



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESPECIALISTA EN MEDICINA

**“CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN CONDICIONES BASALES EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA.”**

TESIS DE POSGRADO:
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

NEUROLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. EDGAR ARRAZOLA CORTES

DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO

JEFA Y PROFESORA TITULAR DEL SERVICIO Y CURSO DE NEUROLOGIA
DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE

TUTOR DE TESIS:

DR. SERGIO SAURI SUAREZ

M. EN NEURO-IMUNOLOGÍA, MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE
NEUROLOGIA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE

ASESOR (A) DE TESIS:

DRA. SANDRA QUIÑONES AGUILAR

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL CMN 20 DE
NOVIEMBRE DEL ISSSTE

MEXICO, D.F., 22 DE ABRIL DEL 2013



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a la vida, quienes te ofrecen las mejores lecciones tanto buenas como malas, concediéndote la serenidad para afrontar tanto las adversidades más frívolas y la dicha de disfrutar los momentos felices aunque estos sean fugaces; además por concederme un logro más en vida profesional.

A mis padres, maestros de primaria, quienes fueron mis primeros mentores quienes me aportaron las primeras luces del conocimiento

A Sandra y a Christian mis hermanos menores, que aunque por caminos distintos siguen creciendo conmigo.

A mi mejor amigo Herman Castellanos, por su apoyo siempre en las buenas y en las malas.

Al Dr. Sergio Sauri maestro y amigo, por toda su aportación en este proyecto.

A los invisibles y desconocidos que no por eso dejan de ser imprescindibles e importantes que aunque atrás del telón creyeron y apoyaron incondicionalmente el seguimiento de este proyecto; emulando a aquellas personas anónimas que construyeron la muralla china o los cocineros que preparaban los banquetes para Alejandro Magno y sus legiones; o bien aquellos desapercibidos y olvidados que en algún momento lucharon y dieron su vida por una causa justa.

ABSTRACT:

Introduction.- Idiopathic Parkinson's Disease (IPD), it is closely linked to age and endogenous factors unknown yet. In the early stages of the nature of the disease there are changes on the Autonomic Nervous System (ANS). The dysfunction in the cardiac plexus has received very little attention. Our objective in this work was to know electrocardiographic changes in patient's with IPD.

Material and Subjects.- we studied 19 subjects without history of heart disease. 10 of them with IPD and 9 healthy individuals, they were underwent to the realization of an EKG of 12 lead in resting.

Results.- For the IPD Group (6 males and 4 females) mean age 59.3 ± 13.2 and the control group (5 males and 4 females) with mean age 60.2 ± 15.9 ; 30% of all subjects studied had electrical data of ischemic heart disease. 2 patients for the IPD group had sinus bradycardia vs 0 in the control group; 4 patients of the IPD group display atrial fibrillation vs 1 of the control group, although there was no statistical difference itself, it is a data relevant clinically. The presence of atrioventricular block was significantly and clinically greater in the study group. ($p < 0.03$).

Conclusions.- The Atrial fibrillation and the ischemic heart disease had high frequency on both groups without differences between them. The conduction disorders were found significantly more frequent in the study group. Further trials are required to assess the usefulness of the EKG as an indicator of dysautonomy in IPD

Keywords: Idiopathic Parkinson's Disease; autonomic nervous system; electrocardiogram; ischemic heart disease; sinus bradycardia; atrial fibrillation; atrioventricular block

RESUMEN:

Introducción.- La Enfermedad de Parkinson Idiopática, (EPI) se asocia a la edad y a factores endógenos aún no conocidos. En las fases iniciales de la enfermedad hay cambios en el sistema nervioso autónomo (SNA). La disfunción del plexo cardíaco y su diagnóstico ha recibido poca atención. El objetivo de esta investigación es conocer las alteraciones electrocardiográficas en pacientes con EPI.

