de la discapacidad por los signos motores propios del Parkinson, requiriendo en algunas ocasiones la ayuda de un cuidador en la mayoría de los estadios avanzados. Este tipo de incontinencia obedece a las características de la vejiga neurógena supranuclear (por arriba de los centros de la micción S2, S3, S4). Esta lesión se acompaña de supresión de la actividad motora voluntaria y del efecto inhibitorio sobre el tono vesical y la actividad refleja de los centros medulares, lo cual origina una vejiga automática. La micción es refleja; no voluntaria, y depende de la contracción de la pared vesical (detrusor) suscitada bien por la distensión vesical, vaciándose espontáneamente, bien como respuesta a la presión abdominal o al golpeteo de la región suprapúbica, etc.

En cuanto a la constipación se refiere, pudo observarse que es uno de los signos más tempranamente reportados de acuerdo a los estadios evolutivos. Los datos de constipación ligera y constipación que requirió el uso de dieta o ablandadores de la heces comienza a observarse desde los estadios II y III. Llama la atención que los pacientes con mayor severidad de constipación, que incluso tenía antecedente de hospitalización previa para su resolución, se encontraban dentro del estadio III de H&Y, lo cual probablemente pueda explicarse por la presencia de algunos otros estados comórbidos asociados y no detectados en estos pacientes, independiente de la enfermedad. Cabe mencionar en este rubro otros 2 aspectos registrados en el cuestionario, que finalmente también evalúan parte de los trastornos gastrointestinales: los trastornos de la deglución y la boca seca e hipersalivación. En el primero, pudo observarse que la disfagia, es también uno de los signos encontrados desde estadios tempranos (estadio II H&Y) con porcentajes entre 28.5% (estadio IV) al 66.6%; este último en el estadio V. De igual forma, un alto porcentaje de pacientes reportaron síntomas como boca seca/hipersalivación desde estadio temprano (H&Y II); siendo la hipersalivación más frecuentemente reportada que la boca seca o la alternancia de ambas. A pesar de que lo anterior podría traducirse como un aumento en la actividad simpática, existe evidencia de la pérdida de neuronas entéricas, puede ser responsable de los trastornos de la motilidad y supresión de la respuesta secretora, condicionando estos efectos. También cabe mencionar que la



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D. SERVICIO DE NEUROLOGIA CLÍNICA

Determinación de Disautonomías en Enfermedad de Parkinson

disminución en la movilidad facial (hipomimia); secundaria a trastorno motor propiamente de la EP, favorece también la aparición de sialorrea y no necesariamente hipersalivación.

En cuanto a la función sexual concierne, las principales anormalidades encontradas fueron disfunción eréctil e impotencia eréctil en estadio avanzados (H&Y IV y V) con porcentajes de 14.2% vs. 66.6% para disfunción eréctil, y 14.2% vs. 33.3% para impotencia eréctil, respectivamente. Esto muy probablemente debido a la mayor incidencia de hombres con EP en comparación de las mujeres en las cuales sólo se reportó reducción de la libido en una paciente (7.6%). La falta de erección pudiese explicarse por interrupción de conexiones eferentes entre el encéfalo y el centro parasimpático sacro; aun desconocido, y la asociación con la discapacidad motora que dificulta el desempeño sexual.

Los trastornos de la termorregulación y sudoración, fueron unos de los signos más constantes en todos los estadios de H&Y. En cuanto a los trastornos de la temperatura los estadios más afectados fueron el II, III y IV. Paradójicamente no se reportó anormalidades en el estadio V. Y en cuanto a la seborrea, es igualmente uno de los signos que con mayor frecuencia se observó en todos los estados evolutivos, con altos porcentajes. Lo anterior traduce, afección hacia ambos sistemas autónomos; tanto el simpático, por aumento en la secreción local de glándulas sudoríparas como la sobreproducción de grasa mediante hiperactividad del parasimpático. Estos hallazgos van de la mano con los resultados obtenidos mediante la prueba de respuesta simpática de la piel, la cual detectó anormalidades en todos los estadios de la enfermedad, con mayor porcentaje en los H&Y IV y V. Dicha prueba se reportó como ausente, como traducción de una falla reguladora del sistema simpático. A pesar de que en la literatura se comenta una mayor incidencia de positividad de esta prueba en enfermos con Atrofia de Múltiples sistemas, se confirma que en pacientes con EP también se reporta alterada principalmente en etapas más avanzadas, considerándose como una herramienta útil y complementaria al protocolo diagnóstico de ésta enfermedad.

