



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**REGISTRO DE LA RESPUESTA SIMPÁTICA DE LA
PIEL Y VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA
CARDIACA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
PARKINSON**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA
PRESENTA:
DRA. GUADALUPE ELIZABETH SOTO CABRERA

TUTOR. DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011



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.

Dr. Bruno Estañol Vidal
Jefe de Servicio de Neurofisiología Clínica

Dr. Guillermo García Ramos
Jefe del Departamento de Neurología y Psiquiatría

Dr. Luis Federico Uscanga Dominguez
Jefe de Enseñanza

AGRADECIMIENTOS

Agradezco principalmente a mi hijo, Juan Carlos Martínez Soto, su comprensión y el tiempo que ha tenido que donarme, al prescindir de una madre de tiempo completo, ya que durante esta absorbente carrera le he robado momentos de su crecimiento, al tratar de obtener un grado más de especialización médica.

Agradezco a mi madre, Elizabeth Cabrera Armenta por su ejemplo y apoyo incondicional al estar ahí siempre presente desde la distancia y la cercanía, erguida a pesar de las adversidades. Es mi mejor ejemplo a seguir y mi mayor motivación para continuar aún en los momentos difíciles.

Agradezco a mi hermano José Luis Loya Cabrera, todo su apoyo aún en labores que no le corresponden y su incondicional ayuda principalmente para resolver problemas cibernéticos.

Agradezco al Dr. Bruno Estañol, mi maestro, mi tutor, por todo su apoyo y sus enseñanzas a lo largo de esta especialización, una grán figura digna de admiración y respeto.

A mi maestro, el Dr. Horacio Senties, por todos los conocimientos compartidos durante estos dos años.

Al Dr. Guillermo García Ramos, por sus enseñanzas durante este nuevo reto en el camino de mi profesión.

A mis compañeros y amigos Iris, Lydia, Paco, Federico, Conny, Mauricio y Omar, ya que sin el apoyo de todos como equipo, no lograríamos completar nuestra formación como neurofisiólogos clínicos.

INDICE GENERAL

1. Antecedentes.....	6
2. Planteamiento del problema.....	12
3. Justificación.....	14
4. Hipótesis.....	15
5. Objetivos.....	16
6. Material y métodos.....	17
7. Criterios de selección.....	19
a. Criterios de inclusion	
b. Criterios de exclusion	
c. Criterios de eliminación	
8. Variables de medición.....	20
9. Resultados.....	21
10. Discusión.....	32
11. Conclusión.....	36
12. Referencias.....	37

**REGISTRO DE LA RESPUESTA SIMPATICA DE LA PIEL Y
VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Tesis que presenta la Dra. Guadalupe Elizabeth Soto Cabrera para obtener el grado de Especialista en Neurofisiología Clínica.

Tutor. Dr. Bruno Estañol Vidal

Profesor del curso de Posgrado de la Especialidad de Neurofisiología Clínica, UNAM.

Jefe del Laboratorio de Neurofisiología Clínica Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición-

Departamento de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de México

Febrero 2011

Antecedentes

La manifestación inicial de las enfermedades de los núcleos grises de la base es el parkinsonismo, que comprende la disminución del movimiento (bradicinesia), frecuentemente asociado con rigidez y temblor¹. El término parkinsonismo es usado para describir un síndrome manifestado por la combinación de las siguientes seis características cardinales: (1) temblor en reposo, (2) rigidez, (3) bradicinesia, (4) pérdida de los reflejos posturales, (5) postura flexionada y (6) congelamiento (arrestos motores). El diagnóstico de parkinsonismo definitivo, requiere al menos dos de estas características presentes, con una de ellas siendo el temblor en reposo o rigidez². Las cuatro características principales son temblor, rigidez, bradicinesia y alteraciones posturales. La causa más común de parkinsonismo idiopático es la enfermedad de Parkinson (EP). Con los avances genéticos, muchas formas de parkinsonismo idiopático se han encontrado relacionadas con mutaciones en genes específicos.

La EP es la segunda causa más común de enfermedad neurodegenerativa. La deficiencia de dopamina es el principal problema neuroquímico en EP. La dopamina se localiza no solo periféricamente, sino en el cerebro de muchos animales³ y el 80% de la dopamina cerebral se localiza en el estriado^{4,5}.

Las manifestaciones de los pacientes con parkinsonismo no están limitadas al sistema motor. Se pueden ver síntomas neuropsiquiátricos asociados a EP, como depresión, déficit cognoscitivo, bradifrenia. También son comunes las manifestaciones relacionadas a disfunción autonómica. En todos los síndromes parkinsonianos, la constipación es una queja común y puede ser severa. Puede ocurrir frecuencia urinaria, nocturia y la sensación de vaciamiento incompleto. Un grado leve a

moderado de hipotensión ortostática es común en alteraciones parkinsonicas. Si las alteraciones autonómicas, particularmente disfunción erectil, problemas de esfínteres e hipotensión ortostática, ocurren tempranamente en la enfermedad o son las manifestaciones dominantes, se debe considerar la posibilidad de atrofia de múltiples sistemas² (AMS).

La EP es una patología compleja asociada con diferentes inclusiones intracelulares anormales entre los que se encuentran cuerpos de Lewy, cuerpos de Hirano y otros cambios estructurales⁶. Los hallazgos típicos anatómicos de la degeneración neuronal de la EP (cuerpos de Lewy) se han identificado en diferentes sitios en el sistema nervioso central (SNC): pars compacta de la sustancia nigra, corteza cerebral, sistema límbico, estriado⁷, hipotálamo⁸, tallo cerebral y medulla espinal^{9,10}. También se han encontrado en los ganglios simpáticos paravertebrales^{11,12} y en parasimpáticos¹³ y neuronas autonómicas viscerales¹⁴. Por lo tanto, los síntomas clínicos afectan no solo la motilidad, sino también, aunque no necesariamente, diferentes sistemas con alteración en la funcional visual, cognitivos, autonómicos y alteraciones del estado de ánimo y sueño.

La disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) es común¹⁵. La función sudomotora frecuentemente se ha considerado alterada basado esto en la respuesta simpática de la piel o en cálculo de la tasa de sudoración^{16,17,18}. Varios investigadores han reportado que la función sudomotora anormal en las extremidades inferiores es frecuente en los estadios tempranos de EP¹⁹. Por otro lado, la función vasomotora cutánea se ha investigado por medidas del flujo sanguíneo en pocos estudios, aunque los pacientes con EP tienen frecuentemente síntomas vasomotores como sensación de

“frialidad” en las extremidades o sensibilidad al frío.

El porcentaje de anomalías de RSP, independientemente de los criterios patológicos elegidos y del estadio de la enfermedad, varían en los diferentes estudios de un 14.5%¹⁷ a un 80%³³ de los pacientes estudiados. Un aumento en la frecuencia de anomalías en RSP se ha reportado, en mayor discapacidad funcional de los pacientes y la duración de la enfermedad^{18,33,35} pero la evaluación en los estadios tempranos de la enfermedad ha mostrado resultados conflictivos.

La ausencia o presencia de respuesta es todavía uno de los más usados criterios clínicos para interpretar RSP²⁰. La latencia de la RSP puede relacionarse principalmente a la altura corporal²⁰ y ser modificada por habituación e intensidad del estímulo²¹. La estimulación eléctrica de alta intensidad parece eliminar la falsa ausencia de respuestas que existe con un estímulo de baja intensidad, esta se logra determinando el umbral de percepción del estímulo eléctrico (T) y cualquier estímulo de $>5T$ independiente de la frecuencia de estimulación se logran respuestas bilaterales de RSP en diferentes grupos de estudio²². Cuando se aplican estímulos de menor intensidad hay un pequeño número de respuestas bilaterales y variabilidad en el lado de respuesta, en el mismo sujeto, lo que sugiere que cuando se estimula de manera submáxima el sistema neural que media regulación a la baja o a la alta de la RSP, las influencias exógenas o endógenas que modulan el patrón de activación del mismo circuito, se hacen evidentes causando aparentemente respuestas erráticas.

En pacientes con hemiparkinson se ha reportado no variación interlado significativa en la latencia de la RSP, sugiriendo que la actividad bilateral coordinada de las

glándulas sudoríparas esta preservada y que la velocidad de conducción en tal vía mutineuronal compleja no está alterada en pacientes con hemiparkinson²². Aunque sí hay diferencias en la amplitud registrada en el lado con afección motora donde se encuentra significativamente menor que en el contralateral. Aunque el lado de estimulación puede jugar un importante papel en determinar tales resultados, hallazgos similares en inspiración profunda, excluyen esta posibilidad. Mano et al (1994)³⁵ reportaron una reducción en la densidad de glándulas sudoríparas asociada con la progression de la EP y lo relacionaron en la mayoría de los pacientes afectados a una pérdida de fibras nerviosas simpáticas postgangliónicas. Los mismos autores sugirieron un daño pre gangliónico o central como responsable de la reducción en la amplitud de RSP en las etapas más tempranas de la enfermedad.