Material y pacientes.- Se estudiaron a 19 sujetos sin manifestaciones ni antecedentes de padecimientos cardíacos. 10 de ellos con EPI y 9 controles, se les realizó EKG en reposo de 12 derivaciones.

Resultados.- Del grupo con EPI (6 hombres y 4 mujeres) con edad media de 59.3 ± 13.2 en el grupo control (5 hombres y 4 mujeres) con edad media de 60.2 ± 15.9 ; El 30% de todos los sujetos estudiados presentaron datos eléctricos de enfermedad cardíaca isquémica. 2 pacientes del grupo de EPI presentaron bradicardia sinusal vs 0 del grupo control y fibrilación auricular en 4 pacientes del grupo de pacientes vs 1 del grupo control y aunque no hubo diferencia estadística sí es un dato de trascendencia clínica. La presencia del Bloqueo Aurículo-Ventricular fue significativa y clínicamente mayor en el grupo de estudio. ($p < 0.03$).

Conclusiones.- La FA y la Cardiopatía isquémica tuvieron alta frecuencia en este estudio sin diferencias entre ambos grupos. Los trastornos de conducción fueron significativamente más frecuentes en el grupo de estudio. Son necesarios más estudios para evaluar la utilidad del EKG como indicador de disautonomía en EPI

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson Idiopática; Sistema Nervioso Autónomo; electrocardiograma; cardiopatía isquémica, bradicardia sinusal, fibrilación auricular; bloqueo auriculo-ventricular.

Introducción

En 1817, James Parkinson publicó su famosa monografía “Un ensayo sobre la parálisis agitante”, en el cual describió a seis pacientes con “*movimientos trémulos involuntarios, con disminución de la fuerza muscular, en regiones que no estaban en actividad aún con apoyo, con propensión a inclinar el tronco hacia adelante y pasar de una marcha simple a una marcha de carrera*”, esto persuadiría a los clínicos de la época de que había descubierto un trastorno no reconocido hasta entonces.¹ En reconocimiento a la descripción tan clara del médico londinense de este trastorno, Jean Martin Charcot, el padre de la neurología lo nombró “maladie de Parkinson” (Enfermedad de Parkinson [EP]).²

La Enfermedad de Parkinson Idiopática o esporádica, (EPI) se asocia a la edad y a una serie de factores endógenos que al coincidir con eventos exógenos, aún no bien conocidos, determina la aparición clínica de la enfermedad. Aunque de manera tradicional se ha considerado que este padecimiento es de índole motor (extrapiramidal), desde hace varias décadas se sabe que al momento de la aparición el primer síntoma motor ya hay una pérdida de entre 60 y 70% de las neuronas dopaminérgicas; y a través de estimaciones hechas a partir de los casos familiares de transmisión autosómica dominante, donde con dopamina marcada se demostró que el inicio de la pérdida neuronal sucede alrededor de 10 años antes de la primera manifestación motora.

También se sabe que los cambios característicos de la enfermedad (presencia de cuerpos de Lewy) se observan en otras localizaciones del Sistema Nervioso Central (SNC) y Periférico (SNP) y que estos cambios se traducen en síntomas que son útiles poco sistematizados caracterizados por cambios del ánimo, de personalidad, anosmia y probablemente disfunción autonómica no sintomática que preceden las clásicas manifestaciones motoras de la enfermedad.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad es a través de estudio histopatológico, sin embargo, tomar biopsia a este grupo de pacientes no es éticamente aceptable por lo que el examen clínico continúa siendo el estándar para el diagnóstico de EP idiopática (EPI). La exactitud del diagnóstico por neurólogos generales alcanza un 70% y en especialistas en trastornos del movimiento llega a ser del 90 %;³ lo que en el mejor de los escenarios deja un 10% de diagnósticos erróneos.⁴

