



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

TITULO

“Asociación de las alteraciones autonómicas y cardiovasculares en pacientes con Enfermedad de Parkinson con menos de cinco años de diagnóstico. Estudio transversal analítico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán”.

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA

PRESENTA

DR. JOSE ANGEL BALDERAS JUAREZ

Residente de 3er año de Neurología Clínica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ASESORES

DRA. ALEJANDRA GONZALEZ DUARTE.

Adscrito al servicio de Neurología y Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

DR. ISRAEL RANULFO REYES MELO.

Adscrito al servicio de Neurología y Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

CIUDAD DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

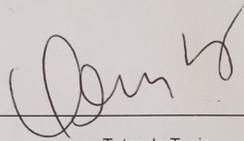
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

"Asociación de las alteraciones autonómicas y cardiovasculares en pacientes con Enfermedad de Parkinson con menos de cinco años de diagnóstico. Estudio transversal analítico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán".

Ciudad de México, Julio 2017

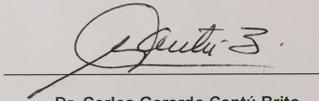


Dr. José Ángel Balderas Juárez
Residente de 3er año de Neurología Clínica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

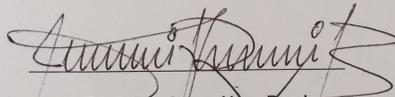


Tutor de Tesis

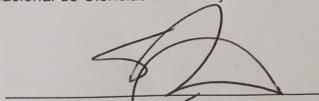
Dra. Alejandra González Duarte
Médico Adscrito al Departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito
Jefe del al Departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Felipe Arturo Vega Borda
Profesor Titular del Curso de Neurología Clínica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

AGRADECIMIENTOS.

Principalmente a mis padres que me han apoyado mucho de manera incondicional en este proyecto de vida que es la residencia médica. Agradezco todas y cada una de sus palabras de aliento en los momentos mas difíciles de esta gran profesión, una profesión que está llena de tantos misterios y retos en la que las posibilidades de vida de una persona que están en nuestras manos se vuelven extraordinarias formas de apego y pasión.

Mediante este gran trabajo en donde agradezco infinitamente su apoyo, inyecto mis formas del ser como responsabilidad, integridad y autenticidad, será una gran herramienta que servirá para generar nuevas posibilidades de tratamiento que favorecerá a todos los pacientes una calidad de vida adecuada.

A Joana Balderas Juárez, que aparte de ser mi hermana has sido siempre un ejemplo espectacular de vida y en donde me has dado las herramientas con las que voy a crear mi futuro, gracias por abrirme el camino hacia una gran posibilidad y arriesgarte al 100% por llevarme a ganar en este proyecto.

Espero que con este gran trabajo demuestre la gran pasión que tengo por la vida de mis pacientes y deje una huella en el mundo.

!
!
!
!
!
!
!
!

!

!

DEDICATORIA.

En especial dedico este trabajo a la Dra. Joana Balderas Juárez que ha sido un ejemplo de valentía, fuerza, amor, honestidad, autenticidad e integridad, ya que mucho de ello se ha servido como arma poderosa para continuar este trabajo y finalmente concluirlo con finalidad de generar mas trabajos e investigación y favorecer a nuestros pacientes una calidad de vida distinta.

ÍNDICE

RESUMEN

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

CAPITULO II

MARCO TEORICO.

2.1. Introducción 2.2. Epidemiología 2.3. Disfunción autonómica en la Enfermedad de Parkinson (EP).2.4. Denervación simpática cardíaca en EP: Implicaciones científicas y clínicas. 2.5. Hipotensión ortostática en pacientes con EP y Parkinsonismos atípicos_2.6. Pruebas autonómicas para evaluar las disautonomía cardiovascular en EP. 2.7 Disautonomía en etapa premotora de EP. 2.8 Mortalidad por disautonomía en EP. 2.9 Manejo de Hipotensión ortostática en EP.

CAPITULO III.

OBJETIVOS.

3.1. Primario 3.2. Secundarios

JUSTIFICACION

CAPITULO IV.

MATERIAL Y METODOS.

4.1. Diseño. 4.1.1. Tipo de estudio. 4.1.2. Grupo de estudio. 4.1.3. Tamaño de la población.

4.1.4. Criterios de inclusión

4.1.5. Criterios de exclusión. 4.1.6. Criterios de eliminación.

4.2. Procedimientos. 4.3. Recursos humanos. 4.4. Análisis de información.

CAPITULO V.

RESULTADOS

CAPITULO VI.

DISCUSION

CAPITULO VII

CONCLUSIONES

CAPITULO VIII

ANEXOS

CAPITULO IX

BIBLIOGRAFIA

RESUMEN

Antecedentes. La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por presentar diversas complicaciones motoras y no motoras. Dentro de las segundas, destacan las alteraciones del sistema nervioso autónomo como la hipotensión ortostática (HO). Existen otras alteraciones autonómicas (AA) como hipertensión en supino y pérdida de la caída nocturna de la presión arterial, la cual están asociadas a incremento de desarrollar alteraciones y eventos cardiovasculares (AC y EC) y por lo tanto incremento en la morbimortalidad en los pacientes con EP. Las alteraciones cardiovasculares más comunes son la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y arritmias, las cuales son de interés en la investigación.

Objetivo. Determinar la asociación entre las AA y AC en los pacientes que se encuentran en el curso temprano de la EP.

Métodos. Estudio de cohorte, bidireccional, transversal analítico, cuantitativo. La hipótesis es la existencia de una asociación directa, entre las AA y los EC en pacientes que se encuentran en curso temprano de la EP. Se incluirán pacientes con diagnóstico de EP de menos de 5 años de diagnóstico, atendidos en la clínica de trastornos del movimiento de nuestra institución. Se realizará un cuestionario determinando el perfil del paciente (edad, sexo, registro, etc.), se

obtendrán del expediente clínico el tiempo de diagnóstico de EP, toma de medicamentos, puntajes iniciales de la escala MDS-UPDRS, Höehn y Yahr y se analizará el electrocardiograma del paciente. Se realizarán pruebas autonómicas, determinando objetivos particulares, sobre todo descripción de las AA realizando prueba de mesa inclinada, respiración profunda, respuesta sudomotora de la piel, índice de Valsalva, medición de la presión arterial para determinar HO. Otro de los objetivos es determinar los EC, para lo cual se realizarán estudios de gabinete como ecocardiografía para documentar HVI así como disfunción miocárdica, se colorará monitoreo de la presión arterial durante 24hrs para indagar las alteraciones de la presión arterial sistémica como hipertensión nocturna o pérdida de la caída nocturna de la presión arterial. Se harán análisis de las variables dependiente (AC) e independiente (AA) y se determinarán sus posibles asociaciones. Se realizarán modelos multivariados mediante regresión logística para evaluar la participación independiente de cada componente de las AA en la variabilidad y magnitud de las AC. Se correlacionarán las alteraciones descritas con el tiempo de evolución temprana de la EP así como su magnitud en la repercusión social.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las patologías neurodegenerativas de inicio en el adulto más comunes en todo el mundo. Ocupa el segundo lugar entre las causas más frecuentes de enfermedades neurodegenerativas, después de la demencia de tipo Alzheimer. Como parte del curso evolutivo de la enfermedad, los pacientes con EP presentan múltiples complicaciones tanto no motoras como motoras. Dentro de las primeras, existen alteraciones autonómicas de importancia, como hipotensión ortostática (HO), hipertensión en supino y pérdida de la caída nocturna de la presión arterial, las cuales son consecuencia a una denervación simpática que surge de un proceso de degeneración crónica secundaria, en la evolución clínica de la EP.

Las alteraciones autonómicas forman parte de las complicaciones que, a largo plazo, generan disminución en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes con EP. Ejemplos de ellas son la inestabilidad postural y las caídas. De acuerdo con investigaciones llevadas a cabo por Goldstein et al. (2003, como se cita en Rocchi et al., 2015), estas alteraciones autonómicas se presentan a lo largo de la evolución de la EP, y es muy probable que empiecen desde una etapa temprana. Sin embargo, existe poca evidencia en la literatura sobre patrones de

tiempo en que se presentan dentro del curso evolutivo de la enfermedad.

Ahora bien, se ha documentado también acerca de la coexistencia de las alteraciones autonómicas, en especial la hipertensión en supino, como un factor de riesgo para el desarrollo de desenlaces cardiovasculares, en especial de infarto agudo al miocardio (Sharabi & Goldstein, 2011). Las alteraciones cardiovasculares en pacientes con EP descritos en la literatura son cambios en la presión arterial, arritmias cardíacas, síncope, presíncope, cardiopatía isquémica, cardiopatía hipertensiva, hipertrofia ventricular entre otros. Sin embargo, no existen todavía estudios concluyentes sobre la posible asociación de desenlaces cardiovasculares en la población mexicana con EP. En tal sentido, se muestra necesaria la realización de una investigación que apunte a indagar sobre dicha correlación. Esto conduce a plantear la siguiente pregunta general de investigación:

¿Existe alguna asociación entre las alteraciones autonómicas y cardiovasculares en los pacientes que se encuentran en el curso temprano de la Enfermedad de Parkinson?

A la cual suceden las siguientes interrogantes particulares:

Pp1. ¿Cuáles son las alteraciones autonómicas más frecuentes en pacientes mexicanos con Enfermedad de Parkinson en etapa clínica temprana?

Pp2. ¿Cuáles son las alteraciones cardiovasculares más frecuentes en pacientes mexicanos en el curso clínico temprano de la Enfermedad de Parkinson?