En hemiparkinson, no hay trabajo en la literatura acerca de distribución asimétrica de las lesiones fuera de los núcleos de la base, donde el SPECT ha mostrado una pérdida asimétrica del transportador de dopamina²³.

Se han identificado en el gato centros neurales medidores de RSP, pertenecientes a la red central autonómica²⁴: corteza orbitofrontal, núcleo caudado, lóbulo anterior del cerebelo, tálamo dorsal, núcleo hipotalámico posterior, núcleo ventricular de la sustancia reticular y núcleo intermediolateral. En hombres, hay pocos reportes acerca de hallazgos similares, basados principalmente en estudio de lesiones y frecuentemente contranstando con sus conclusiones funcionales²⁵.

Independientemente de la fisiopatología de tal fenómeno, la evaluación de la amplitud de la RSP puede ser útil cuando se comparan los dos lados, como herramientas neurofisiológicas adicionales, para demostrar y monitorizar la alteración de la función colinérgica en estadios tempranos de EP, a pesar de falta de síntomas autonómicos²².

Las alteraciones de la RSP en pacientes con EP han dado resultados discrepantes de acuerdo a los hallazgos en la latencia y en las amplitudes^{17,18,22,26,36}. En la mayoría de los estudios, no se han realizado estudios de neuroconducción (ENC), la severidad de EP no fue conocida y los fármacos antiparkinsonicos no se descontinuaron antes de la evaluación. Sin embargo, la asociación de la RSP con los aspectos clínicos de EP tampoco fue establecida claramente.

Se ha encontrado evidencia clara de que la RSP está alterada en la mayoría de los pacientes con EP. Algunos autores argumentan que solo una RSP ausente se debe considerar como anormal, debido a la variabilidad de la RSP entre sujetos normales^{17,27}. Esta variabilidad sin embargo, se puede minimizar usando la respuesta que tenga mayor amplitud de 5 estímulos separados. En cuanto a las latencias, aunque se pueden encontrar significativamente prolongadas en EP, se ha observado que este retardo ocurre en pacientes con amplitud baja, que es el parámetro más alterado en EP²⁸.

La amplitud parece ser un parámetro más sensible para la detección de disfunción autonómica, como en muchos casos donde se ha encontrado reducida aún en la presencia de latencia normal^{28,29}. Por lo tanto, se puede considerar la amplitud de RSP como el parámetro que tiene la mayor sensibilidad para identificar disfunción autonómica.

Por otro lado, el hecho de que una asociación entre la RSP y varias manifestaciones de disfunción autonómica no se encuentra fácilmente en la literatura^{17,22,30} no es de sorpresa debido a que hay denervación simpática heterogénea entre los diferentes

órganos.

Parece ser que la RSP es más sensible en detectar alteración autonómica en pacientes con EP, ya que se ha encontrado respuesta alterada en 77.1% en comparación con 50% de alteración en variabilidad de la frecuencia cardíaca (variabilidad intervalo RR) y 42.2% con hipotensión ortostática (HO), según lo reportado por Schestatsky et al (2006). Sin encontrar correlación entre los valores de RSP con variabilidad de RR e HO, lo que se cree es debido a que la degeneración de las vías simpáticas y parasimpáticas no necesariamente ocurrirían de manera simultánea.

Ya que la RSP depende de un reflejo que involucra fibras aferentes, eferentes e integración central, la alteración en esta prueba puede deberse a lesión en cualquiera de estos niveles. En la literatura, una disfunción simpática colinérgica más pronunciada en pacientes con atrofia de sistemas múltiples (AMS) ^{31,32} y en el lado más afectado en EP ²², apoya la hipótesis de disfunción simpática pregangliónica.

La EP se relaciona con la ocurrencia de disfunción autonómica simpática sintomática o asintomática, que se puede medir objetivamente con RSP ²⁸. Creemos que la RSP puede darnos información valiosa en la función simpática en pacientes con EP, aún en ausencia de signos clínicos o electrofisiológicos de disfunción autonómica.

Planteamiento del problema

Muchos pacientes con EP desarrollan una o más alteraciones neurovegetativas clínicamente relevantes durante el curso de la enfermedad ³³. El involucro parasimpático parece ser prevalente en EP, pero la disfunción simpática puede dar una cantidad significativa de síntomas disautonómicos ¹⁷. En particular, el abordaje electrofisiológico de la actividad sudomotora usando la respuesta simpática de la piel ha revelado en pacientes con EP, ya sea latencias prolongadas ³⁴ o disminución en la amplitud ^{35,36} o respuestas ausentes ^{17,33,34}.

Algunos reportes han observado una asociación entre la función motora en particular la alteración de la marcha y la función autonómica en EP. Se ha encontrado disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca en EP comparando con sujetos normales jóvenes y con sujetos normales ancianos. Sin correlacionar con ninguna medida de la realización de la marcha o el UPDRS ³⁷. Se cree que la EP afecta la innervación cardíaca, lo que resulta en disminución de la VFC y en lesión postgangliónica noradrenérgica. Se ha demostrado con scintigrafía que hay pérdida de la innervación cardíaca simpática postgangliónica, esto parece ocurrir temprano e independiente de la hipotensión ortostática, falla del barorreflejo y la alteración de la VFC en la EP ³⁸. Se ha evaluado en pacientes asintomáticos desde el punto de vista de SNA, encontrando alteración en la variabilidad independientemente de la edad, severidad y duración de la enfermedad y el medicamento ³⁹. Sin embargo hay quienes han reportado diferencias en la VFC dependiendo de la severidad de la enfermedad, en un estudio donde dividieron a los pacientes de EP en 3 grupos, donde el grupo I correspondía a pacientes con menos de 2 años de evolución de la enfermedad, ligeramente afectados y sin levodopa, grupo II con alteración moderada con L-Dopa y

grupo III con EP avanzada con complicaciones motoras ⁴⁰. No encontraron diferencias entre los pacientes del grupo I y los controles, se encontró disminución significativa en los grupos II y III.

Justificación

La disfunción autonómica puede ser factor de comorbilidad importante en los pacientes con EP y no está adecuadamente o sistemáticamente categorizada en los diferentes grados de la enfermedad, se puede identificar tempranamente con estudios neurofisiológicos, que han demostrado ser más sensibles que los datos clínicos para identificarla, como la RSP y la VFC y lograr así una intervención temprana para poder ofrecer mejor calidad de vida a estos pacientes.

Hipótesis

Los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática tienen alteración de la función autonómica subclínica en un 50% de los casos, y aumenta con el incremento en la severidad de la enfermedad.

Objetivos

Objetivo general

Valorar, las alteraciones autonómicas en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Objetivos específicos

Realizar la valoración en dos condiciones de estudio:

- 1) Valoración de la respuesta simpática de la piel.
- 2) Valoración de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Material y Métodos: Diseño general

a) Diseño del estudio: descriptivo, observacional, no aleatorio, de cohorte

b) Descripción de la maniobra

Se aplicó un cuestionario de síntomas autonómicos, la versión española del perfil de síntomas autonómicos ⁴¹.

Se realizaron pruebas de función autonómica basado en métodos descritos previamente por Shahani y cols ²⁰ y Braune ⁴². El registro de las extremidades superiores se realizó con colocación de electrodos activos en ambas regiones palmares (segundo espacio interdigital, 3 cm proximal a la articulación metacarpofalángica), con electrodo de referencia en el dorso de ambas manos. El registro de las extremidades inferiores se realizó con electrodo activo en la región plantar (primer espacio interdigital, 3cm proximal a la articulación metatarsfalángica), con electrodos de referencia colocados en la falange distal del segundo dígito. Para obtener la RSP, se obtuvieron 5 registros con estímulo eléctrico de pulso único de onda cuadrada de 0.2ms de duración, de 30-90mA de intensidad, usando electrodos de barra colocado sobre el nervio mediano a nivel de la muñeca izquierda. Con tiempo entre 2 estímulos mayor a 60s para evitar la habituación. Se utilizaron filtros de 0.1 y 2 kHz y la sensibilidad de amplificación entre 200-1000 uV. Con pantalla de 10s para extremidades inferiores y de 5s para extremidades superiores.

Se midió la mayor amplitud, medida de pico a pico y su latencia correspondiente para cada extremidad.

Se registró el intervalo RR, y se determinó la variabilidad de la frecuencia cardiaca con el programa del equipo Viking Quest version 10.