Con el propósito de homogenizar el diagnóstico de la EPI y mejorar la concordancia clínico patológica se han diseñado varias herramientas entre ellas la de criterios más rigurosos y ampliamente utilizados especialmente en ámbitos de investigación son aquellos establecidos por *The UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*, estos criterios requieren la presencia de dos de las cuatro características cardinales de la EP (bradicinesia y al menos uno de los siguientes: rigidez muscular, temblor de 4 a 6 Hz, inestabilidad postural [no causado por disfunción visual primaria, propioceptiva o cerebelosa]) y la ausencia de ciertas características que puedan sugerir otras causas de parkinsonismo. Adicionalmente se incluyó la existencia de al menos tres criterios de apoyo (inicio unilateral,

presencia de temblor en reposo, trastorno progresivo, asimetría per sistente, excelente respuesta a levodopa [70 a 100%], corea severa inducida por levodopa, respuesta a levodopa durante 5 años o más, curso clínico por 10 años o más) para establecer un diagnóstico “definitivo” de EP, sin embargo, se pueden requerir varios años de seguimiento para su confirmación. Una historia de síntomas no motores (tales como pérdida del olfato, trastornos del comportamiento del sueño REM, o constipación) pueden ser también sugestivos para el diagnóstico temprano de EP.⁵

La EPI y a no es considerada sólo trastorno motor complejo fenómeno clínico conocido como “*parkinsonismo*”, sino una enfermedad con diversos síntomas neurológicos y déficit no motores abigarrados, que incluyen: alteraciones en el olfato, falla autonómica, alteración cognitiva y síntomas psiquiátricos. Muchas de estas alteraciones aparecen antes o en paralelo con las alteraciones motoras y empeoran a medida que progresa la enfermedad. Aunque existe una estrecha relación entre los síntomas motores con la presencia de Cuerpos de Lewy (CL) y neuritas llenas de α -sinucleína normal, otras alteraciones neurológicas son independientes de la cantidad de inclusiones de α -sinucleína en las neuronas y neuritas, esto apoya que diferentes eventos patológicos convergen en el proceso degenerativo. El compromiso de la corteza cerebral que puede conducir a alteraciones en el comportamiento y la cognición lo cual está asociado a factores convergentes, tales como (a) α -sinucleína y otras proteínas normales en las sinapsis, más que los CL y neuritas, (b) alteraciones de las aferencias corticales dopaminérgicas, noradrenérgicas, colinérgicas y serotoninérgicas, y (c) función neuronal alterada como resultado de una producción reducida de energía e incremento en la demanda de la misma. Estas alteraciones aparecen en etapas iniciales de la enfermedad y pueden preceder por años a la aparición de la pérdida celular y atrofia cortical.⁶

La incidencia anual de la enfermedad se incrementa abruptamente con la edad, así en personas de 50 a 59 años es de 17.4 por 100 000 personas, y se eleva a 93.1 por 100 000 entre los 70 y 79 años, con un riesgo/anual de 1.5%.^{7,8} Para el desarrollo de la enfermedad a lo largo de la vida, la promedio de edad de inicio es a los 60 años y el promedio de tiempo de vida desde el diagnóstico de la enfermedad a la muerte es alrededor de 15 años, doble riesgo de muerte. Debido al envejecimiento de la población occidental puede anticiparse un incremento de la frecuencia por arriba de la actual de 1 en 800.⁹

En lo relativo al trastorno motor complejo en la EPI, también conocido como parkinsonismo (temblor de reposo, enlentecimiento para el inicio del movimiento, rigidez e inestabilidad postural generalizada), éste está estrechamente relacionado a la pérdida de neuronas en la sustancia negra en su parte compacta (SNPc), originando una reducida aferencia dopaminérgica al mesencéfalo que seguida de respuestas adaptativas en el globo pálido interno y externo, subtálamo, tálamo y sustancia negra en su parte reticular (SNpr).