CAPITULO II

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN:

Disfunción autonómica en la Enfermedad de Parkinson.

Disfunción simpática cardiovascular en EP.

Antes de considerar las manifestaciones de disautonomía en enfermedad de Parkinson (EP) es importante reconocer los componentes del sistema nervioso autónomo (SNA).

El SNA cuenta con tres componentes principales, el sistema nervioso simpático (SNS), sistema nervioso parasimpático (SNP) y sistema nervioso entérico (SNE). El sistema nervioso simpático utiliza para su adecuado funcionamiento diversos neurotransmisores, de los cuales cabe destacar a la noradrenalina(NA), epinefrina y acetil colina (AC). El sistema nervioso simpático noradrenérgico lleva a cabo la función de mantener el reflejo de vasoconstricción y estimulación del corazón. El sistema colinérgico simpático media la respuesta sudomotora y el SNP es responsable de una constelación de fenómenos incluyendo la arritmia respiratoria sinusal, el tono vesical e intestinal, salivación, lagrimación y constricción pupilar en respuesta a la luz. El sistema nervioso simpático adrenomedular (SNSa) usa la norepinefrina como principal mediador químico. Es complejo hacer la distinción de realizar el diagnóstico de denervación tanto parasimpática, entérica y modulación refleja autonómica con síntomas como constipación, distensión abdominal y reflujo esofágico (1,2)

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [1]:

1.Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. Jain S¹, Goldstein DS. Neurobiol Dis. 2012;46(3):572-80.

2.-Amino T, et al. Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. Brain Path. 2005; 15:29-34.

Existen 3 anomalías fisiopatológicas en EP, en primer lugar la pérdida de la inervación simpática cardíaca la cual ocurre universalmente en la enfermedad. Existe un proceso denervativo extracardiaco noradrenérgico (DEN) en menor medida que la denervación simpática cardíaca (DSC). En último término pérdida del reflejo baroreceptor (BR). Finalmente en la evolución de la EP en coexistencia con hipotensión ortostática (HO), existe disfunción de los componentes tanto simpático como parasimpático. Por tanto la HO es un dato clínico importante como manifestación de disautonomía cardiovascular. (2)

Denervación simpática cardíaca en EP: Implicaciones científicas y clínicas.

A través del tiempo existe la evidencia de DSC en EP mediante estudios neuroimagenológicos, la cual ha dado la pauta a seguir sobre su mecanismo fisiopatológico para el desarrollo de la misma (Goldstein et al., 1997).

Es bien entendido que en la evolución de los pacientes con EP, a menudo los pacientes nos refieren síntomas o signos de falla autonómica (FA) los cuales han sido un enigma a través del tiempo para su entendimiento. De acuerdo a los descubrimientos mediante estudios de imagen se ha visualizado el mecanismo de la disautonomía, del que destaca la pérdida de la inervación postganglionar noradrenérgica. (2,7)

Múltiples estudios neuroimagenológicos mediante el uso de agentes simpaticomiméticos, incluyendo 123 I-metaiodobenzilguanidina, 18F-

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [2]: 2.-Amino T, et al. *Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease.* Brain Path. 2005; 15:29-34.

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [3]: 2.-Amino T, et al. *Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease.* Brain Path. 2005; 15:29-34.
7.-Goldstein DS. *Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities.* Lancet Neurol. 2003; 2:669-676.

dopamina, 11C-epinefrina , y 18F-meataraminol. Subsecuentemente estudios neuropatológicos basados inmunoensayos con tirosina hidroxilasa en nervios epicárdicos consistentemente confirman la profunda DSC en EP (Amino et al.,2005;Orimo et al., 2002).(3,4)

La inervación simpática noradrenérgica deriva de las neuronas ganlionares. Debido que la dopamina es el precursor inmediato de la NA, refuerza la teoría sobre la pérdida de neuronas catecolaminérgicas fundamentalmente en la EP.

Después del descubrimiento de estas alteraciones, cabe citar varias preguntas importantes. Primero, ¿en que tiempo en el curso de la enfermedad ocurre el proceso de DSC?, y si esto sucede tempranamente, ¿ es de considerar como síntoma premotor de la EP?. Segundo, ¿existen estudios no neuroinmunológicos de gabinete o pruebas autonómicas que nos apoyen a sospechar dichas alteraciones?. Tercero, ¿cuál es el impacto sobre la salud cardiovascular de los pacientes con EP si se detectan de forma temprana al inicio de la EP?.(2,4)

EP+HO: ¿Una entidad fisiopatológica distinta?

Alrededor del 30-40% de los pacientes con EP presentan HO (Goldstein,2003;Velsorboer et al.,2011). La prevalencia de HO varía sustancialmente el los diversos estudios publicados, probablemente como reflejo de la diferencia en la forma de referir a los pacientes en los diferentes centros hospitalarios. Desafortunadamente durante el interrogatorio es difícil detectar de forma sintomática a los pacientes con HO ya que con frecuencia no lo notifican al médico. (5,6)

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [4]: 3.-Braak H, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res. 2004; 318:121-134..
4.-Braak H, et al. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. J Neural Transm. 2003; 110:517-36.

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [5]: 2.-Amino T, et al. Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. Brain Path. 2005; 15:29-34.
4.-Braak H, et al. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. J Neural Transm. 2003; 110:517-36

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [6]:
5.- Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson disease. Clin Auton Res. 2006; 16:46-64. [PubMed: 16477495]
6.- Goldstein DS, et al. Neurocirculatory abnormalities in Parkinson disease with orthostatic hypotension: independence from levodopa treatment. Hypertension. 2005; 46:1333-9.

-La "triada determinante"

Existen 3 componentes determinantes fisiopatológicos que contribuyen con la disautonomía, denervación cardíaca noradrenérgica (DCN), denervación extracardiaca noradrenérgica y pérdida del baroreflejo arterial denominados en conjunto la triada determinante, resultando no solo en HO si no otros complejos sintomáticos como hipotensión post-prandial, labilidad de la presión arterial, hipertensión supina e intolerancia al ejercicio.

Todos los pacientes con EP e HO tienen de forma muy marcada, la pérdida de la innervación noradrenérgica miocárdica del ventrículo izquierdo (Goldstein and Orimo, 2009). Esta anomalía es característica en pacientes con procesos neurodegenerativos centrales e HO, neuroimagenológicamente se muestran como estudios normales de innervación noradrenérgica que excluyen la EP.

Un tercio de pacientes con EP sin datos de HO, tienen evidencia por estudios de imagen la presencia de DCN (Li et al.,2002) en otra minoría la denervación es parcial, respetando el septum anterobasal y algunos casos presentar normalidad de estos estudios. (6,7,8)

Los niveles plasmáticos de NA y dihidroxifenilglicol(DHFG) se encuentran bajos en pacientes con EP e HO mayormente que en EP sin HO (Goldstei et al.,2003;Senard et al., 1993). Sin embargo, pacientes con falla autonómica pura (FAP), una enfermedad por cuerpos de Lewy, en la que los pacientes presentan HO franca sin Parkinsonismo, con niveles de NA y DHFG mucho mas bajos que en

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [7]:

6.- Goldstein DS, et al. Neurocirculatory abnormalities in Parkinson disease with orthostatic hypotension: independence from levodopa treatment. Hypertension. 2005; 46:1333-9.

7.-Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. Lancet Neurol. 2003; 2:669-676.

8.-Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson disease. Clin Auton Res. 2006; 16:46-64. [PubMed: 16477495]

EP e HO (Goldstein et al.,2005), indicando que es mayor extensión del daño por denervación noradrenérgica extracardiaca. (9)

Falla en el baroreflejo arterial en EP e HO envuelve tanto al eje simpático neural como cardiovagal. Durante la maniobra de Valsalva, el decremento en el tiempo entre latidos (intervalo interlatido), expresado en la función del decremento de la presión sistólica (una medida de ganancia parasimpática) es marcadamente inferior y durante la prueba de ortostatismo el incremento proporcional a nivel plasmático de NA (una medida de ganancia simpática) se atenúa. Estas anormalidades están presentes a pesar del tratamiento con Levodopa (Goldstein et al., 2005). Los pacientes con EP sin HO hay anormalidades sutiles de este reflejo. (9,10)

HO en pacientes con EP y Parkinsonismos atípicos

La HO es el síntoma mas común de disfunción autonómica en pacientes parkinsonianos, presentándose tanto en pacientes con EP y parkinsonismo atípico(PA). Como se describió anteriormente la HO se define como caída de la presión arterial 20mmHg de presión sistólica y 10mmHg de diastólica por lo menos 3 minutos en posición supina. La prevalencia de estas alteraciones varía en la literatura pero en general se aproxima en 9.6% hasta 58%.

La prevalencia de HO correlaciona con la duración de la enfermedad y puede resultar como efecto secundario por el tratamiento de la enfermedad, que genera a corto y a largo plazo discapacidad funcional en los pacientes como inestabilidad, caídas, debilidad,

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [8]:

9.- Sharabi Y¹, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2011 15;310(1-2):123-8.

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [9]: 9.- Sharabi Y¹, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2011 15;310(1-2):123-8.

10.- Goldstein DS, et al. Intra-neuronal vesicular uptake of catecholamines is decreased in patients with Lewy body diseases. *J Clin Inv.* 2011a; 121:3320–3330.

fatiga y reducción de su perfil cognitivo que en consecuencia origina una mala calidad de vida. (9).

De acuerdo a la evolución natural los síntomas autonómicos pueden ser manifiestos durante la etapa premotora de la EP en conjunto con otros síntomas no motores.