Se realizaron estudios de conducción nerviosa convencionales para excluir la

presencia de neuropatía periférica. La variabilidad de la frecuencia cardiaca se evaluó de la misma manera en un equipo Nicolet Viking ®, colocando 3 electrodos de disco en la parte anterior del tórax, para registrar la frecuencia cardiaca, sin aplicación de estímulos, determinando la frecuencia latido a latido, calculando la frecuencia cardiaca mínima, máxima, media y la variabilidad en reposo, con respiración rítmica y en ortostatismo.

c) Análisis estadístico

Se tomó en cuenta una sola medida de latencia en milisegundos y de amplitud en microvolts para extremidades superiores y una para extremidades inferiores, tomado en cuenta la respuesta que tuvo una amplitud mayor. Se calculó el promedio y desviación estándar de la latencia y amplitud para extremidades superiores así como para extremidades inferiores. Para cada sujeto se calculó relación izquierda/derecha de los registros simultaneos de RSP. Los datos se introdujeron en Microsoft Excel 2003 y posteriormente en SPSS 16.0 para windows. Se analizaron las variables de manera descriptiva, obteniendo las frecuencias, media, minima, maxima y desviación estándar. La correlación entre las variables continuas se realizó con el coeficiente de correlación de Spearman para las amplitudes y con el coeficiente de correlación de Pearson para las latencias. Las variables categóricas se analizaron utilizando X². Un valor de $p < 0.05$ se consideró de significancia estadística.

Criterios de selección

1. Criterios de inclusión para los pacientes con enfermedad de Parkinson

Diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática clínicamente definida con los criterios de “British Brain Bank”⁴³.

Adecuada respuesta al tratamiento con levodopa

Ausencia de atrofia demostrable en tallo cerebral o cerebelo por IRM

Descontinuación de fármacos que puedan afectar al SNA (relajantes musculares, vasodilatadores o antidepresivos) 2 días previos al examen

2. Criterios de exclusion

1. Se excluyeron los pacientes con estudios compatibles con polineuropatía en la neuroconducción.

2. Presencia de condiciones patológicas que afecten el sistema nervioso autónomo (DM, hipoglucemia, uso de alcohol y abuso de drogas, hiper o hipocalcemia, falla cardiovascular, renal o respiratoria, neoplasias, EVC, neuropatía periférica).

3. Presencia de hipotensión ortostática, anormalidades cutáneas, disfunción vesical y de esfínteres

4. Tabaquismo, alcoholismo o ingesta de bebidas con cafeína 48 horas previas al estudio

5. Uso de beta-bloqueadores, anticolinérgicos, antihistamínicos, opiáceos y adrenérgicos

Criterios de eliminación

1. Abandono del estudio

2. Estudio incompleto

Variables de medición

a) Variables medidas

Variables clínicas

Sexo

Edad

Intervalo del inicio de la enfermedad de Parkinson al estudio.

Presencia de síntomas autonómicos.

Fluctuaciones motoras

Enfermedades concomitantes

Fármacos antiparkinsónicos

Tiempo de la última dosis de fármacos antiparkinsónicos

Estadio de Hoen y Yahr

Variables neurofisiológicas

Latencia de respuesta simpática de la piel en extremidades superiores

Latencia de respuesta simpática de la piel en extremidades inferiores

Amplitud de respuesta simpática de la piel en extremidades superiores

Amplitud de respuesta simpática de la piel en extremidades inferiores

Variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo

Variabilidad de la frecuencia cardiaca en respiración rítmica

Variabilidad de la frecuencia cardiaca en ortostatismo

b) Frecuencia de las mediciones: medición única.

Resultados

Se registraron 15 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática. El 66.7% de los pacientes fueron del sexo masculino (10 hombres y 5 mujeres), con edad promedio de 60.26 años (27 a 82). El tratamiento fue muy heterogéneo, 10 de los 15 pacientes se encontraban en tratamiento con levodopa, con dosis muy variables.

Nuestros pacientes no tenían datos clínicos de neuropatía periférica y los estudios de neuroconducción descartaron la misma.

Paciente	Sexo	Edad	Duración Enfermedad (meses)	Tratamiento	Hoen y Yahr
1	M	66	12	Levodopa, amantadina	1
2	M	82	12	Levodopa	2
3	F	69	12	Rasagilina	1
4	F	67	36	Levodopa	2
5	F	65	24	Levodopa/carbidopa	1
6	M	73	13	Levodopa/carbidopa	1
7	M	60	36	Levodopa, biperideno, pramipexol, amantadina	1
8	M	61	8	Rasagilina	1
9	F	27	72	Levodopa/carbidopa	1
10	M	60	144	Levodopa/carbidopa	1
11	M	58	84	Levodopa/carbidopa/entacapone, pramipexol, biperideno, rasagilina	1
12	M	59	12	Rasagilina	1
13	F	54	72	Pramipexol, biperideno	2
14	M	49	72	Levodopa/carbidopa/entacapone	2
15	M	54	24	Pramipexol, biperideno	1

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

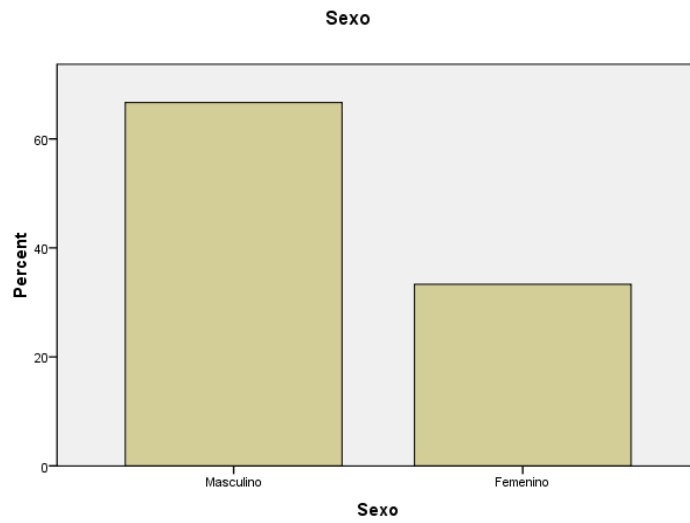


Fig 1. Sexo. Sexo masculino 66.7%, femenino 33.3%

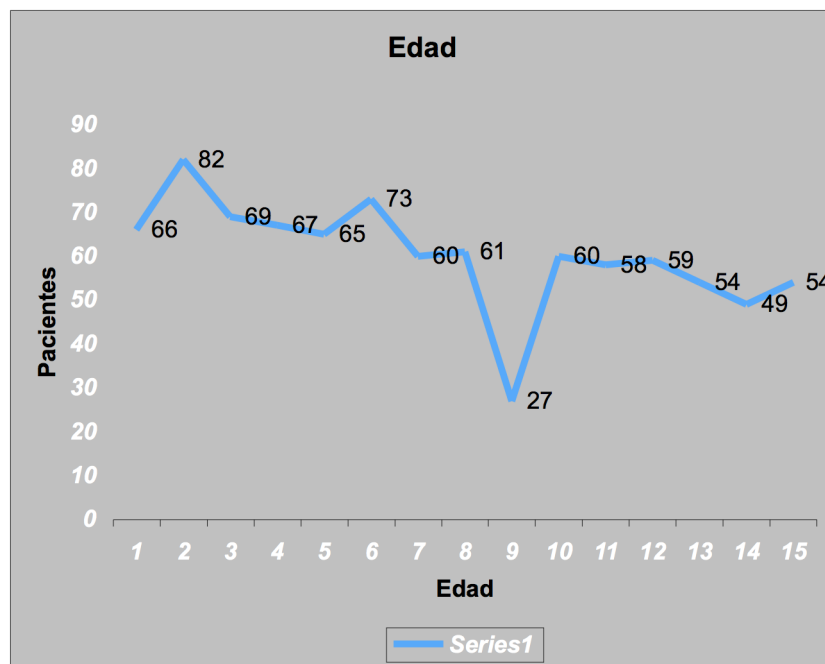


Fig 2. Edad. Edad promedio 60.26 años. Rango de 27 a 82 años.

La duración de la enfermedad de Parkinson fue variable, desde 8 a 144 meses, con una media de 42.2 meses. Ninguno de los pacientes tenía enfermedades concomitantes y/o toma de fármacos que intervinieran con el funcionamiento del sistema nervioso autónomo, principalmente diabetes mellitus, amiloidosis, etc.

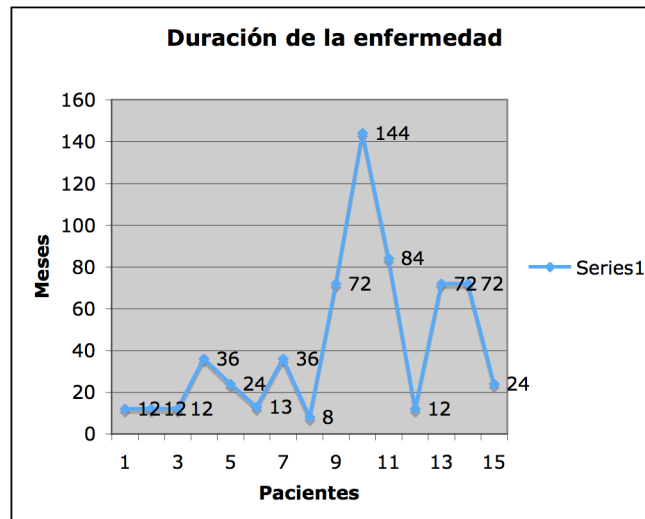


Fig 3. Duración de la enfermedad. Duración promedio 42.2 meses. Rango de 8 a 144 meses.