Las inclusiones neuronales intracitoplasmáticas eosinófilas con halo hialino llamadas Cuerpos de Lewy (CL), los hilos y neuritas aberrantes alargadas que circundan a la SN son características histopatológicas de la EPI.^{10, 11} En adición a la SN, otros núcleos están comprometidos, y se pueden observar estos cuerpos eosinófilos tales como el Locus ceruleus, núcleo reticular del tallo cerebral y núcleo motor dorsal del vago, el núcleo basal de Meynert, la amígdala y el área del hipocampo CA2 (los CL y neuritas aberrantes también se encuentran en estos sitios).^{12,13,14,15,16} Lesiones similares pero extendidas a la neocorteza cerebral son características de una enfermedad estrechamente relacionada denominada demencia con CL (DCL). La EP y la DCL son consideradas por lo tanto espectros diferentes de un proceso común por lo que se denominan enfermedades por cuerpos de Lewy (ECL).^{17,18,19}

Las neuritas y los CL están constituidos por agregados de proteínas truncadas y mal plegadas de ubiquitina, las cuales son almacenadas en el citoplasma como subproductos no degradados de los procesos catabólicos proteicos.^{20,21,22} El principal componente de los CL y las neuritas aberrantes es la α -sinucleína, esta proteína es típicamente fosforilada, nitrada y oxidada, tiene una estructura cristalográfica y una solubilidad anormal por lo que fácilmente forma agregados y fibrillas insolubles, por esta razón, la EPI está catalogada como una α -sinucleinopatía.^{23,24,25,26,27,28,29,30,31}

Las mutaciones (A53T, A30P, E46K) en el gen de la α -sinucleína (SNCA; PARK1) son causa de EP de transmisión autosómica dominante^{32,33,34} la triplicación o duplicación del locus que codifica para α -sinucleína, también está asociada a EP.^{35,36,37,38} Estas observaciones sustentan el papel crucial de la de la α -sinucleína en la patogénesis de la EP familiar.

Estudios recientes han mostrado que la metilación del gen humano SNCA en el intrón 1 reduce la expresión del gen, y la inhibición de la metilación del ADN activa la expresión del SNCA. La metilación del intrón 1 del SNCA está reducida en la SN, putamen y corteza cerebral en la EP, sugiriendo activación del SNCA en la EPI.³⁹

La α -sinucleína también parece estar regulada post-transcripcionalmente por dos microARNs, mir-7 y mir 153, los cuales se enlazan a la región 3'-no traducida de α -sinucleína y regulan a la baja el ARNm y los niveles de proteínas. Los 2 micro RNAs reducen la expresión endógena de la α -sinucleína.^{40,41} La posibilidad de que las variaciones del miARN en el sitio de anclaje del factor de reclutamiento de fibroblastos confiera un mayor riesgo para padecer EP por sobreexpresión de α -sinucleína requiere ser validado.⁴²

Las mutaciones en otros genes también están involucrados en la EP familiar (EPF) y en algunos casos EP idiopática, estos incluyen el gen *parkin* (PARK2),⁴³ DJ1 (PARK7) proteína 7 codificadora para EP,⁴⁴ PINK1 (PARK6) que codifica para PTEN-inducida por quinasa 1 putativa,⁴⁵ LRRK2 (PARK8) codificadora para repeticiones ricas en leucina quinasa 2^{46,47} y HTRA2 (PARK13) codificadora para

HtrA serina peptidasa 2: HtrA2⁴⁸.) Otro gen involucrado en la EP familiar UCHL1 (PARK5) codificadora para ubiquitina carboxilo-terminal es terasa L 1.⁴⁹ Recientemente se ha reportado una fuerte asociación entre mutaciones de galactocerebrosidasa y EP⁵⁰. Un punto importante es que no todos los casos familiares con EP relacionados a mutaciones en los genes *parkin* y LRRK2 tienen con degeneración predominantemente de la SNpc⁵¹, por lo tanto los casos de EP relacionados a mutaciones en los genes *parkin* y LRRK2 sin CL deben ser considerados solo como Enfermedad por Cuerpos de Lewy (ECL). En tanto las mutaciones en PINK1 están asociadas a la presencia de CL similar a la observada en la EPI.⁵²