Existen estudios en la literatura de los cuales cabe destacar el realizado en Firoozgar Clinical Research Development Center (FCRDC) en conjunto con la División clínica Geriátrica y departamento de Neurobiología en Stockholm, donde se realizó un estudio de revisión sistemática sobre la epidemiología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de HO en pacientes tanto con EP como PA.

Los hallazgos documentados de la revisión determinaron que la prevalencia de HO asintomática en pacientes con EP se estima entre 20%50% posterior a las pruebas con mesa inclinada. En los que presentaron síntomas, fueron de manera inicial diversos como mareo, cefalea, alteraciones visuales con aparición de fosfenos, disminución del alerta, debilidad hasta caídas post prueba y síncope.

Los estudios que mayormente detectaron las alteraciones de HO sobre la vasoreactividad cerebral mediante doppler transcraneal, hicieron mas notoria la correlación clínica y por tanto la determinación de la HO franca mediante prueba de mesa inclinada a 60grados durante 15 segundos.

Se utilizó maniobra de Valsalva como otro de los estudios complementarios efectivos en determinar la pérdida del reflejo baroreceptor mediante medir post espiración (40mmHg) por 15 segundos. La presión arterial y el intervalo R-R determinando en conjunto con análisis biespectral R-R lograron documentar la

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [10]:

9.- Sharabi Y¹, Goldstein DS.

Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. J Neurol Sci. 2011 15;310(1-2):123-8.

actividad autonómica cardíaca reflejando la interacción simpático-vagal las cuales están alteradas en la enfermedad.

Curiosamente, también informó de que el aumento de la frecuencia cardíaca, la relación de baja a alta frecuencia y la presión arterial sistólica de baja frecuencia se atenuó en pacientes con EP con o sin OH sintomática en comparación con el grupo de control durante la inclinación. (10)

Clínicamente se han establecido escalas para determinar esta correlación clínica determinada por los síntomas de los pacientes con HO sintomática (Tabla) en donde se les cuestiona sobre la frecuencia de síntomas y severidad de los mismos. (9,10)

Existe escalas validadas denominadas "Orthostatic Grading Scale" , L-theo-DOPS AUTonomic Scale y Composite Autonomic Syntom Scale (COMPASS), en esta última documentando episodios sincopales ó mareo los cuales son los síntomas mas frecuentes. Cabe mencionar que en la escala validada para EP (UPDRS) es considerada la HO únicamente por interrogatorio sobre la complicación del tratamiento.

La epidemiología global sobre HO tanto en EP como otros Parkinsonismos es variable sin embargo de acuerdo a lo descrito mas adelante (tabla prevalencia) en EP idiopático existe tanto en estudios multicéntricos como metaanálisis la prevalencia de HO fue similar a lo comentado previamente en comparación con otros PA entre ellos atrofia de múltiples sistemas (AMS) una prevalencia entre 54.6% y 81% fue de mayor relevancia, entre otros PA.

Fisiopatologicamente se describe que la principal causa de estas alteraciones autonómicas en EP son debidas al grado de daño en las

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [11]:

9.- [Sharabi Y¹, Goldstein DS.](#) Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. [J Neurol Sci.](#) 2011 15;310(1-2):123-8.

10.- [Goldstein DS.](#) Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. [Lancet Neurol.](#) 2003;2(11):669-76.

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [12]: 10.- [Goldstein DS.](#)

Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. [Lancet Neurol.](#) 2003;2(11):669-76.

Referencias postganglionares simpáticas en comparación con AMS. Otras alteraciones observadas en EP son denervación noradrenérgica tanto cardíaca como extracardíaca así como pérdida del reflejo barorreflejo, independiente de la depleción dopaminérgica en la vía nigroestriatal. (1,9,10)

¿Qué tipo de pruebas autonómicas son más sensibles y específicas para evaluar la disautonomía cardiovascular en EP?

Existen diversas pruebas clínicas de laboratorio disponibles para evaluar los diferentes componentes de sistema nervioso en EP.

Uno de los estudios de relevancia clínica más importante es la maniobra de Valsalva. La combinación de la caída progresiva de la presión arterial en la fase temprana de la maniobra (fase II) y el retardo en la recuperación de la presión arterial (fase IV) indica falla en la vasoconstricción refleja mediante el sistema nervioso simpático noradrenérgico (Goldstein and Tack, 2000; Schrezenmaier et al., 2007)

Durante la Fase II, incrementa la frecuencia cardíaca normalmente, y en respuesta a la presión arterial (overshoot) en Fase IV, la frecuencia cardíaca normalmente disminuye rápidamente hasta la basal. La atenuación de el incremento de la frecuencia cardíaca, tomando en consideración la caída de la presión arterial, en Fase II indica decremento de la ganancia del barorreflejo-cardiovagal (parasimpático). Pacientes con EP e HO presentarán siempre falla

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [13]:

1. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease:

from pathophysiology to pathogenesis. [Jain S¹, Goldstein DS. Neurobiol](#)

[Dis. 2012;46\(3\):572-80](#)

9.- [Sharabi Y¹, Goldstein DS.](#)

Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. [J Neurol Sci. 2011 15;310\(1-2\):123-8.](#)

10.- [Goldstein DS.](#)

Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. [Lancet Neurol. 2003;2\(11\):669-76.](#)

del reflejo baroreceptor simpático así como baroreflejo cardiovagal.

(10,11)

Rutinariamente se monitoriza hemodinamicamente el latido-latido mediante la prueba de mesa inclinada después de 15 minutos de mantenerse en decúbito supino y posteriormente a los 5 minutos de pié, manteniendo una postura de 90°, mediante la cual se pueden obtener la respuesta ortostática de la presión arterial y la frecuencia cardiaca y detectar HO, una manifestación cardinal de falla neurocirculatoria simpática.

En conjunto como parte complementaria de las pruebas autonómicas neurobioquímicas, se utilizan la medición en plasma de catecolaminas. En un individuo normal los niveles plasmáticos de NA se elevarán a los 5 minutos de la prueba de ortostatismo. Los niveles de DHFG proporciona una mejor evaluación de la inervación simpática que la NA (Goldstein et al., 1988). Niveles plasmáticos de DOPA y ácido dihidroxifenilacético (ADHFA) se pueden determinar en los pacientes que están tomando recientemente formulaciones de levodopa/carbidopa; Esto es importante, por que la dopamina generada del metabolismo de la levodopa, actúa como vasodilatador y puede ocasionar alteración en las pruebas ortostáticas. (11)

Existen diversos test farmacológicos para examinar la función autonómica cardiovascular. Estas pruebas incluyen drogas simpaticomiméticas como yohimbina, tiramina, desipramina, glucagón y atomoxetina así como isoproterenol (que bloquea las señalizaciones tanto simpáticas como parasimpáticas) y el edrofonio (droga parasimpaticomimética) (Imrich et al., 2009^a) sin embargo la

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [14]: 10.- [Goldstein DS](#). Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. [Lancet Neurol](#). 2003;2(11):669-76.

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [15]: 11.- [Goldstein DS](#), [Holmes C](#), [Cannon RO III](#), [Eisenhofer G](#), [Kopin IJ](#). Sympathetic cardiomyopathy in dysautonomias. [N Engl J Med](#). 1997; 336:696-702.

medición de las catecolaminas, es un mejor marcador sensible que estas pruebas para valorar el sistema simpático. (10)

Los estudios de neuroimagen proporcionan evidencia sobre la innervación noradrenérgica cardíaca. El análisis identifica la distribución bifásica del metabolito 18F-dopamina el cual se encuentra alterada en los pacientes con EP e HO. La evidencia de denervación noradrenérgica por este método de estudio corresponde de igual forma con las pruebas neurobioquímicas, y la evidencia de una compensación a la alta de los adrenoreceptores (Senard et al.,1990). (12)

¿Es la disautonomía cardiovascular un marcador de la enfermedad en su etapa pre-motora?

A pesar de que los paciente con EP e HO invariablemente tiene pérdida de la innervación simpática cardíaca de forma difusa en el miocardio ventricular, los pacientes con EP sin HO presentan adecuada innervación o tienen denervación sutil heterogénea en el miocardio ventricular. En los estudios de 19Fluorodopamina se observa ampliamente la denervación apical e inferolateral con preservación del septo.

Siendo que en el curso de la enfermedad se va perdiendo de forma profunda esta innervación, es mas evidente la constelación de síntomas cardiovasculares. (13)

A pesar de que existe la evidencia de denervación cardíaca en la etapa pre-motora de la EP, esto ocurre generalmente posterior a la

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [16]: 10.- Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol.* 2003;2(11):669-76.

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [17]: 12.- Yoshita M, Hayashi M, Hirai S. Decreased myocardial accumulation of 123I-meta-iodobenzyl guanidine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun.* 1998; 19:137-42.

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [18]: 13.- Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson disease. *Clin Auton Res* 2006;16:46-64.

aparición del trastorno de movimiento. Previamente se ha documentado casos de pacientes en los cuales se ha evidenciado la denervación simpática 4 años antes de el inicio de la EP en su etapa motora (Goldstein et al., 2007). En los pacientes con HO neurogénica existe denervación simpática subsecuentemente al diagnóstico de Parkinsonismo (Goldstein et al.,2006). En otro paciente que presenta HO neurogénica y estudios de neuroimagen así como neurobioquímicos, evidencia de denervación cardiaca y extracardiaca noradrenérgica sin Parkinsonismo a la evaluación inicial.

Se describe que la severidad de la denervación simpática es independiente de la severidad en la pérdida de la inervación dopaminérgica nigro estriatal. En otras palabras, la disfunción autonómica ocurre independientemente de la lesión de la vía dopaminérgica que produce el trastorno del movimiento en EP.