Los pacientes estudiados se encontraban en fases iniciales de la enfermedad de Parkinson, aun cuando la duración fue tan amplia como 144 meses, la mayoría (73.3%) se encontró en estadio 1 de Hoen y Yahr (11 de 15) y el resto en estadio 2, no hubo pacientes en fases más tardías.

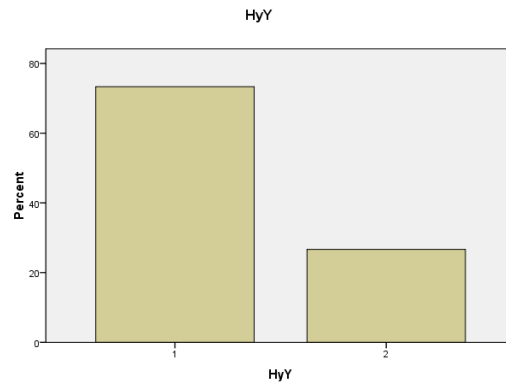


Fig 4. Estadio de Hoen y Yahr. Estadio 1 73.3%, estadio 2 26.6%.

Respuesta simpática de la piel

En un paciente no se obtuvo respuesta simpática de la piel en las cuatro extremidades, de los 14 restantes, en uno no se encontró respuesta simpática de la piel en miembros superiores y en 3 pacientes en miembros inferiores.

Respuesta Simpática de la Piel				
Paciente	Latencia		Amplitud	
	M. Superiores (ms)	M. Inferiores (ms)	M. Superiores (mV)	M. Inferiores (mV)
1	1620	0	199	0
2	1410	2100	263	126
3	1370	2040	2100	1064
4	0	0	0	0
5	1300	2030	3888	157
6	1270	1810	1259	536
7	1500	0	1948	0
8	1400	1930	642	174
9	1360	2240	772	290
10	1460	2030	1137	391
11	1660	2160	118	95
12	1490	1990	1516	383
13	0	2300	0	142
14	1570	0	115	0
15	1080	1820	661	643

Tabla 2. Respuesta simpática de la piel. Latencia normal en MsSs hasta 1700ms, en MsIs hasta 2300ms. Amplitud normal en MsSs >400mV, en MsIs >100mV
 Anormal Ausente

En miembros superiores se obtuvo respuesta simpática de la piel en el 86.6%, (13 de 15 pacientes), en los 13 pacientes la latencia se encontró dentro de los valores normales, mientras que la amplitud estuvo disminuida en 4 (30.7%), dando un valor de amplitud normal en el 60% del total de pacientes.

En miembros inferiores, se obtuvo respuesta en el 73.3% (11 de 15), encontrando en todos ellos valores de latencia normales mientras que la amplitud estuvo disminuida solo en uno de los pacientes. El valor tanto de latencia como amplitud fue normal en 10 de los 15 pacientes estudiados (66.6%).

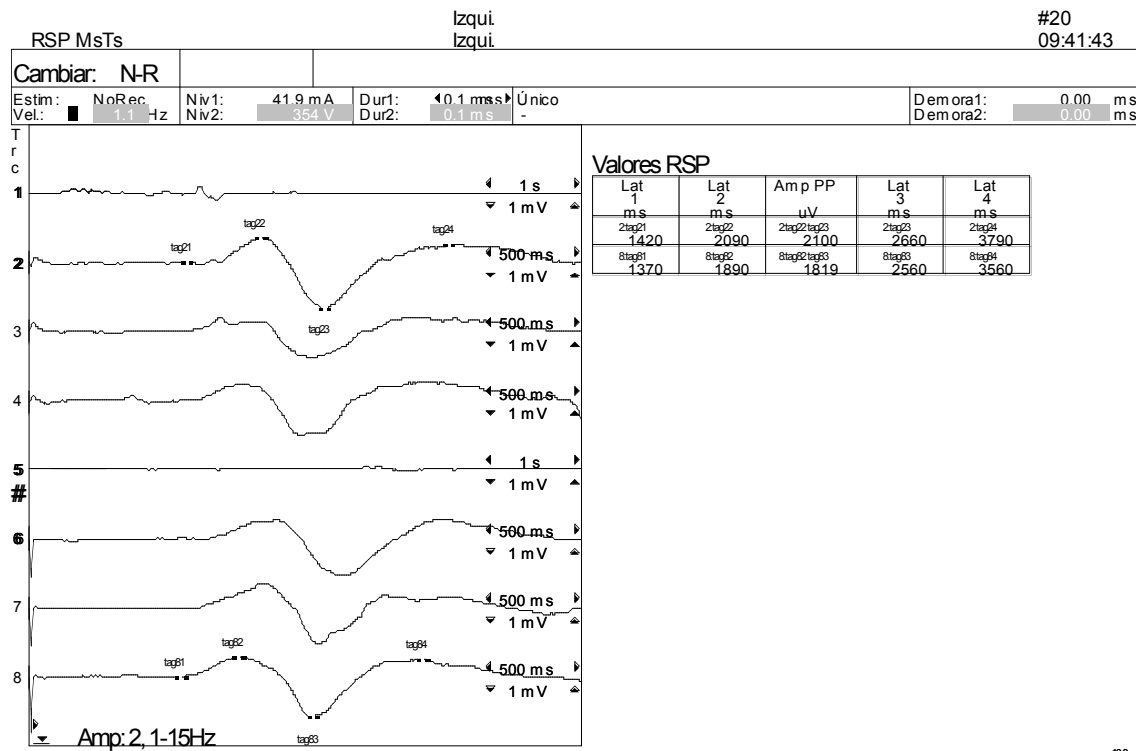


Fig. 5. Ejemplo de un paciente con RSP de miembros superiores normal

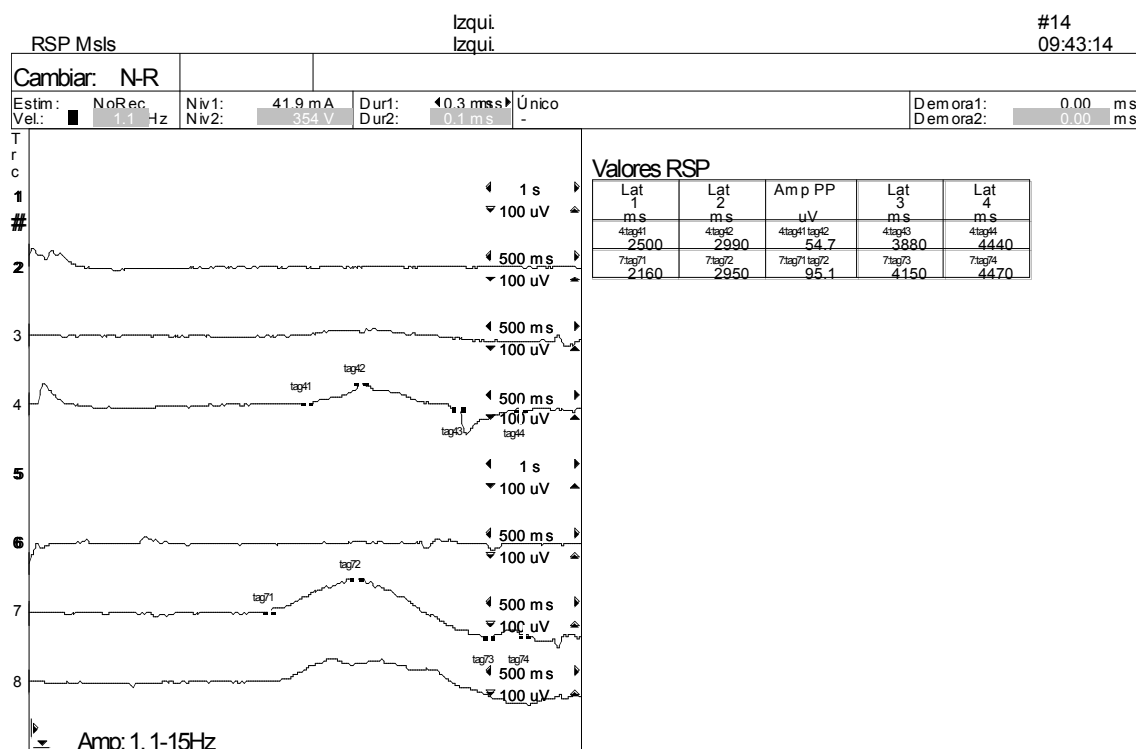


Fig. 6. Ejemplo de un paciente con RSP de miembros superiores con latencia normal y amplitud anormal

Variabilidad de la frecuencia cardiaca

En la exploración de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo, esta se encontró disminuida en el 40% de los pacientes (6 de 15).