Sistema nervioso autónomo y disautonomía y en EPI

Estudios iniciales demostraron la presencia de CL en los ganglios parasimpáticos, ganglios simpáticos y sistema nervioso entérico en EP.^{53,54} Los CL se encuentran consistentemente en el hipotálamo, en núcleos simpáticos (núcleos intermediodorsal de la médula torácica, y ganglios simpáticos) y en el sistema parasimpático (núcleo dorsal del vago, núcleo parasimpático sacro y ganglios parasimpáticos periféricos) y plexo entérico, esto es las alteraciones histológica características de la enfermedad se observan en el SN periférico autónomo.^{55,56,57} Paradójicamente en médula el número de neuronas serotoninérgicas y catecolaminérgicas no es tan significativamente reducidas en la EP aunque las neuronas del rafe disminuyen en número con la progresión de la enfermedad.⁵⁸ Estudios neuropatológicos en individuos de edad avanzada, y neurológicamente sanos mostraron que los núcleos autonómicos de la médula espinal y el sistema nervioso periférico autónomo muestra algunos CL;^{59, 60, 61} de lo que se deduce que estas inclusiones pueden observarse como efecto del envejecimiento, sin embargo, la cantidad de inclusiones citoplasmáticas en tejido neurológico periférico en pacientes con EP es significativamente mayor a lo que eventualmente se encuentra en sujetos viejos.

En individuos con EP se han observado inclusiones inmunorreactivas de α -sinucleína en neuronas de los plexos de *Meissner's* y *Auerbach* y los axones de proyección correspondientes hacia la mucosa.⁶² A través de inmunohistoquímica sensible para detectar α -sinucleína fosforilada se demostró, que en pacientes con EPI, ésta tiene una distribución multiorgánica con depósitos de α -sinucleína aberrante. Las más altas densidades de estos depósitos se observan en médula espinal, ganglios simpáticos paravertebrales, nervio vago, tracto gastrointestinal y órganos endocrinos. Dentro del tracto gastrointestinal se localizan en el esófago inferior y las glándulas submandibulares y en el colon y el recto donde las cantidades fueron mayores.⁶³

El sistema cardiovascular se ve particularmente involucrado en la EPI, las alteraciones implican la presencia de cambios estructurales en el plexo cardiaco evidenciados en tinciones de tirosin hidroxilasa positiva (extrínseco) y negativa (intrínseco).⁶⁴ Los estudios funcionales han demostrado compromiso cardiaco

específico en EPI, en la gammagrafía cardiaca con (123I) metayodobencilguanidina (MIGB) se observa metabolismo.^{65,66,67,68} Es de llamar la atención que un metabolismo de MIGB reducido precede a pérdida neuronal en los ganglios simpáticos por lo que es una prueba que podría ser de gran valor para evaluar disfunción simpática cardiovascular.^{69,70,71}

Es interesante, que la acumulación de agregados de α -sinucleína se observa en la porción distal de los axones del sistema nervioso simpático cardiaco además de observarse neuritas en los ganglios simpáticos paravertebrales que suelen preceder al primer cambio lo que traduce degeneración centripeta de los nervios simpáticos cardiacos en estos pacientes.⁷²

La gammagrafía cardiaca puede evidenciar signos tempranos de la EPI⁷³ es interesante que la denervación simpática cardiaca precede a la pérdida nigroestriatal en individuos con la mutación E46K en el gen SNCA.⁷⁴

Estas observaciones apuntan a una asociación entre depósitos de α sinucleína y una alteración en la función del Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y por ende de los aparatos y sistemas por denervación autonómica siendo el sistema cardiovascular particularmente sensible, aunque cabe destacar que esto no implica una relación causal entre estos eventos.