Así como la ocurre la denervación simpática cardiaca, otras manifestaciones no motoras de la EP como disfunción olfatoria, están asociadas con la inervación noradrenérgica cardiaca mayormente que con la denervación dopaminérgica. (13,14)

Pérdida del patrón circadiano de la presión arterial en síndromes extrapiramidales: Pérdida de la caída nocturna de la presión arterial e hipertensión supina.

Los pacientes con trastornos extrapiramidales con importante compromiso autonómico como los son AMS y EP independientemente de los síntomas motores de la enfermedad, son

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [19]:

13.- Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson disease. Clin Auton Res 2006;16:46-64.

14.- Mizutani

Y.Hyposmia and cardiovascular dysautonomia correlatively appear in early-stage Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20(5):520-4.

importantes para la determinación del probable riesgo cardiovascular existente.

El diagnóstico y el suficiente tratamiento sintomático de la HO pueden generar no solo impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, sino una adecuada evaluación para indagar la presencia de hipertensión patológica como factor de riesgo cardiovascular y mortalidad de los pacientes con síndromes extrapiramidales, sobre todo EP.(9,15)

Idealmente se requiere un diagnóstico completo con estudios autonómicos en laboratorios especiales de las cuales los pacientes difícilmente en algunos casos es complicado.

Se han realizado de forma preferible y por accesibilidad la medida de la presión arterial mediante la determinación en 24hrs de forma ambulatoria de la presión (DAPA) arterial. Independientemente de los estudios realizados para diagnosticar daño a órgano blanco relacionados a hipertensión, la DAPA se correlaciona mayormente con las mediciones clínicas de la presión arterial.

Es importante destacar que mediante estas pruebas, se comunica al personal médico sobre las mediciones de la presión arterial nocturna que va en mayor correlación con altas tasas de morbimortalidad. A lo largo del día existen variaciones de la presión arterial siendo que en la noche debe de existir una caída de la presión arterial por todos los mecanismos involucrados (reposo, catecolaminas, baroreflejo, etc).

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [20]:

9.- Sharabi Y¹, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2011 15;310(1-2):123-8.
15.- Pathak A1, Senard JM .Blood pressure disorders during Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Neurother.* 2006;6(8):1173-80.

Los paciente se clasifican en porcentajes de caída de la presión arterial: <10% de caída (non-dipper) y en aquellos que si lo presentan >10% (dipper).

En un estudio de corte transversal realizado en el Departamento de Neurología en la Universidad de Dresden, Alemania, evaluaron la regulación de la presión arterial mediante DAPA y compararon con estudios autonómicos especiales. (15)

Un total de 23 pacientes con EP, 25 pacientes con parálisis supranuclear progresiva (PSP), 25 pacientes con AMS de edad promedio 62-65 años pareados por edad y genero asi como duración con la enfermedad de 4 a 6 años, utilizando los criterios del diagnóstico de EP mediante el Banco de cerebros del Reino Unido, PSP mediante criterios propuestos por Litvan et al., y AMS utilizando los criterios de Gilman. Se incluyeron pacientes controles sanos que no presentaran estos diagnósticos asi como toma de medicamentos cardiovasculares (antihipertensivos, mineralocorticoides por citar algunos). (16)

Se realizó medición de la actividad cardiovascular (frecuencia cardiaca y presión arterial) mediante Holter y DAPA asi como pruebas autonómicas como variabilidad de la frecuencia cardiaca mediante el cálculo de índice espiración/inspiración durante 6 ciclos por 3 minutos. Se realizaron 3 pruebas con índice de Valsalva (midiendo a presiones espiratorias de 40mmHg durante 15 segundos), prueba de mesa inclinada a 60° en posición supina de 15 segundos a

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [21]:

15.- Pathak A1, Senard JM .Blood pressure disorders during Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and management. Expert Rev Neurother. 2006;6(8):1173-80.

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [22]:

16.- Fereshtehnejad SM1, Lökk J. Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. Parkinsons Dis. 2014;2014:475854.

10 minutos de pié, definiendo HO de acuerdo a lo previamente establecido.

Mediante la prueba de DAPA no hay diferencias significativas de la frecuencia cardiaca ni presión arterial en EP, PSP y AMS. Se logró identificar durante la noche elevaciones patológicas tanto de la presión arterial media y diastólica en EP y AMS ($P < 0.01$). en AMS se documentó la presencia de forma significativa un alto promedio de frecuencia cardiaca en comparación con otros grupos ($P < 0.05$).

Se determinó el dipping nocturno $> 10\%$ en pacientes con EP en un 52%, 60% con PSP, y 32 % en AMS en comparación con grupos controles ($P < 0.05$). En agregado se documentò el decremento de la frecuencia cardiaca durante la noche en todos los pacientes ($P < 0.05$). Durante el dia los pacientes presentarios hipotensión postprandial (caída de la presión por encima de 20mmHg posterior al alimento sin recuperación a los 60 minutos) en todos los pacientes. La ocurrencia de la regulación patológica de la presión arterial en los pacientes con EP, fue totalmente independiente con la escala de Hoehn y Yahr, sexo, medicación, duración de la enfermedad, sin embargo en PSP y AMS sucedió lo contrario ya que si se correlacionó mayormente con la duración de la enfermedad (< 2 años) con la medición por DAPA.

(15,16)

Comparación de DAPA 24hrs y test cardiovasculares autonómicos.

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [23]:

15.- Pathak A1, Senard JM .Blood pressure disorders during Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and management. Expert Rev Neurother. 2006;6(8):1173-80.

16.- Fereshtehnejad SM1, Lökk J. Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. Parkinsons Dis. 2014;2014:475854.

De acuerdo a la evaluación cardiovascular realizada a los pacientes con síndromes extrapiramidales ya descritos previamente, la evaluación con DAPA en comparación con estudios autonómicos cardiovagales durante la medición del índice inspiración/espирación y con maniobra de Valsalva, no se logró correlacionar.

La única correlación significativa que pudo ser demostrada en este estudio es que el 74% de los pacientes con incremento paradójico de la presión arterial nocturna demostrada con HO mediante estudio de mesa inclinada, solo 11% sin HO demuestran una relación inversa del comportamiento diurno-nocturno de la presión arterial ($P < 0.005$). Los cambios máximos de los cambios de la presión arterial fueron correlacionados con cambios nocturnos por DAPA.

Los pacientes con HO y sin caída nocturna de la presión arterial mediante DAPA 24hrs se asociaron con mayores eventos correlacionados de hipotensión postprandial, la cual fue documentado en todos los pacientes ($P < 0.01$)

La medición con DAPA24hrs en conjunto con pruebas autonómicas cardiovasculares, la mayoría de los pacientes con incremento nocturno de la presión arterial sufren HO. Esta falla en la caída nocturna fue correlacionada con falla autonómica ($P < 0.001$). Como previamente se describe en el estudio, la hipotensión postprandial fue documentado en todos los pacientes.

En los estudios autonómicos cabe destacar que la presión arterial mediante la prueba de mesa inclinada y DAPA 24hrs hay cambios relativos de la presión nocturna sobre todo la sistólica y cambios máximos en prueba de mesa inclinada en todos los pacientes. (16)

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [24]:

16.- Fereshtehnejad SM1, Lökk J. Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. Parkinsons Dis. 2014;2014:475854.

Mortalidad por disautonomía cardiovascular en EP

La mortalidad de los pacientes con EP es el doble en comparación con individuos sanos por edad y sexo. Ben-Shlomo and Marmot demostraron que a lo largo del seguimiento de estos pacientes a 20 años hay incremento de la isquemia cardiaca la cual correlaciona con muerte de origen cardiovascular.

Esta mortalidad ha sido demostrada en asociación con otros factores entre ellos el descontrol de la presión arterial, sobre todo fisiopatológicamente correlacionado con las alteraciones cardiovasculares existentes en los pacientes con EP. (17)

La falla en la caída cardiovascular se correlaciona con morbimortalidad. De los mecanismos involucrados ya descritos previamente el involucro de los reflejos cardio vasculares (baroreflejo) y regulación circadiana de la presión arterial son responsables de estos desenlaces fatales.

En población general, la relación entre la disautonomía cardiovascular y mortalidad se deben a incremento en la susceptibilidad a la presencia de arritmias ventriculares.

En modelos experimentales, la estimulación del nervio vago protege al corazón de la presencia de arritmias. En particular, la actividad en reposo de las neuronas del núcleo dorsal del vago, en modelos de ratas, con sinucleína deficiente están asociadas a desencadenar la

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [25]:

17.-Schwartz PJ. The autonomic nervous system and sudden death. Eur Heart J 1998;19:F72-80.

presencia de arritmias ventriculares y con el prolongamiento del segmento QT, el cual es un factor de riesgo para arritmias.

En muchas de las instancias, la muerte súbita asociada a la presencia de arritmias en la población en general, se asocia a varios detonantes, entre ellos el ejercicio, sueño, administración de sustancias, estrés emocional, crisis convulsivas y disfunción respiratoria. (17,18)

La muerte súbita es considerable pero no universal en pacientes con Enfermedad de Parkinson, sin embargo es apropiado considerar que la disregulación autonómica cardiovascular esta asociada como un factor aditivo en los pacientes para el desarrollo de eventos cardiovasculares como la presencia de arritmias ventriculares .

Mediante la determinación de las pruebas autonómicas en pacientes con reciente diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, Strano et al. Confirmó que la disautonomía cardiovascular ocurre desde etapas tempranas de la enfermedad.