Durante la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la respiración rítmica, en uno de los 15 pacientes no se pudo realizar, debido a enfisema pulmonar, por lo que los resultados son en base a 14 pacientes, de los cuales, 2 pacientes (14.8%) tuvieron disminución de la variabilidad y diferencia de latidos.

Durante la evaluación con ortostatismo, uno de los pacientes (6.6%) tuvo variabilidad de la frecuencia cardiaca disminuida. El resto de los pacientes tuvieron una variabilidad normal.

Variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC)					
Paciente	VFC Reposo (%)	VFC Respiración Rítmica (%)	Diferencia de latidos en respiración rítmica (lpm)	VFC Ortostatismo (%)	Diferencia de latidos en ortostatismo (lpm)
1	13.7	12	9	15.6	14
2	7.32	n/a	n/a	11.4	8
3	7.42	14.1	9	14.5	10
4	9.03	20	12	15.3	10
5	11.8	20.5	13	16.8	12
6	8.77	8.67	6	15.8	11
7	8.89	12.8	12	13.4	12
8	27.8	30.5	24	31.1	27
9	36.6	42.6	32	39.3	33
10	9.18	9.89	8	15.5	13
11	23.6	29.8	23	36.2	33
12	15.6	15.9	13	12.3	11
13	29.1	22	10	20	10
14	19.9	21.6	17	11.7	10
15	36.9	35.3	28	22.6	20

Tabla 3. Variabilidad de la frecuencia cardiaca. VFC normal en reposo: mayor al 10%; normal en ortostatismo por edad, diferencia de latidos: de 10-40 años >18 lpm, 41-50 años > 16 lpm, 51-60 años > 12 lpm, >61 años > 8 lpm; Normal en ortostatismo, diferencia de latidos \geq 10 lpm. anormal

No se encontró correlación estadísticamente significativa de los resultados anormales con la edad del paciente, duración de la enfermedad, fármacos utilizados o estadio clínico.

Se dicotomizaron los resultados de amplitud de RSP como normal y anormal, tanto para miembros superiores e inferiores, así también de la misma manera para la variabilidad de la frecuencia cardiaca, se hizo correlación con las variables clínicas, sin embargo no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas, al realizar prueba de Chi-cuadrada.

Amplitud MsSs * VFC en Reposo Crosstabulation

1 normal;2 anormal			VFC en Reposo		Total
			1.00	2.00	
Amplitud MsSs	1.00	Count	5	4	9
		% within VFC en Reposo	55.6%	66.7%	60.0%
	2.00	Count	4	2	6
		% within VFC en Reposo	44.4%	33.3%	40.0%
Total		Count	9	6	15
		% within VFC en Reposo	100.0%	100.0%	100.0%

Se realizó prueba exacta de Fisher, para cada una de las correlaciones, sin embargo no hubo significancia estadística.

	Value	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.185 ^a	.667	.545
Continuity Correction ^b	.000	1.000	
Likelihood Ratio	.187	.666	
Fisher's Exact Test			
Linear-by-Linear Association	.173	.678	
N of Valid Cases	15		

Estas correlaciones se realizaron en tabla de dos por dos para las variables dicotómicas: amplitud de miembros superiores de RSP, de miembros inferiores, cruzando con las variables dicotomizadas de VFC en reposo, con respiración rítmica y en ortostatismo, no encontrando significancia estadística. El resultado menor de P, fue para la correlación de amplitud de miembros superiores cruzada con VFC en reposo, siendo $p= 0.545$.

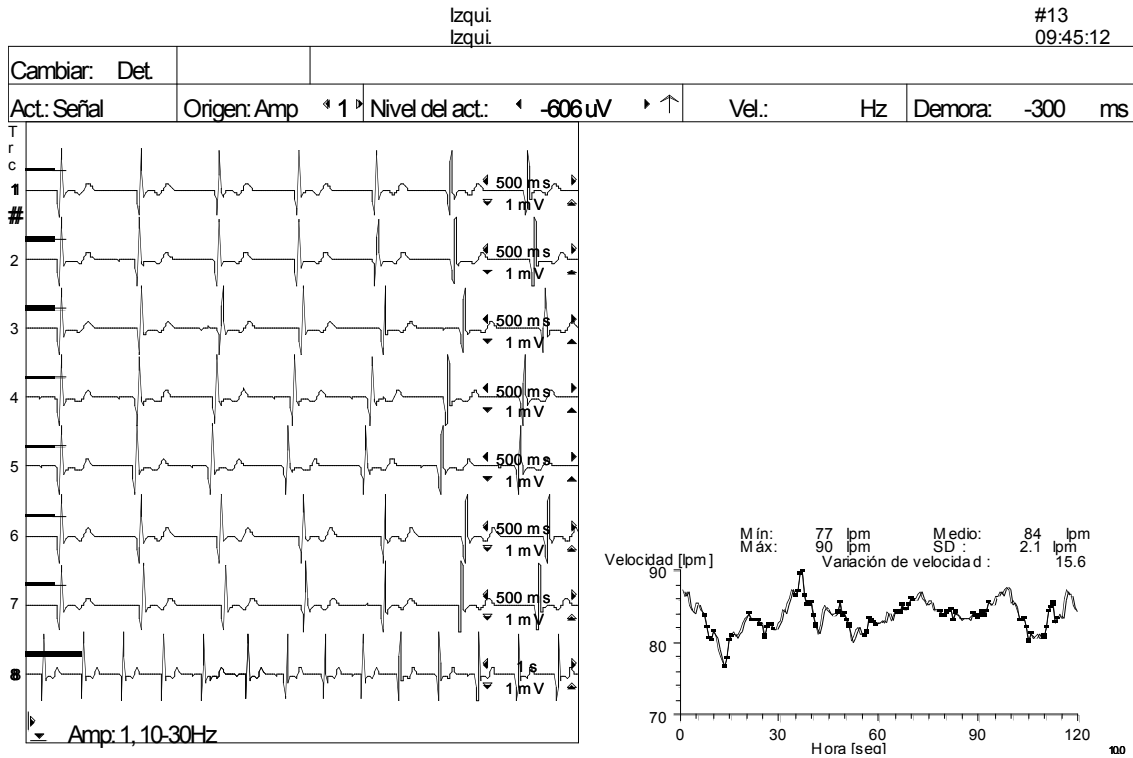


Fig. 7. Ejemplo de un paciente con VFC en reposo normal.

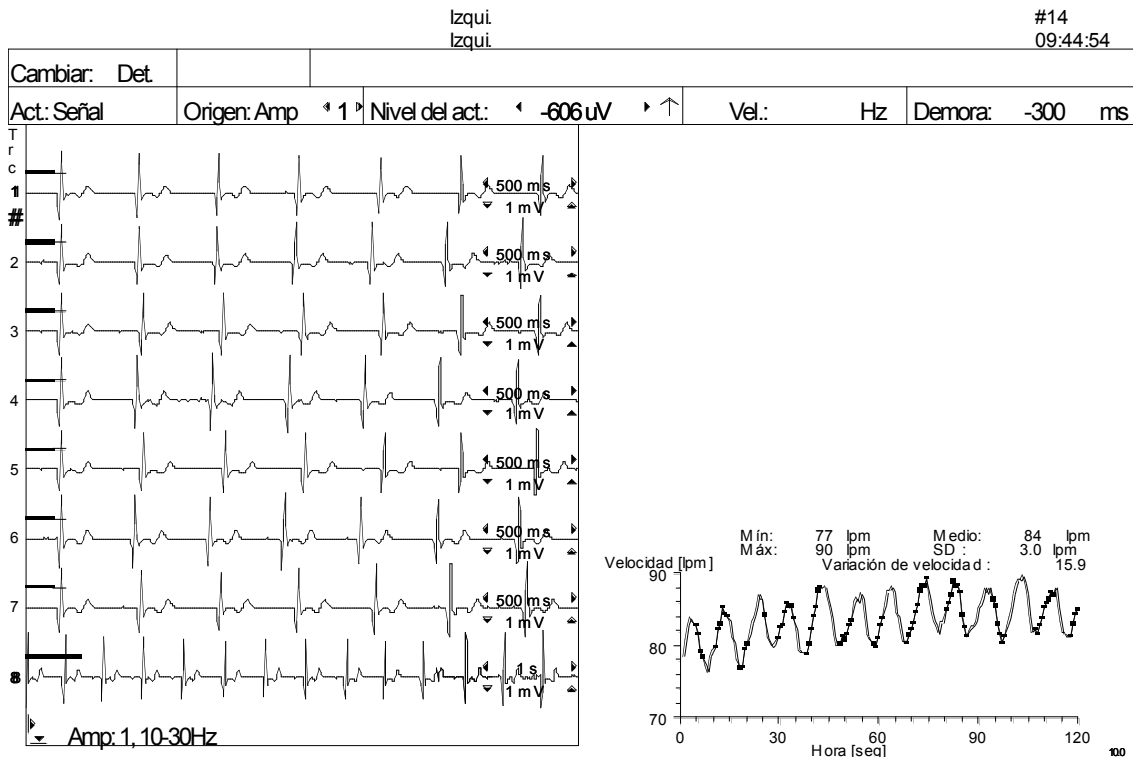


Fig. 8. Ejemplo de un paciente con VFC con respiración rítmica normal.