De lo anterior se desprende que diversos aspectos de la disfunción autonómica son difíciles comprender y requieren mayor estudio para su cabal comprensión, los puntos a investigar tenemos:

- (I) Los síntomas autonómicos no están siempre presentes en EPI.
- (II) La patología por CL en ganglios periféricos y plexos autonómicos no están siempre asociados con los síntomas clínicos.
- (III) Poco se conoce acerca de la naturaleza y composición de los CL en el sistema nervioso autónomo periférico.
- (IV) No existen datos disponibles acerca de los cambios moleculares precedentes, o asociados con etapas tempranas o tardías de patología por CL en el sistema nervioso periférico autónomo.
- (V) Se sabe poco acerca de las otras alteraciones más que de la acumulación anormal de α -sinucleína que podría causar funciones autonómicas alteradas en ECL.

Pese a lo anterior, las manifestaciones sistémicas de la EPI son un hecho, la seborrea, la sialorrea, mareos y síncope son más frecuentes que en la población general, más aún los pacientes con este padecimiento no suelen fallecer por las alteraciones motoras sino por las complicaciones lo que hace más relevante conocer la dimensión real de ellas. Para países con limitación de recursos encontrar una prueba rápida, inocua y económica que traduzca la participación autonómica periférica en EPI sería una herramienta de gran valor para el manejo integral de estos enfermos.

Los cambios en el sistema nervioso autónomo están bien establecidos, y de hecho las manifestaciones asociadas a esta disfunción también es tan claramente definidas, sin embargo, la participación del plexo cardiaco en los pacientes con EPI, aunque estudiada se le ha dado una trascendencia limitada ante la vorágine de las alteraciones que le producen gran limitación funcional a los enfermos.

Sin embargo, es bien conocido que la expectativa de vida de los estos pacientes se reduce en comparación con la población general, y si bien esta reducción puede ser explicada por procesos propios de la limitación funcional motora, también es posible que una disfunción cardiovascular, al menos, coadyuve en la muerte anticipada de estos pacientes.

Es bien conocido que los pacientes con EP representan un problema de salud pública entre las personas mayores de 65 años donde la prevalencia de la enfermedad tiene un incremento sustancial, este padecimiento representa la segunda causa de padecimientos neurodegenerativos, solo atrás de la Enfermedad de Alzheimer. Nuestro país está en transición epidemiológica dado que la expectativa de vida se ha incrementado de manera importante las últimas décadas. Y se prevé que para 2030 los adultos mayores rebasen el 30% de la población general lo que representa un incremento significativo de las enfermedades asociadas a la vejez. Esto también significa que los gastos en salud se incrementan paralelamente.

Por otro lado estos pacientes tienen una menor posibilidad de sobrevivencia en relación a sus pares sin EP, y la calidad de vida también es pero tanto por las fallas motoras como por los medicamentos que para este padecimiento son necesarios y por la cantidad de manifestaciones no motoras vinculadas con defunción autónoma consecuencia de la enfermedad y/o medicamentos entre ellas cardiovasculares.

Los cambios electrocardiográficos aunque inespecíficos son de gran trascendencia para evaluar indirectamente el involucro del SNA en los pacientes con EPI y su repercusión en el músculo cardiaco; los cambios esperables son bradicardia, alargamiento de intervalo P-Q, FA, taquicardia supraventricular e hipotensión ortostática.

Sí estas anomalías se detectan oportunamente a través de medidas sencillas y económicas como tomar la TA en varias posiciones y un estudio convencional de EKG podrán hacerse las modificaciones pertinentes en su tratamiento y con ello mejorar las condiciones generales de nuestro enfermo.

EL objetivo de este estudio es conocer si los pacientes con EPI y sin disfunción autónoma cardiovascular clínica presentan cambios en el electrocardiograma en reposo que traduzcan al teraciones eléctricas subclínicas potencialmente graves y/o prevenibles.