En conclusión podemos definir que los pacientes con HO así como con hipertensión supina (presente hasta en el 48% de los casos) ambas están directamente relacionadas e inversamente a la pérdida de la ganancia del sistema baroreflejo.

Las cifras que se han determinado finalmente como factor de riesgo cardiovascular son cifras por encima de >150/90mmHg que se asocia a complicaciones cardiacas entre ellas hipertrofia ventricular izquierda, falla cardiaca congestiva, fibrilación auricular y finalmente a otros desenlaces como infartos cerebrales y cardiacos.

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [26]:

17.-Schwartz PJ. The autonomic nervous system and sudden death. Eur Heart J 1998;19:F72-80.

18.-Peacock J, Whang W. Psychological distress and arrhythmia: risk prediction and potential modifiers. Prog Cardiovasc Dis 2013;55:582-9.

Finalmente el mecanismo de la hipertensión supina en asociación con EP e HO es desconocida. Tal vez relacionado a los incrementos del flujo simpático debido a la denervación cardiaca y extracardiaca y pérdida de la regulación del sistema baroreflejo. (18,19)

Manejo de la HO + Hipertensión supina (HS)

La HO e HS poseen diversos cambios clínicos, y acorde a los médicos clínicos se divide el manejo para fortalecer el equilibrio entre HO e HS.

El uso de monitoreo no invasivo, DAPA 24hrs es un estudio seguro recomendado para identificar el mecanismo prevalente en el pacientes, midiendo de forma ambulatoria las variaciones de la presión arterial durante el día.

Para el manejo de la HO el gol terapéutico no es reducir la magnitud de la caída de la presión arterial a la bipedestación sin embargo si proveer un manejo para aminorar los síntomas. Los pacientes con HO + HS a menudo pueden tolerar largos decrementos de la presión arterial sin síntomas.

La hipotensión por el ortostatismo debe manejarse mediante técnicas no farmacológicas. Deben de recibir orientación como el percibir pequeñas ingestas de alimento o líquidos y evitar de forma abrupta los cambios de posición así como mantener largos periodos en bipedestación. (20)

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [27]:

19.-Nishida N1, Yoshida K2, Hata Y. Sudden unexpected death in early Parkinson's disease: neurogenic or cardiac death? Cardiovasc Pathol. 2017 Jun 15;30:19-22.

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [28]:

20.-Pfeiffer RF. Management of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. Semin Neurol. 2017 Apr;37(2):176-185.

Otras medidas son el uso de medias elásticas que ocasionan compresión del sistema venoso superficial y profundo con incremento en el retorno venoso.

Como se menciona previamente, el uso de fármacos dopaminérgicos no deberá suspenderse ya que no hay correlación o asociación con HO a excepción solo de algunos fármacos sin inhibidores de carboxilasas séricas que permiten la interacción de la dopamina con receptores periféricos.

Cuando no es suficiente el tratamiento primario, se opta por agregar medicamentos que mejoran la sintomatología en pacientes con HO+EP. Los fármacos más usados son los agonistas adrenales entre ellos, midrodina y doxidropa como alternativa.

En coexistencia de HO + HS el uso de los fármacos previos se tiene mayor ventaja por sus vidas medias cortas y dependiendo de la presentación clínica de los síntomas a lo largo del día se puede ajustar evitando el efecto negativo en la presión nocturna.

En casos severos se utilizan otros fármacos como alternativas como fludrocortisona, desmopresina, octreotide, metilfenidato o yohimbina los cuales por sus mecanismos de acción y farmacocinética pueden ocasionar mayor compromiso en la presión arterial a lo largo del día en especial por las noches.

Cuando se presenta la HS se deberá actuar de acuerdo a los síntomas reportados por el paciente. Las medidas generales son en esencial elevar la cabecera (30°); usualmente no es mas efectivo para reducir la presión arterial debajo de 150/90mmHg y el uso de antihipertensivos son necesarios.

Estos fármacos deberán tener mejor perfil farmacodinámico y farmacocinéticos adecuados para el pacientes (vidas medias cortas por ejemplo). Dentro de ellos se encuentra enalapril o captopril (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) ó losartan (inhibidor de receptores de angiotensina) como otra posibilidad. Otra alternativa son parches de nitroglicerina cuando el resto del tratamiento no ha sido efectivo. (20,21)

user 8/2/17 4:36 PM

Comentario [29]:

20.-Pfeiffer RF. Management of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. Semin Neurol. 2017;37(2):176-185.

21.-Lyons KE1, Pahwa R. The impact and management of nonmotor symptoms of Parkinson's disease. Am J Manag Care. 2011;17 Suppl 12:S308-14.

JUSTIFICACION

De corroborar la correlación bajo hipótesis entre alteraciones autonómicas y cardiovasculares, se avanzaría en el camino para esclarecer las repercusiones que las alteraciones autonómicas tienen sobre otras funciones orgánicas en la EP. Descubrir una correlación positiva entre la HO, HS y la pérdida de la caída nocturna de la presión arterial con alteraciones cardiovasculares permitiría el perfeccionamiento de las estrategias de tratamiento en EP. Así, el fin último de la investigación propuesta es que, con sus resultados, se puedan proponer medidas de prevención de alteraciones cardiovasculares relacionadas a las alteraciones autonómicas en pacientes con EP.

Asimismo, se espera que, con los resultados que se obtengan de la indagación propuesta mediante este protocolo, se pueda dar pie a la continuidad de trabajos de investigación que indaguen de manera más profunda en los mecanismo fisiopatológicos responsables de las alteraciones autonómicas en el transcurso evolutivo de la enfermedad.

CAPITULO IV.

MATERIALES Y METODOS

Se trata de una investigación de tipo básico y nivel correlacional.

Estudio transversal analítico, cuantitativo, retrolectivo.

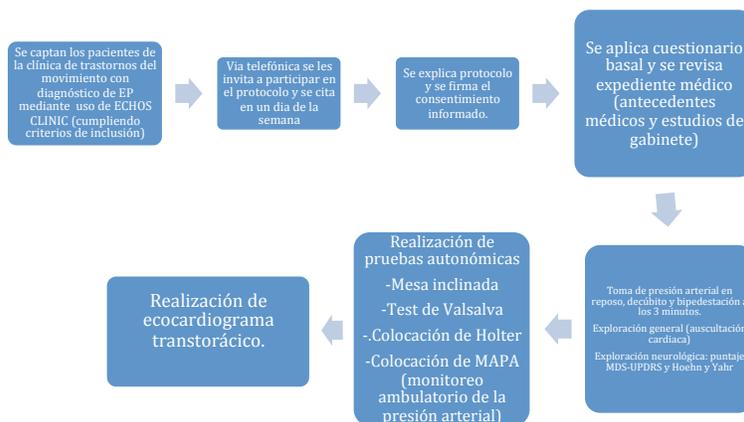
Se trabajará dos muestras: con alteraciones y sin alteraciones

Se excluirán pacientes con antecedentes cardiovasculares previos al diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson.

El análisis considerará grupos de acuerdo con el tiempo de evolución del Parkinson divididos por cuartilas.

Se pretende eliminar sesgos.

El procedimiento se explica en la siguiente figura:



En primera instancia se buscará en la base de datos del Instituto, mediante la aplicación ECHOS CLINICS, los pacientes citados a la consulta de Parkinson en clínica de trastornos del movimiento y mediante revisión de notas de ingreso, historia clínica y evolución subsecuente, se tomarán datos como el tiempo de evolución y diagnóstico de la EP, comorbilidades, etc y se tomarán los datos del paciente, en especial contacto telefónico, mediante el cual nos comunicamos, explicamos el motivo de la llamada en especial la invitación a participar al protocolo y se cita al paciente de acuerdo a su tiempo disponible.

A todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del estudio se realizarán las siguientes etapas durante el protocolo:

ETAPA I

A)Entrevista.

1.-Entrevista inicial donde se le explicará el objetivo de la investigación así como firma del consentimiento informado

2.-Se realizará a todos los pacientes un cuestionario validado (ver el numeral 24), el cual será aplicado por el médico residente de neurología auxiliado por un médico pasante de servicio social, previamente informados del protocolo.

B)Evaluación de la presión arterial

3.-Se realizará prueba de ortostatismo, el cual consiste en:

I)Se coloca al paciente en decúbito supino tras reposo de 5 minutos y se procede a la toma de la presión arterial con brazaletes y

estetoscopio tanto en decúbito supino como en bipedestación a los 3 min (sin previa toma de cafeína, levodopa o sustancias energizantes)

II) Se determinará si existe hipotensión ortostática, definida como caída de la presión arterial sistólica de igual o mayor a 20mmHg y 10mmHg de la presión diastólica final.

4.-Se determinará si existe hipertensión en supino como sigue:

I) En la exploración, se tomará lectura de la presión arterial con el uso de un baumanómetro de brazo con el paciente en posición decúbito-supino, tras cinco minutos de reposo, sin toma de levodopa y fármacos antihipertensivos (incluidos B-bloqueadores) en las 12 horas precedentes (se tomará como "presente" si hay ocurrencia de elevación de la presión arterial sistémica por encima de 140/90mm Hg).

C)Exploración general y Neurológica

5.-Se realizará exploración general con enfoque en la región precordial para obtener los siguientes datos:

I) Se buscarán a la exploración de los focos de auscultación cardiaca para determinar mediante el uso de la campana del estetoscopio, la presencia de tercer ruido patológico (sonido de baja frecuencia, por lo general escuchado 120 a 160 milisegundos después del sonido de cierre de la válvula aórtica, en decúbito semilateral izquierdo).