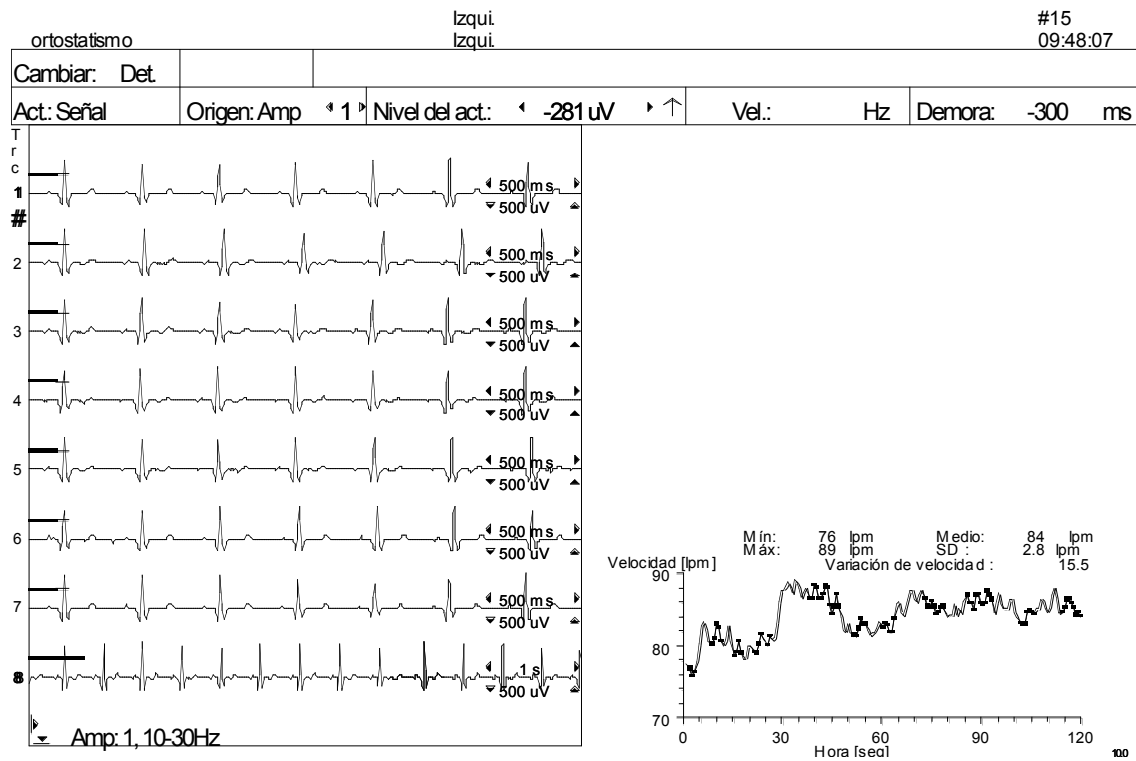


Fig. 9. Ejemplo de un paciente con VFC en ortostatismo normal.

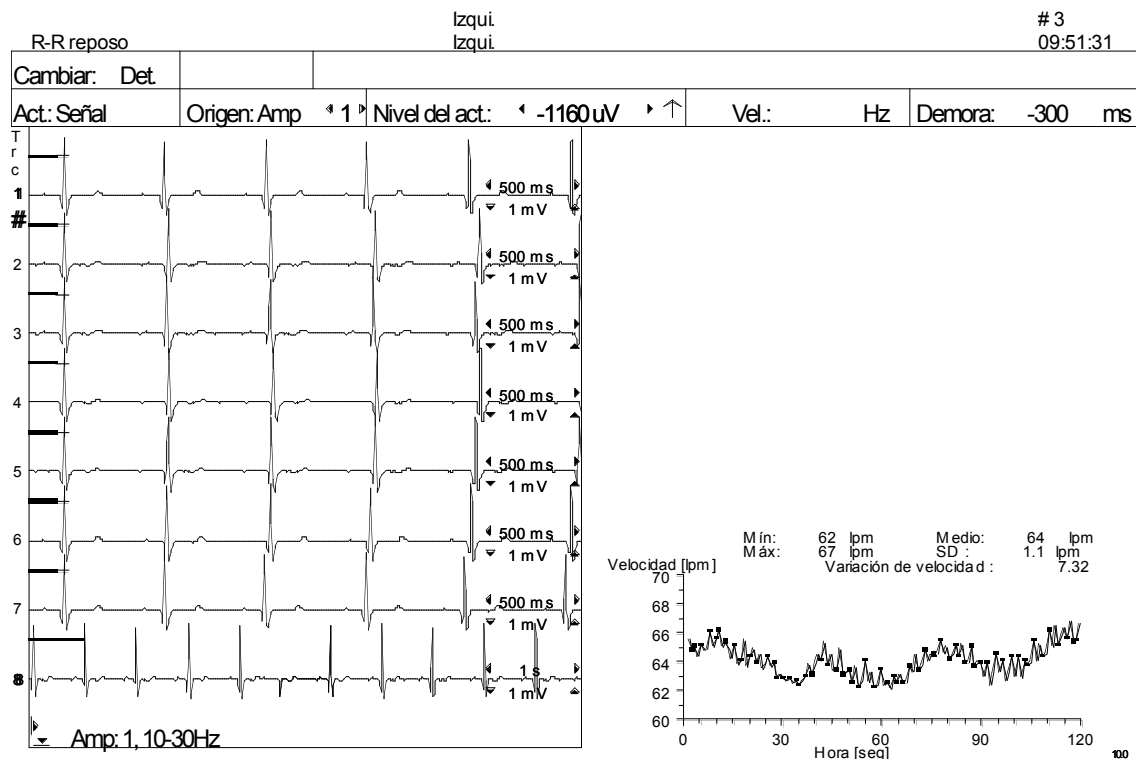


Fig. 10. Ejemplo de un paciente con VFC en reposo anormal.

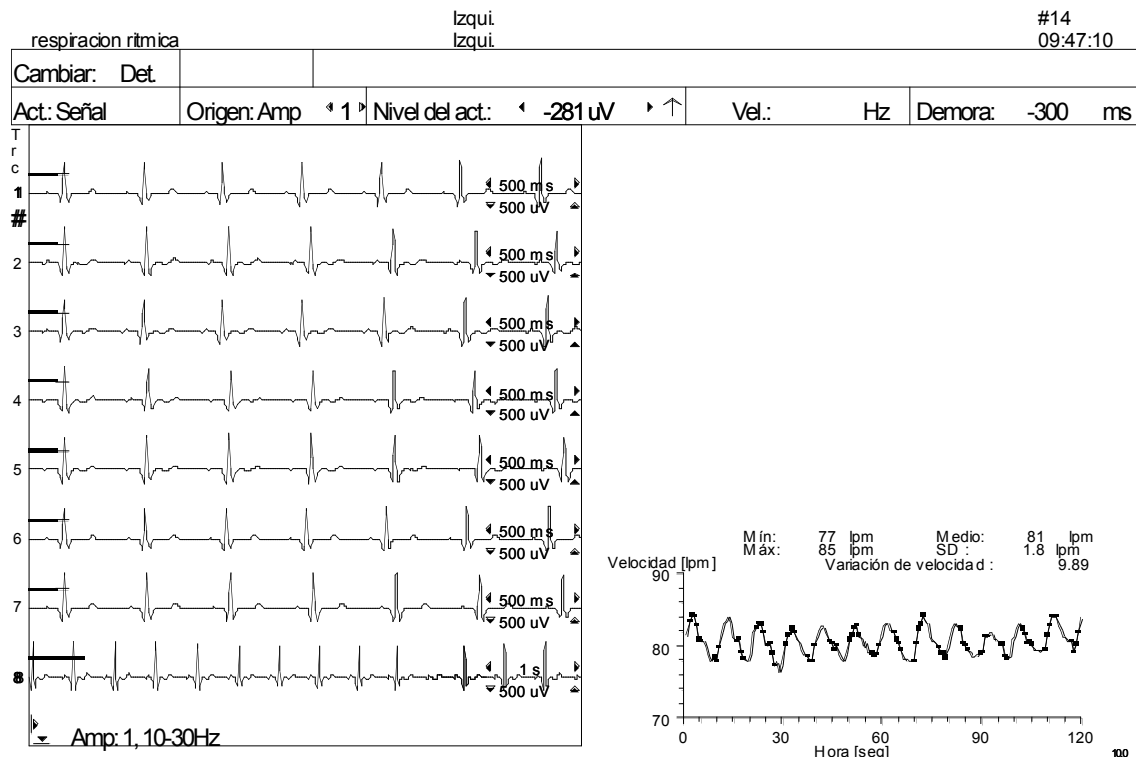


Fig. 11. Ejemplo de un paciente con VFC en respiración rítmica anormal.