En cuanto a la alteraciones pupilares concierne únicamente se encontraron alteraciones en los estadios evolutivos H&Y I y V, siendo en este último el de mayor porcentaje (66.6%); sin embargo fue uno de los signos menos evidentes y inconstantes en los diferentes grupos evaluados, por lo cual no podemos darle tanto peso como signo de disfunción autonómica.

CONCLUSIONES

La mayor frecuencia de disfunción autonómica puede evidenciarse en los estadios evolutivos de Hoehn y Yahr más avanzados (III, IV y V). Siendo más severos los síntomas principalmente en los estadio V de H&Y.

Aunque la edad de los pacientes guarda una relación directa con la evolución de la enfermedad; la severidad de los síntomas tiene mayor relación con la etapa evolutiva (escala de Hoehn y Yahr) de la enfermedad que con la edad propia del paciente o la edad de inicio de la enfermedad.

Consideramos que la Escala de Disfunción autonómica (SCOPA-AUT) puede ser una herramienta útil y complementaria para la evaluación del sistema autónomo, de forma general, en pacientes con enfermedad de Parkinson Idiopático, pese a que no sea aún un método considerado como estándar de oro o con la suficiente validez oficial para dicha función.

Las pruebas electrofisiológicas como la variación del intervalo RR, el estudio Holter y la respuesta simpática de la piel, son también herramientas útiles para la evaluación objetiva de la función autonómica en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopático.

La hipotensión ortostática franca se encontró en estadio evolutivos avanzados de la enfermedad (estadio H&Y IV y V); lo cual traduce falla en el sistema simpático principalmente sobre el aparato cardiovascular. Pese a que la prueba de ortostatismo pasivo no es la prueba estándar de oro para dicha evaluación, tiene una especificidad del 90%, lo cual a nuestra consideración es de utilidad complementaria en la evaluación de la función cardiovascular.

Tanto el estudio Holter como la variabilidad del intervalo RR, son útiles para detectar alteraciones de la frecuencia cardíaca. Las alteraciones encontradas traducen una falla en el sistema nervio autónomo mediado por noradrenalina, principalmente secundario a denervación simpática.

La incontinencia urinaria es también uno de los síntomas disautonómicos frecuentes evidente a partir de los estadio III y IV; con mayor severidad de los síntomas en los estadios más avanzados IV y V; sin embargo en ningún paciente llega a ser tan incapacitante que amerite la colocación de sonda transuretral o talla suprapúbica.

Los trastornos autonómicos más frecuentemente encontrados desde etapas evolutivas tempranas fueron los gastrointestinales: constipación, trastornos de la deglución y boca seca/hipersalivación; siendo la constipación y la sialorrea los más frecuentes.

Los trastornos de la termorregulación y sudoración fueron los signos más constantes durante todos los estados evolutivos de Hoehn y Yahr; guardando una relación directa con respecto a la prueba de respuesta simpática de la



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D. SERVICIO DE NEUROLOGIA CLÍNICA

Determinación de Disautonomías en Enfermedad de Parkinson

piel, la cual fue la prueba que mayores anormalidades detecto de forma uniforme en todos los estadio evolutivos; siendo igualmente una herramienta útil en la enfermedad de Parkinson Idiopático.

En cuanto a los trastornos de la función sexual, la disfunción eréctil moderada fue el signo con mayor frecuencia en etapas avanzadas de la enfermedad.

Los trastornos pupilares fueron escasamente evidentes como signo de disfunción autonómica.

Consideramos necesaria la extensión de este estudio para tratar de obtener una muestra mayor de pacientes con Enfermedad de Parkinson para evaluación de disautonomías, que pueda ser significativa y de esta forma darle validez a la escala de disfunción autonómica.

ANEXO No. 1 ESCALA DE DISFUNCIÓN AUTONÓMICA (*)

A. Reacción ortostática

1. Descenso de la Presión arterial sistólica <10 mmHg
2. Descenso de la Presión arterial sistólica 10-20 mmHg, asintomática
3. Descenso de la Presión arterial 10-20 mmHg, con síntomas al levantarse de la posición de decúbito a supino (mareo, acúfenos, etc.)
4. Descenso de la Presión arterial sistólica >20 mmHg y <30 mmHg
5. Descenso de la Presión arterial sistólica >30 mmHg

La presión arterial sistólica debe investigarse mediante la prueba de ortostatismo pasivo (Tabla basculante) y activo (prueba de Schellong: La presión arterial y el pulso son tomados al finalizar 10 minutos de descanso en posición de decúbito y a los 1,3, 7 y 10 minutos después de ascender a una posición de pie. Los resultados de 3 y 4 revelaron la verdadera hipotensión ortostática)

B. Incontinencia urinaria/ retención urinaria

1. Función vesical normal o síntomas de urgencias sin pérdida de orina
2. Incontinencia escasa, leve. Puede perder pequeñas cantidades de orina de forma involuntaria (volumen de orina residual <50 ml)
3. Incontinencia urinaria moderada, con urgencia urinaria frecuente, no pueden retener la orina entre 15 y 30 minutos. (Volumen residual 50-100 ml)
4. Incontinencia severa, requiere pañal (volumen residual >100 ml)
5. La colocación de catéter transuretral o talla suprapúbica es necesario para la incontinencia.