II)Intencionadamente se determinará la presencia de arritmias (Ej. contracciones prematuras o pérdida del ritmo normal cardíaco)

III) Se determinará la presencia de ingurgitación yugular, colocando al paciente en decúbito supino con lateralización de la cabeza y

visualizando a nivel del esternocleidomastoideo la presencia del mismo.

6) Se determinará a la exploración física si hay edema de las extremidades mediante la presión sobre los tejidos blandos a nivel de la región bimaleolar.

ETAPA II (SEGUNDA CITA) 1hr

1) Se realizarán las pruebas autonómicas correspondientes, como se describe a continuación:

I) Se realizará prueba de mesa inclinada (Tilt) El cual consiste en colocar al paciente en una mesa con capacidad para elevarse diversos grados donde se realiza la inclinación a 60-70 grados por un periodo de 20 minutos (manteniendo inicialmente al paciente con 4 horas de ayuno, sin toma de levodopa y fármacos antihipertensivos (incluidos B-bloqueadores) en las 12 horas precedentes, en decúbito supino durante 20 minutos, canalizado con solución glucosada al 5% y con monitorización de la frecuencia cardíaca y presión arterial), se mide nuevamente frecuencia cardíaca y presión arterial. Los resultados de la prueba se expresarán en 3 tipos de respuesta:

II) Se realizará prueba de variabilidad de la frecuencia cardíaca y determinación de índice de Valsalva; El primer estudio con monitorización electrocardiográfica en reposo y posteriormente en bipedestación obteniendo como resultado si hay o no variabilidad de la frecuencia cardíaca (variación de la frecuencia del latido cardíaco

durante un Intervalo de tiempo definido) y segundo, determinación del índice de Valsalva (cociente de la frecuencia cardíaca máxima durante la fase tres o de máximo esfuerzo y la frecuencia cardíaca mínima durante la fase cuatro o de liberación, considerando el valor normal un índice mayor o igual a 1.38.).

III) Se evaluará la respuesta simpática de la piel mediante el uso de Sudoscan para determinar si hay daño en fibras nerviosas delgadas, que dará como resultado si hay o no respuesta sudomotora (respuesta simpática)

IV) Se colocará dispositivo holter para realizar la monitorización cardíaca durante 24 horas para determinar la presencia de arritmias cardíacas (fibrilación auricular por Ej).

V) Se colocará dispositivo de monitorización de la presión arterial ambulatoria durante 24hrs (MAPA-24hrs), el cual se pretende indagar la presencia de pérdida de la caída nocturna de la presión arterial (pérdida de la caída del 20% de la presión arterial media promediada al día) así como hipertensión nocturna.

VI) Se revisará electrocardiograma de 12 derivaciones realizado previamente como parte inicial de la valoración por Medicina Interna del Instituto, previa valoración neurológica.

Se determinará la presencia de las siguientes alteraciones cardiovasculares:

-Hipertrofia ventricular izquierda: calculando índice de Sokolow-Lyon (sumando de la onda S en V1 y onda R en V5 o V6) y determinando un valor mayor o igual a 35mm como patológico.

-Necrosis miocárdica: Documentación de ondas "q" patológicas utilizando electrocardiograma

(ondas q en V1, V3, V4 y V6 si mayor de 0.04 seg. de ancho, mayor de 2 mm de profundidad o más de un 25% de la onda R)

ETAPA III (TERCERA CITA) 1hr

1) En un tercer momento se realizará estudio de ecocardiografía determinando lo siguiente:

a) Documentar datos de crecimiento en la masa miocárdica (hipertrofia ventricular), siendo un valor mayor de 256gr en hombres y mayor o igual a 166gr en mujeres.

b) Se documentará datos de disfunción diastólica o sistólica así como su gravedad

c) Se determinará la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI%) siendo menor de 50% como valor de insuficiencia.

d) Se determinarán alteraciones de la movilidad de la pared septal o defectos cinéticos del ventrículo izquierdo.

Resultados preliminares. 2 de 3 pacientes manifestaron AA como HO, pérdida del overshoot en Tilt test, 1 con PCNPA y ausencia RSMP; De las AC, 1 paciente con Bigeminismo ventricular y 2 con HVI. **Conclusiones preliminares.** Continúa acualmente el reclutamiento de todos los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. [Jain S¹](#), [Goldstein DS](#). [Neurobiol Dis](#). 2012;46(3):572-80.
- 2.-Amino T, et al. Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. *Brain Path*. 2005; 15:29–34.
- 3.-Braak H, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004; 318:121–134. [PubMed: 15338272]
- 4.-Braak H, et al. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm*. 2003; 110:517–36. [PubMed: 12721813]
- 5.- Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson disease. *Clin Auton Res*. 2006; 16:46–64. [PubMed: 16477495]
- 6.- Goldstein DS, et al. Neurocirculatory abnormalities in Parkinson disease with orthostatic hypotension: independence from levodopa treatment. *Hypertension*. 2005; 46:1333–9.
- 7.-Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol*. 2003; 2:669–676.
- 8.-Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson disease. *Clin Auton Res*. 2006; 16:46–64. [PubMed: 16477495]

- 9.- [Sharabi Y¹](#), [Goldstein DS](#). Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. [J Neurol Sci](#). 2011 15;310(1-2):123-8.
- 10.- [Goldstein DS](#). Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. [Lancet Neurol](#). 2003;2(11):669-76.
- 11.- Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO III, Eisenhofer G, Kopin JJ. Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med*. 1997; 336:696–702.
- 12.- Yoshita M, Hayashi M, Hirai S. Decreased myocardial accumulation of 123I-meta-iodobenzyl guanidine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun*. 1998; 19:137–42.
- 13.- Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson disease. *Clin Auton Res* 2006;16:46–64.
- 14.-[Mizutani Y](#). Hyposmia and cardiovascular dysautonomia correlatively appear in early-stage Parkinson's disease. [Parkinsonism Relat Disord](#). 2014;20(5):520-4.
- 15.- Pathak A1, Senard JM .Blood pressure disorders during Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(8):1173-80.
- 16.- Fereshtehnejad SM1, Lökk J. Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinsons Dis*. 2014;2014:475854.

- 17.-Schwartz PJ. The autonomic nervous system and sudden death. *Eur Heart J* 1998;19:F72–80.
- 18.-Peacock J, Whang W. Psychological distress and arrhythmia: risk prediction and potential modifiers. *Prog Cardiovasc Dis* 2013;55:582–9.
- 19.-Nishida N1, Yoshida K2, Hata Y. Sudden unexpected death in early Parkinson's disease: neurogenic or cardiac death? *Cardiovasc Pathol.* 2017 Jun 15;30:19-22.
- 20.-Pfeiffer RF. Management of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):176-185.
- 21.-Lyons KE1, Pahwa R. The impact and management of nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Am J Manag Care.* 2011;17 Suppl 12:S308-14.

ANEXOS

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Cuestionario para la recopilación de datos de campo

"Asociación de las alteraciones autonómicas y los eventos cardiovasculares en pacientes con Enfermedad de Parkinson con menos de cinco años de diagnóstico. Estudio transversal analítico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán".

PARTE I

Registro e historia clínica

(Marcar con una X en los recuadros correspondientes)

Nombre: _____ Registro: _____ Edad: _____ años Sexo: H M Teléfono: _____

1.-Antecedentes en relación con la Enfermedad de Parkinson:

a) ¿Cuándo inició con los síntomas de la enfermedad de Parkinson? (lentitud del movimiento, temblor, rigidez de la extremidad o extremidades)

Años: _____ Meses: _____

b) ¿Cuándo se le hizo el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson? (diagnóstico realizado por Neurólogo clínico ó neurólogo especialista en trastornos del movimiento).

Años _____ Meses: _____

c) ¿Actualmente toma medicamentos para tratar la enfermedad?

SI NO

Si su respuesta es si, ¿que medicamento ó medicamentos toma?

b) .-En caso de ser Levodopa ó Levodopa en combinación con otros fármacos (Benzeracida, Carbidopa, etc), ¿A qué hora fue la última toma de la misma?

Días: _____ Horas: _____ minutos: _____

i) ¿Toma algún otro medicamento?, si su respuesta es si, mencionar cual ó cuales

SI NO

ii) ¿Cuál es el MDS-UPDRS global del paciente al diagnóstico de la enfermedad?

(llenado por el médico) (0-199)

_____ puntos

iii) ¿Qué grado de afección presentó el paciente al diagnóstico de la enfermedad, de acuerdo a la escala Hoehn y Yahr? **(llenado por el médico)**

iiii) ¿El paciente presenta afección cognitiva por escala minimental score (<24 puntos) desde el diagnóstico de la enfermedad? **(llenado por el médico)**

SI NO

2. Sintomatología asociada a presencia de ortostatismo:

a) ¿Ha tenido cefalea o dolor de cabeza al levantarse por las mañanas?

SI NO (si es negativo pasar a la siguiente pregunta, b)

i) Primera vez que se presentó la cefalea:

Años _____ Meses _____ Semanas _____ días _____

ii) Última vez que se presentó la cefalea:

Años _____ Meses _____ Semanas _____ días _____

iii) ¿Qué tan intenso ha sido el dolor de cabeza o cefalea en la escala visual análoga (Ej. 1-sin dolor, 10 máxima dolor)

b) ¿Ha tenido sensación de caer al mantenerse de pie o inestabilidad al caminar?

SI NO (si es negativo pasar a la siguiente pregunta, c)

i) Primera vez que se presentó la sensación de caer o inestabilidad

Años _____ Meses _____ Semanas _____ días _____

ii) Última vez que se presentó la sensación de caer o inestabilidad

Años _____ Meses _____ Semanas _____ días _____

c) ¿Ha tenido la sensación de ver manchas luminosas al pararse por la mañana?