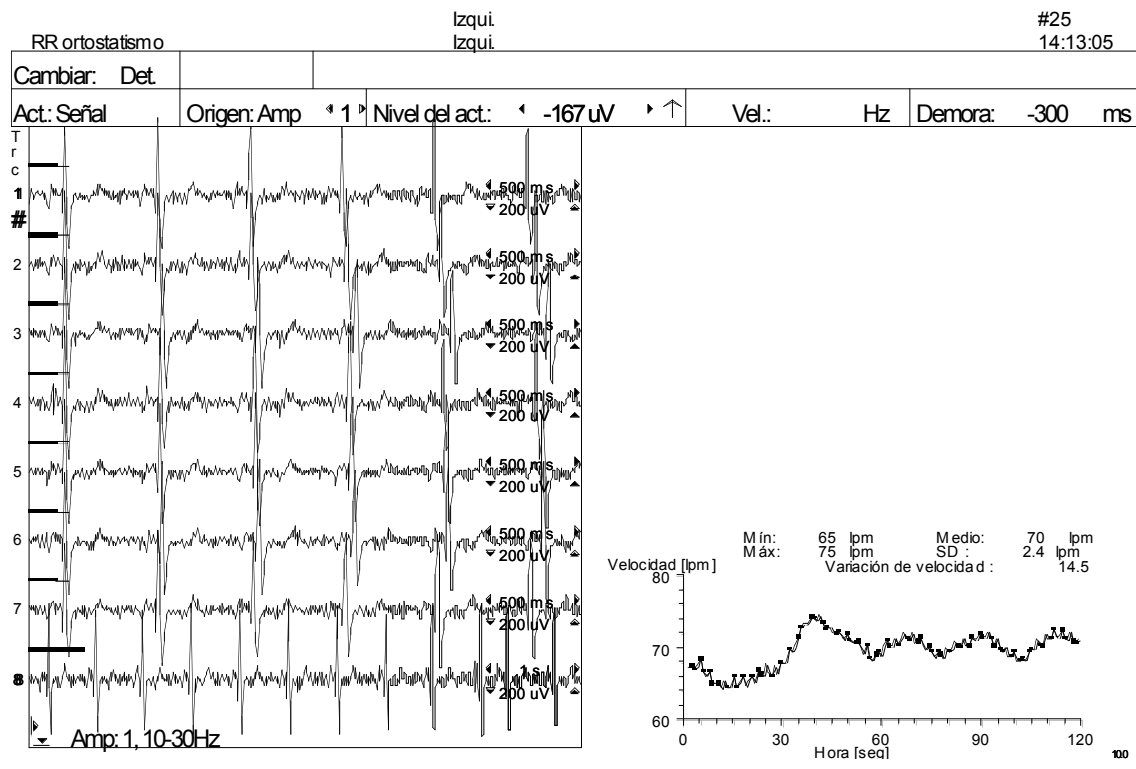


Fig. 12. Ejemplo de un paciente con VFC en ortostatismo anormal.

Discusión

En el presente estudio, encontramos evidencia clara de alteración en las pruebas de funcionamiento autonómico, tanto en respuesta simpática de la piel y en variabilidad de la frecuencia cardíaca en una gran proporción en los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopático estudiados.

Alteración en resultados de respuesta simpática de la piel (RSP)			
Miembros Superiores		Miembros Inferiores	
Latencia	Amplitud	Latencia	Amplitud
13.3%	40%	26.6%	33.3%

Alteración en resultados de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)			
Reposo	Respiración rítmica	Diferencia de latidos en respiración rítmica	Ortostatismo
40%	14.2%	14.2%	6.6%

En la respuesta simpática de la piel, en el 46.6% de los pacientes se encontró al menos una alteración. En la variabilidad de la frecuencia cardíaca de forma global, en el 40% de los pacientes se encontró al menos una alteración.

No se encontró relación en los pacientes con alteración en los exámenes de respuesta simpática de la piel con quienes tuvieron alguna alteración en la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Al analizar en conjunto la respuesta simpática de la piel y la variabilidad de la frecuencia cardíaca se encontró que en el 66.6% de los pacientes existe alteración en al menos una de las evaluaciones del sistema nervioso autónomo.

Estos resultados son similares a los reportados por otros autores quienes muestran alteración de la RSP y VFC en pacientes con enfermedad de Parkinson^{18, 22, 26, 42}. Sin embargo estos estudios están en desacuerdo en la frecuencia de disfunción autonómica, probablemente debido a diferencias metodológicas al considerar los valores anormales, protocolos de estimulación y registro y la muestra de pacientes. Estas diferencias, por lo tanto, limitan las comparaciones que se pueden obtener entre nuestro trabajo y los estudios previos. En consideración a los criterios utilizados para definir la RSP como anormal, algunos autores consideran que solamente la ausencia de respuesta se debe considerar como anormal, debido a la variabilidad de la RSP entre los sujetos normales. Esta variabilidad, sin embargo, la intentamos minimizar usando la respuesta con máxima amplitud obtenida con 5 estimulaciones separadas.

El parámetro de alteración más frecuente encontrado en la RSP en nuestros pacientes es la amplitud, ya que en los pacientes en quienes estuvo presente la respuesta, la latencia se encontró en rangos normales, pensando así que el daño debe ser principalmente en el número de fibras, ya que en los pacientes aún con amplitud disminuida (por pocas fibras que permanezcan), la latencia se preserva. Hay autores que han reportado prolongación significativa en la latencia^{26, 42}, se ha visto que esto sucede solamente en los pacientes en quienes hay una amplitud muy disminuida, lo que parece ser el parámetro más afectado en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Por lo tanto, nosotros estamos de acuerdo con otros autores en considerar la amplitud como el parámetro de la RSP con la mayor sensibilidad para identificar la disfunción autonómica.

No encontramos asimetría en las anormalidades de la RSP. No encontramos correlaciones entre las alteraciones de RSP y VFC y los síntomas sugestivos de disfunción autonómica.

Tales asociaciones se podrían encontrar posiblemente al estudiar un número mayor de pacientes. No se identificó alguna asociación de las alteraciones con los aspectos clínicos de la EP como los síntomas y signos iniciales o las características predominantes (ej. temblor y/o rigidez/formas acinéticas).

No se puede establecer correlación entre las alteraciones encontradas y la severidad de la enfermedad, ya que nuestra muestra de pacientes es pequeña y se encuentran en etapas iniciales de la enfermedad; no hubo correlación con la edad del paciente, edad de inicio de la enfermedad o duración de la misma.

La ausencia de asociación entre las alteraciones con los fármacos antiparkinsónicos, puede deberse a la heterogeneidad de los mismos en cuanto a dosis, además de la discontinuación de los medicamentos 14 horas antes de la realización de las pruebas, por lo tanto no necesariamente indica que estas drogas no interfieren con la función autonómica.

En nuestros resultados encontramos ligeramente mayor porcentaje de pacientes con anomalía en RSP (46.6%) que en VFC (40%), por lo tanto parece haber una ligera mayor sensibilidad en la RSP para detectar disfunción autonómica en pacientes con enfermedad de Parkinson, como sugerido por Hirashima et al.¹⁸. No encontramos correlación entre los valores de RSP y de VFC. Esta discrepancia está en acuerdo con Wang et al.¹⁷, que encontraron que la degeneración de la vía simpática y parasimpática en EP no necesariamente ocurren de manera simultánea.

Ya que la RSP depende de un reflejo que involucra fibras aferentes, eferentes y centrales, las alteraciones en esta prueba pueden ser debido a una lesión en cualquiera de estos niveles. En la literatura, la disfunción simpática colinérgica más pronunciada en pacientes con atrofia de múltiples sistemas y en el lado más afectado en los

pacientes con EP, apoya la hipótesis de una disfunción simpática pregangliónica. Esto va de acuerdo con nuestros hallazgos en el sistema periférico de los pacientes con EP. El tamaño de la muestra nos permite que haya una gran variabilidad en los valores de amplitud y no sigan una distribución normal, al ser pocos pacientes hay una tendencia en este caso a tener una desviación hacia la derecha de la curva de distribución.