C. Constipación

1. Hábito intestinal normal
2. Constipación ligera, no es necesario tratamiento específico
3. Constipación tratada efectivamente con dieta o ablandadores de las heces
4. Constipación insuficientemente tratada con medicamento especial, pero sin historia de megacolon.
5. No hay respuesta al tratamiento específico, o es insuficiente, historia de megacolon o ha requerido hospitalización por constipación.

A los pacientes se les pregunta sobre el hábito intestinal y el uso de laxantes.

D. Trastornos de la función sexual, no relacionados con la incapacidad motora.

1. Sin trastorno reportado
2. Reducción de la libido (mujeres) o disfunción eréctil moderada (hombres)
3. Pérdida de la libido (mujeres) o impotencia eréctil (hombres)

A los pacientes se les pregunto a cerca de su actividad sexual sin incluir la incapacidad motora como bradicinesia o fenómenos de off, etc.

- ❖ *La disfunción eréctil moderada es definida como la pérdida de erección matutina o la incapacidad para lograr o mantener una erección de forma adecuada, en un periodo mínimo de 2 meses.*
- ❖ *La impotencia eréctil fue definida como la incapacidad para lograr o mantener una adecuada erección, en un periodo no mínimo de 6 meses.*

E. Sensación anormal de la temperatura

1. *Ausente*
2. *Presente*

F. Seborrea

1. *Ausente*
2. *Presente*

G. Trastornos de la deglución

1. *Ausente*
2. *Presente*

H. Boca seca/ hipersalivación

1. *Ausente*
2. *Presente*

I. Trastornos de la inervación pupilar

1. *Ausente*
2. *Presente*

El defecto pupilar aferente será valorado mediante estímulo luminoso por el investigador.

- Visser, Marinus, et al. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Movement Disorders*. 2004; 19 (11): 1306-12.

BIBLIOGRAFIA:

1. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. En: XII Censo General de Población y Vivienda, México 2000. Disponible en: www.inegi.gob.mx.
2. Siddiqui, Lynn, Auchus, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a comprehensive symptom survey. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2002; 8: 277-84.
3. Victor M, et al. Principios de Neurología. Mac Graw Hill 7a ed. México, 2004. pp: 1055-63.
4. Kauffman, Nahm, Purohit, et al. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2004; 63: 1093-95.
5. Korchounov, Kessler, Yakhno, et al. Determinants of autonomic dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol*. 2005; 252: 1530-36.
6. Brank, Sastre, Jürgen. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic. *Acta Neuropathol*. 2007; 113: 421-29.
7. Chaudhuri, Healty, Schapira. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 235-45.
8. Biaggioni Italo. Parkinson's disease. Autonomic neuronopathy with impaired cardiovascular regulation. *Hypertension*. 2007; 49: 21-22.
9. Goldstein David. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 669-76.
10. Micielli, Marcheselli, Cavallini. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2003; 24: S32-34.
11. Visser, Marinus, et al. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Movement Disorders*. 2004; 19 (11): 1306-12.
12. Papapetropoulos, Argyriou. No correlation between the clinical severity of autonomic symptoms (SCOPA-AUT) and electrophysiological test abnormalities in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2006; 21 (3): 430-1.
13. Asención Lafuerte, et al. Comportamiento diferencial de la tensión arterial de pacientes con síncope neuro-cardiogénico en la fase inicial de la prueba de inclinación. *Arch Cardio Mex* 2006; 76: 59-62.
14. Hermosillo, A. Los síndromes de intolerancia ortostática. *Arch Cardio Mex* 2001; 71 suppl: S58-S62.
15. Lerma, Infante et al. Sistema de análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Grupo de Biología Teórica, Instituto de Investigaciones biomédicas, UNAM.
16. Perini Renza, et al. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol*. 2003; 90: 317-25.
17. Marinis, et al. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function test in Parkinson's disease and multiple system atrophy with autonomic failure. *Movement Disorders*. 2000; 15(6): 1215-1220.
18. Kauiffman H. Disautonomías más communes. *Rev Neurol*. 2003; 36 (1); 93-6.