SI NO (si es negativo pasar a la siguiente pregunta, d)

i) Primera vez que se presentó esta sensación

Años _____ Meses _____ Semanas _____ días _____

ii) Última vez que se presentó esta sensación

Años _____ Meses _____ Semanas _____ días _____

d) ¿Ha tenido pérdida del conocimiento o sensación de desmayo al pararse por la mañana?

SI NO (si es negativo pasar a la siguiente pregunta, pase a la siguiente sección)

i) Primera vez que se presentó pérdida del conocimiento o sensación de desmayo.

Años _____ Meses _____ Semanas _____ días _____

ii) Última vez que se presentó pérdida del conocimiento o sensación de desmayo.

Años _____ Meses _____ Semanas _____ días _____

3.-Síntomatología asociada a alteraciones cardiovasculares.

a) ¿Ha acudido en alguna ocasión al servicio de urgencias por sospecha de infarto agudo del miocardio (Ej, dolor en el pecho)

SI NO (si es negativo pasar a la siguiente pregunta, b).

i) Primera vez que se presentó a urgencias por esta condición

Años _____ Meses _____ Semanas _____ días _____

ii) Última vez que se presentó a urgencias por esta condición

Años _____ Meses _____ Semanas _____ días _____

b) ¿Ha tenido sensación de fatiga al caminar, dificultad para respirar o piernas hinchadas a lo largo del día? Si su respuesta es SI mencione cual.

SI NO (si es negativo pasar a la siguiente pregunta, b).

Si su respuesta fue dificultad para respirar, mencione si tiene alguna característica como sigue: (marcar con una X una o varias)

Al subir escaleras Al caminar 3 cuadras Al vestirse ó ponerse el calzado.

Se despierta por la noche por falta de aire.

PARTE II

Exploración física y neurológica:

a) Toma de signos vitales:

i)TA brazo izquierdo (En decúbito supino, con reposo previo de 5 minutos y sin efectos por la toma de cafeína)

___/___ mmHg

ii)FC ___ x min (En decúbito supino, con reposo previo de 5 minutos y sin efectos por la toma de cafeína)

b)Prueba de ortostatismo:

i)TA brazo izquierdo (Colocar de pie y medir posterior a 3 minutos)

___/___ mmHg

ii)FC ___ x min (Colocar de pie y medir posterior a 3 minutos)

iii)¿Presentó Hipotensión ortostática durante la prueba? (caída de la TA mas de 20mmHg de la presión sistólica ó diastólica mayor de 10mmHg)

Si presentó No presentó

b)Exploración del sistema cardiovascular:

i)Presencia de ingurgitación yugular (en decúbito supino evaluar si hay distensión de las venas yugulares externar)

Si presentó No presentó

ii)¿Presenta tercer ruido patológico a nivel de los focos de auscultación cardiaca?

Si presentó No presentó

iii)¿Presenta edema simétrico de las extremidades inferiores o edema generalizado?

Si presentó No presentó

iiii) ¿Presenta ruidos cardiacos arrítmicos?

Si presentó No presentó

c)Exploración Neurológica:

a)MDS-UPDRS global del paciente en su última consulta (0-199): _____

b)Grado de afección de la enfermedad de acuerdo a la escala Hoehn y Yahr en su última consulta (1-5): _____

c)Presenta afección cognoscitiva de acuerdo a la escala mini-mental (<24pts)

Si presenta No presenta

PARTE III. (Datos del expediente médico)

1)Revisión de electrocardiograma (ECG) para documentar hipertrofia ventricular izquierda ,necrosis miocárdica y presencia de arritmia)

a)índice de Sokolow-Lyon, >35mm (sumando de la onda S en V1 y onda R en V5 o V6)

Si presenta No presenta

b)¿Presenta ondas Q patológicas? (ondas q en V1,V3, V4 y V6 si mayor de 0.04 seg. de ancho, mayor de 2 mm de profundidad o más de un 25% de la onda R)

Si presenta No presenta

c)¿Presenta algún tipo de arritmia cardiaca? (fibrilación auricular, flutter auricular, taquicardia sinusal ó bloqueo auriculo-ventricular, QT prolongado) si presenta alguna de ella, mencione cual.

Si presenta No presenta

2)Revisión de estudio de ecocardiograma transtorácico (para documentar hipertrofia ventricular izquierda, disfunción sistólica y diastólica así como fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50%, FEVI%)

a)¿Hay datos de hipertrofia ventricular izquierda? (medición de masa ventricular izquierda >259gr en hombres ò >166gr en mujeres)

Si presenta No presenta

b)¿Presenta datos de disfunción miocárdica? (sistólica o diastólica), si presenta, mencione cual y su gravedad.

Si presenta No presenta

c)¿Presenta FEVI menor del 50%?

Si presenta No presenta

d)Presenta alguna alteración adicional en el estudio. (Si presenta mencionar cual o cuales)

Si presenta No presenta

3) Revisión de estudio Holter (monitorización cardiaca ambulatoria del 24hrs)

a)¿Presenta algún tipo de arritmia cardiaca? ((fibrilación auricular, flutter auricular,

taquicardia sinusal ó bloqueo aurículo-ventricular) si presenta alguna de ella, mencione cual.

Si presenta No presenta

4)Revisión de estudio MAPA-24hrs (monitoreo ambulatorio de la presión arterial)

a)¿Hay evidencia hipertensión nocturna? (cifras de presión arterial sistémica >140/90mmHg durante la noche), si presenta, mencione la cifra máxima de presión arterial.

Si presenta No presenta

b)¿Hay evidencia de no haber caída nocturna de la presión arterial sistémica por la noche (no hay caída del 20% de la presión arterial media promedio a las 8pm)

Si presenta No presenta (patológico)

5)Revisión de estudios de la función autonómica cardiovascular:

a)Prueba de mesa inclinada:

i)¿Hay evidencia de síncope durante el estudio?

Si presentó No presentó

b)Prueba de variabilidad de la frecuencia cardiaca y respuesta simpática de la piel:

i)¿Hubo variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la prueba? (medición de la FC máxima y mínima a la bipedestación)

Si presentó No presentó

ii)Al realizar el índice de Valsalva, ¿se obtuvo un valor menor de 1.38? (cociente de la frecuencia cardíaca máxima durante la fase tres o de máximo esfuerzo y la frecuencia cardíaca mínima durante la fase cuatro o de liberación)

Si presentó No presentó

iii)Mediante la aplicación de sudoscan, ¿hubo respuesta sudomotora?.

Si presentó No presentó

iiii) ¿Hubo Afección de las 4 extremidades de forma simétrica?

Si presentó No presentó

Manual de variables.

Variable	Dimensión	Definición teórica	Definición operativa	Indicadores	Valores	Código	Escala
Alteraciones autonómicas (V.I.)	Fosfenos	Sensación visual de ver manchas luminosas causado por estimulación mecánica, eléctrica o magnética de la retina o corteza visual.	En la entrevista el paciente da cuenta de la presencia de estos fenómenos visuales al pararse.	Ocurrencia de fenómenos visuales desde el diagnóstico de la enfermedad y a lo largo de la evolución.	Se presenta No se presenta	2 1	Nominal
				Primera vez en que se presentó el evento	Años	-	Escalar
					Meses	-	Escalar
					Semanas	-	Escalar
				Última vez en que se presentó el evento	Años	-	Escalar
					Meses	-	Escalar
	Semanas	-	Escalar				
	Cefalea	Dolor de cabeza intenso y persistente que va acompañado de sensación de pesadez.	En la entrevista da cuenta de dolor de cabeza en los primeros segundos al mantenerse de pie	Ocurrencia de dolor de cabeza al pararse, desde el diagnóstico de la enfermedad y a lo largo de la evolución.	Se presenta No se presenta	2 1	Nominal
				Intensidad del dolor de cabeza presentado medido a través de la Escala Visual-Análoga del dolor (EVA)	Sin dolor (1) – Máximo dolor (10)	-	Escalar
				Primera vez en que se presentó el evento	Años	-	Escalar
					Meses	-	Escalar
					Semanas	-	Escalar
Última vez en que se presentó el evento				Años	-	Escalar	
	Meses	-	Escalar				
	Semanas	-	Escalar				
Hipertensión supina	Elevación de la presión arterial en posición en decúbito-supino.	En la exploración, se toma lectura de la presión arterial con el uso de un baumanómetro de brazo con el paciente en posición decúbito-supino, tras 5 minutos de reposo.	Ocurrencia de elevación de la presión arterial sistémica por encima de 140/90mm Hg.	Se presenta No se presenta	2 1	Nominal	
Pérdida de la caída nocturna de la presión arterial	Pérdida de la disminución fisiológica de la presión arterial sistémica durante la noche.	Previo a la intervención, mediante la colocación de un bumanómetro, durante 24 horas se monitorearán las cifras de presión arterial durante el día, con especial atención a las cifras nocturnas.	Presión arterial en un límite equivalente al 20% de la presión sistólica o 10% de la presión diastólica.	Se presenta No se presenta	2 1	Nominal	
Hipotensión ortostática.	Caída de la presión arterial sistólica tras la bipedestación.	Durante la exploración, se determinará la presencia de hipotensión ortostática evaluando la presión arterial a los 3 minutos de bipedestación con ayuda de un baumanómetro.	Presión arterial sistólica más de 20mm Hg o diastólica mayor de 10mm Hg a los 3 minutos de bipedestación.	Se presenta No se presenta	2 1	Nominal	
Índice de Valsalva	Es el cociente de la frecuencia cardíaca máxima durante la fase tres o de máximo esfuerzo y la frecuencia cardíaca mínima durante la fase cuatro o de liberación, considerando el valor normal un índice mayor o igual a 1.38.	Durante la exploración, al realizar la prueba autonómica durante la mecánica respiratoria, se obtiene un índice de Valsalva menor a 1.38.	Presencia de un índice de Valsalva menor de	≥1.38 (normal) <1.38 (patológico)	2 1	Nominal	