Conclusión

En conclusión, encontramos que la enfermedad de Parkinson se relaciona con la ocurrencia de disfunción autonómica sintomática o asintomática, que se puede medir objetivamente con respuesta simpática de la piel y variabilidad de la frecuencia cardíaca. También observamos que las alteraciones en la respuesta simpática de la piel no se asocian con las alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y probablemente por el tamaño de la muestra no se encontró correlación con ninguna variable clínica ni datos de la enfermedad.

Hubo ligeramente mayor alteración en RSP que en VFC, sin embargo las dos pruebas, pueden proveer información valiosa de la función autonómica de los pacientes con EP, aún en ausencia de otros signos clínicos o electrofisiológicos de disfunción autonómica.

Referencias

- ¹. **Jankovic, J.** 2003, "Pathophysiology and assessment of parkinsonian symptoms and signs," in Handbook of Parkinson's Disease, ed R. Pahwa, K. Lyons, & W. C. Roller, Marcel Dekker, New York
- ² **Bradley W,** Daroff R, Fenichel G, Jankovic J, Movement disorders: diagnosis and management. Neurology in clinical practice, fourth edition, 193-302.
- ³. **Montagu KA** (1957). Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. Nature 180: 244–245.
- ⁴. **Bertler A,** Rosengren E (1959). Occurrence and distribution of catechol amines in brain. Acta Physiol Scand 47:350–361
- ⁵. **Sano I,** Gamo T, Kakimoto Y, Taniguchi K, Takesada M, Nishinuma K (1959). Distribution of catechol compounds in human brain. Biochim Biophys Acta 32: 586–587
- ⁶. **Jellinger, K.** Cytoskeletal pathology of parkinsonism and aging brain. In: D.B. Calne, G. Comi, D. Crippa, R. Horowski, M. Trabucchi (Eds.), Parkinsonism and Aging. Raven Press, New York, 1989, pp. 35–56.
- ⁷. **Riley, D.E.** and Lang, A.E. Akinetic-Rigid syndromes and parkinsonism. In: W.G. Bradley, R.B. Daroff, G.M. Fenichel, C.D. Marsden (Eds.), Neurology in Clinical Practise: Principles of Diagnosis and Management. 2nd edn., Butterworth-Heinemann, Boston, London, Singapore, 1996, pp. 1733–1742.
- ⁸. **Langston, J.W.** and Forno, L.S. The hypothalamus in Parkinson's disease. Ann. Neurol., 1978, 3: 129–133
- ⁹. **Oppenheimer, D.R.** Lateral horn cells in progressive autonomic failure. J. Neurol. Sci., 1980, 46: 393–404
- ¹⁰. **Wakabayashi, K.** and Takahashi, H. The intermediolateral nucleus and Clarke's

column in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.*, 1997, 94: 287–289

- ^{11.} **Ohama, E.** and Ikuta, F. Parkinson's disease: distribution of Lewy bodies and monoamine neuron system. *Acta Neuropathol.*, 1976, 34: 311–319
- ^{12.} **Rajput, A.H.** and Rozdilsky, B. Dysautonomia in parkinsonism: a clinicopathological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1976, 39: 1092–1100.
- ^{13.} **Takeda, S.,** Yamazaki, K., Miyakawa, T. and Arai, H. Parkinson's disease with involvement of the parasympathetic ganglia. *Acta Neuropathol.*, 1993, 86: 397–398
- ^{14.} **Wakabayashi, K.,** Takahashi, H., Ohama, E., Takeda, S. and Ikuta, F. Lewy bodies in the visceral autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.*, 1993, 60: 609–612.
- ^{15.} **Shindo K,** Watanabe H, Tanaka H, Ohashi K, Nagasaka T, Tsunoda S, et al. Age and duration related changes in muscle sympathetic nerve activity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1407e11
- ^{16.} **Turkka JT,** Myllyla VV. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1987;26:1e7
- ^{17.} **Wang SJ,** Fuh JL, Shan DE, Liao KK, Lin KP, Tsai CP, et al. Sympathetic skin response and ReR interval variation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993;8:151e7
- ^{18.} **Hirashima F,** Yokota T, Hayashi M. Sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1996;93:127e32
- ^{19.} **Kihara M,** Kihara Y, Tukamoto T, Nishimura Y, Watanabe H, Hanakago R, et al. Assessment of sudomotor dysfunction in early Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1993;33:363e5
- ^{20.} **Shahani, B.T.,** Halperin, J.J., Boulu, P. and Cohen, J. Sympathetic skin response-a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1984, 47: 536–542.

- ²¹. **Elie, B.** and Guiheneuc, P. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1990, 76: 258–267
- ²². **Fusina S.**, Conte S., Bertolasi L., Fincati E., Nardelli E., Bongiovanni L.G. Sympathetic skin response asymmetry in early stage idiopathic Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology* 110 (1999) 358–366
- ²³. **Marek, K.I.**, Seibyl, J.P., Zoghbi, S.S., Zea-Ponce, Y., Baldwin, R.M., Fussel, B., Charney, D.S., van Dick, C., Hoffer, P.B. and Innis, R.B. [123I](-CIT)/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology*, 1996, 46: 231–237.
- ²⁴. **Schondorf, R.** The role of the sympathetic skin response in the assessment of the autonomic function. In: P.E. Low (Ed.), *Clinical Autonomic Disorders – Evaluation and Management*. Little Brown, New York, London, 1993, pp. 231–241.
- ²⁵. **Korpelainen, J.T.**, Tolonen, U., Sotaniemi, K.A. and Millyla, V.V. Suppressed sympathetic skin response in brain infarction. *Stroke*, 1993, 24: 1389–1392
- ²⁶. **Zakrzewska-Pniewska B.**, Jamrozik Z. Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2002;9(3): 179–83
- ²⁷. **Uncini A.**, Pullman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci* 1988;87:299–306
- ²⁸. **Schestatsky P.**, Ehlers JA, Rieder C., Gomes I. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 12 (2006) 486–491
- ²⁹. **Tzeng SS.**, Wu ZA, Chu FL. The latencies of sympathetic skin responses. *Eur Neurol* 1993;33(1):65–8

- ³⁰ **Gurevich TY**, Groozman GB, Giladi N, Drory VE, Hausdorff JM, Korczyn AD. R–R interval variation in Parkinson’s disease and multiple system atrophy. *Acta Neurol Scand* 2004;109(4):276–9.
- ³¹ **De Marinis M**, Stocchi F, Gregori B, Accornero N. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson’s disease and multiple system atrophy with autonomic failure. *Mov Disord* 2000;15:1215–20
- ³² **Bordet R**, Benhadjali J, Destee A, Hurtevent JF, Bourriez JL, Guieu JD. Sympathetic skin response and R–R interval variability in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson’s disease. *Mov Disord* 1996;11:268–72
- ³³ **Korczyn, A.D.** Autonomic nervous system disturbances in Parkinson’s disease. In: M.B. Streifler, A.D. Korczyn, E. Melamed and M.B.H. Youdim (Eds.), *Advances in Neurology*, Vol. 53, *Parkinson’s Disease– Anatomy, Pathology and Therapy*. Raven Press, New York, 1990, pp. 463–468.
- ³⁴ **Taly, A.B.** and Muthane, U.B. Involvement of peripheral nervous system in juvenile Parkinson’s disease. *Acta Neurol. Scand.*, 1992, 85: 272–275.
- ³⁵ **Mano, Y.**, Nakamuro, T., Takayanagi, T. and Mayer, R.F. Sweat function in Parkinson’s disease. *J. Neurol.*, 1994, 241: 573–576
- ³⁶ **Hirashima, F.**, Yokota, T. and Hayashi, M. Sympathetic skin response in Parkinson’s disease. *Acta Neurol. Scand.*, 1996, 93: 127–132
- ³⁷ **Aerts MB**, Synhaeve NE, Mirelman A, et al. Is heart rate variability related to gait impairment in patients with Parkinson's disease? A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Nov;15(9):712-5.
- ³⁸ **Haensch CA**, Lerch H, Jörg J, Isenmann S. Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in

Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Feb;15(2):134-7

^{39.} **Mihci E**, Kardelen F, Dora B, Balkan S. Orthostatic heart rate variability analysis in idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2006 May;113(5):288-93.

^{40.} **Devos D**, Kroumova M, Bordet R, et al. Heart rate variability and Parkinson's disease severity. *J Neural Transm*. 2003 Sep;110(9):997-1011.

^{41.} **Martí-Martínez S**. et al. Versión española del perfil de síntomas autonómicos. *Rev Neurol* 2009; 49 (11): 577-580

^{42.} **Braune HJ**. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. *Acta Neurol Scand* 1987;95(5):293-7

^{43.} **Gibb WRG**, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-52