	Síncope	Pérdida transitoria del estado de alerta ocasionada por la caída de la presión arterial que origina disminución del flujo sanguíneo cerebral, por pérdida del reflejo baroreceptor (reflejo simpático).	Durante la intervención, al realizar la prueba autonómica de mesa inclinada a 60-70 grados por un periodo de 20 minutos (manteniendo inicialmente al paciente con 4 horas de ayuno en decúbito supino durante 20 minutos, canalizado con solución glucosada al 5% y con monitorización de la frecuencia cardíaca y presión arterial), se mide nuevamente frecuencia cardíaca y presión arterial, así como la presencia de síncope.	Respuesta a la prueba autonómica de mesa inclinada.	Respuesta mixta o tipo 1 (presión sistólica menor o igual a 70mm Hg que precede a disminución de la frecuencia cardíaca más de 10% y no menos de 40 latidos por minuto por más de 10 segundos) Respuesta cardioinhibitoria o tipo 2 (la frecuencia cardíaca disminuye a menos de 40latidos por minuto por más de 10 segundos o asistolia por más de 3 segundos) Respuesta vasodepresora o tipo 3 (caracterizada por caída de la presión arterial más de un 20% o 30mmHg de la presión arterial sistólica, sin variar la frecuencia cardíaca o disminución de menos de 10%)	3 2 1	Nominal	
	Variabilidad de la frecuencia cardíaca	Variación de la frecuencia del latido cardíaco durante un intervalo de tiempo definido (milisegundos).	Durante la intervención, al realizar la prueba autonómica de medición de la frecuencia cardíaca en reposo y posterior a la bipedestación, se medirá el índice de la frecuencia cardíaca máxima y mínima mediante monitorización electrocardiográfica y se determinará si hay o no variación.	Variabilidad de la frecuencia cardíaca postprueba al diagnóstico de la enfermedad.	Varía No varía	2 1	Nominal	
	Respuesta simpática de la piel	Ausencia de respuesta piloreectora y sudomotora durante la estimulación nerviosa.	Durante la intervención, se colocan electrodos en la piel de manos y pies (activo y referencia), se dan repetidos estímulos eléctricos en la superficie a intervalos de 1 minuto y se determinan las latencias y amplitud.	Respuesta cutánea simpática en la prueba.	Responde No responde	2 1	Nominal	
Alteraciones cardiovasculares (V.D)	Infarto agudo del miocardio	Lesión del músculo cardíaco por falla en el aporte de oxígeno debido a obstrucción de una o varias arterias de la circulación coronaria.	En la entrevista el paciente nos documentará si acudió al servicio de urgencias por cuadro de infarto agudo del miocardio o angina de pecho	Presencia de infarto agudo del miocardio al inicio de la enfermedad o durante la evolución.	Se presentó No se presentó	2 1	nominal	
				Primera vez en que se presentó el evento	Años Meses Semanas	- - -	Escalar Escalar Escalar	
				Última vez en que se presentó el evento	Años Meses Semanas	- - -	Escalar Escalar Escalar	
	Hipertrofia ventricular izquierda	incremento de la masa miocárdica del ventrículo izquierdo	Documentación de hipertrofia ventricular izquierda utilizando electrocardiograma (sumando de la onda S en V1 y onda R en V5 o V6).	Índice de Sokolow-Lyon	≥35mm (patológico) <35mm (normal)	2 1	Nominal	
				Documentación de hipertrofia ventricular izquierda utilizando ecocardiograma	G/V: relación del grosor telediastólico de la pared posterior del ventrículo izquierdo dividido entre el radio de la dimensión diastólica final.	≥3.0 (patológico) <3.0 (normal)	2 1	Nominal
				Masa ventricular izquierda.	>215 grs. (patológico) ≤215 grs. (normal)	2 1	Nominal	

Necrosis miocárdica	Muerte del tejido miocárdico debido a la falta del restablecimiento de la circulación de oxígeno al tejido de forma prolongada.	Documentación de ondas q patológicas utilizando electrocardiograma (ondas q en V1,V3, V4 y V6 si mayor de 0.04 seg. de ancho, mayor de 2 mm de profundidad o más de un 25% de la onda R).	Presencia de ondas Q patológicas	≥0.04 seg (patológico) <0.04seg (no patológico)	2 1	nominal
			Profundidad de la onda Q	≥2mm de profundidad <2mm de profundidad	2 1	Nominal
			Porcentaje que abarca la onda Q sobre la onda R	≥25% de la onda R <25% de la onda R	2 1	Nominal
Insuficiencia cardíaca	Falla en la contractilidad del músculo cardíaco para expulsar el volumen sanguíneo efectivo para mantener una adecuada perfusión a los tejidos.	Durante la entrevista, se cuestionará la presencia de síntomas clínicos de falla cardíaca como disnea, edema de miembros pélvicos y fatiga. En la exploración, se documentará el 3er ruido patológico a nivel del precordio o edema progresivo de miembros pélvicos.	Ocurrencia de disnea	Presenta disnea No presenta disnea	2 1	Nominal
			Ocurrencia de disnea paroxística nocturna	Presenta disnea paroxística nocturna No presenta disnea paroxística nocturna	2 1	
			Magnitud de la disnea	Grandes esfuerzos Medianos esfuerzos Pequeños esfuerzos	3 2 1	Escalar
				Edema de las extremidades inferiores	Se presenta No se presenta	
			Fatiga	Se presenta No se presenta	2 1	Nominal
			Tercer ruido patológico en el precordio	Presente Ausente	2 1	Nominal
			Arritmias cardíacas	Alteración del ritmo cardíaco ocasionado por afección del sistema de conducción del corazón (nodo sinoatrial, AV, sistema de fibras de Purkinje).	Se documentará arritmia mediante la revisión de monitorización Holter previo a la exploración.	Ocurrencia de arritmias
Fibrilación auricular	Se presenta No se presenta	2 1				Nominal
Flutter auricular	Se presenta No se presenta	2 1				Nominal
Taquicardia sinusal	Se presenta No se presenta	2 1				Nominal

				Bloqueo auriculo-ventricular	Se presenta No se presenta	2 1	Nominal
Perfil	Sexo	Condición orgánica, masculino o femenino	Se colocará el sexo del paciente durante la aplicación del cuestionario.	Sexo	Masculino Femenino	2 1	Nominal
	Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Se preguntará la edad al momento actual de la entrevista medida en años.	Edad	-	-	Escalar
	Tiempo del padecimiento	Tiempo de evolución desde el establecimiento de los síntomas de la enfermedad.	Se determinará en la entrevista el tiempo de inicio de los síntomas de la enfermedad medido en años.	Ocurrencia de la enfermedad	Años		Escalar
	Nivel de afección de la enfermedad	Grado de afección de la enfermedad por su extensión en el cuerpo y lo incapacitante que puede llegar a ser.	Mediante la revisión del expediente clínico y la exploración física, se determinará el grado de afección de la enfermedad empleando diferentes escalas.	Puntaje obtenido en la escala Hoehn y Yahr al diagnóstico de la enfermedad	No hay signos de enfermedad Enfermedad exclusivamente unilateral Afectación unilateral y axial Afectación bilateral sin alteración del equilibrio Afectación bilateral con leve recuperación en la prueba de retropulsión (<i>pull test</i>), Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer de pie sin ayuda Permanece en silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda	0 1 1.5 2 2.5 3 4 5	nominal
				Puntaje obtenido en la escala Hoehn y Yahr actual	No hay signos de enfermedad Enfermedad exclusivamente unilateral Afectación unilateral y axial Afectación bilateral sin alteración del equilibrio Afectación bilateral con leve recuperación en la prueba de retropulsión (<i>pull test</i>), Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer de pie sin ayuda Permanece en silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda	0 1 1.5 2 2.5 3 4 5	nominal
				Puntaje en la escala MDS-UPDRS al diagnóstico de la enfermedad	0-199		Escalar
				Puntaje en la escala MDS-UPDRS actual	0-199		Escalar
Puntaje del estado mental o cognitivo	>24 (no patológico) ≤24 (patológico)	2 1	Nominal				

			en la escala minimal (Folstein) al diagnóstico de la enfermedad				
			Puntaje del estado mental o cognitivo en la escala minimal (Folstein) actual	>24 (no patológico) ≤24 (patológico)	2 1		Nominal
Toma de fármacos	Empleo de fármacos para el tratamiento de la enfermedad destinados a la corrección del déficit de dopamina a nivel centra o estímulo a los receptores dopaminérgicos.	Mediante la entrevista se cuestiona la toma de fármacos para el tratamiento de la enfermedad.	Toma actual de levodopa	Lo toma no lo toma	2 1		Nominal
			Tiempo de inicio de la toma de levodopa	Meses			Escalar
			Toma actual de fármacos agonistas dopaminérgicos (Pramipexol, pergilide, rotigotina, bromocriptina)	Lo toma No lo toma	2 1		Nominal
			Tiempo de inicio de la toma de fármacos agonistas dopaminérgicos	Meses			Escalar
			Estado	On Off	2 1		Nominal