Material y Métodos

Se realizó una investigación transversal, observacional y descriptiva y comparativa. Se incluyeron pacientes con Enfermedad de Parkinson diagnosticados en base a los criterios del banco de cerebros del Reino Unido, de ambos sexos, sin historia de Hipertensión arterial sistémica de historia de Diabetes mellitus o historia de cualquier enfermedad cardíaca previa al diagnóstico de EPI de cualquier edad y que acepten participar en el estudio formaron un consentimiento informado bajo información. Fueron excluidos pacientes con Síndromes de Parkinson-Plus & Atrofia de Sistemas Múltiples, con enfermedad neurológica difusa conocida transmitida mendeliana, Parkinsonismo secundario y Enfermedades neurológicas progresivas de cualquier naturaleza y se eliminaron aquellos pacientes en quienes el EKG no sea evaluable por cualquier causa. En el grupo control se incluyeron individuos clínicamente sanos pareados en edad y sexo al grupo de estudio. A todos los sujetos de estudio se les realizó una evaluación clínica y neurológica completa y EKG convencional en condiciones de reposo.

La evaluación neurológica la realizó por el neurólogo responsable del estudio. En condiciones basales se tomó EKG con equipo electrocardiograma marca Bionet. Co., Ltd, Modelo EKG2000, con número de serie EL0706235. El EKG fue evaluado por un experto cardiólogo.

Se realizó análisis descriptivo para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas, la prueba se elegirá de acuerdo a la distribución de la misma (el tipo de distribución se analizará a través de la prueba de Kolmogórov-Smirnov); en aquellas que se observe una distribución normal o "gaussiana", se determinaron medidas de tendencia central y dispersión, media y desviación estándar (DE). En caso de distribución no "gaussiana" se determinó la mediana, valor mínimo y valor máximo. Para la comparación entre grupos se utilizó prueba T Student (para distribuciones normales) y en las distribuciones "no normales" con la Suma de rangos de Wilcoxon. Variables numéricas, fueron comparadas con prueba de T Student se aceptó como diferencia de significancia estadística a valor de $p \leq 0.05$

A todos los sujetos del estudio se les explicaron los motivos del estudio, quienes decidieron aceptar participar en el estudio firmaron una carta de consentimiento bajo información siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki y del Reporte Belmont que determina los principios Éticos para la investigación en seres humanos. Esta investigación representó riesgo mínimo ya que la única acción es la toma de un EKG convencional. Si el estudio mostrará anomalías relacionadas o no con la búsqueda de los investigadores los pacientes obtendrán el tratamiento adecuado

Resultados

Se incluyeron 19 sujetos en esta investigación 10 de ellos con EPI y 9 controles. Del grupo con EPI 6 pacientes fueron hombres y 4 mujeres y del grupo control 5 y 4 respectivamente ($p < 0.84$). La edad media del 59.3 ± 13.2 y del grupo control 60.2 ± 15.9 grupo de estudio ($p < 0.87$). Todos los sujetos de estudio fueron diestros y en ninguno se documentó antecedentes de EPI en primer grado. En el grupo de estudio, un paciente tenía antecedente de tabaquismo contra 5 del grupo control ($p > 0.05$) RM 0.89 (IC 95% 0.008-1.02); cuatro en cada grupo tenían el antecedente de ingesta de café ($p < 0.6$) y sólo un sujeto del grupo control tenía el antecedente de contacto con herbicidas ($p < 0.47$). En el grupo de estudios 4 pacientes tenían estudios primarios, 1 secundaria, 3 nivel técnico o preparatoria y 2 estudios profesionales, en el grupo control 2, 2, 2 y 3 respectivamente ($p < 0.71$).

En el **cuadro 1** de muestran las características de la EPI del grupo estudiado; en lo relativo a la clasificación de la Enfermedad de acuerdo a *Höen & Yarh* tres pacientes estuvieron en estadio 3, cinco en estadio 3 y dos en estadio 4. Cuatro pacientes presentaban disquinesias relacionadas a levodopa, y en tres había fluctuaciones motoras, dos cursaban con depresión mayor y dos pacientes con ansiedad patológica uno de ellos había tenido un brote psicótico.

	Media	Desviación estándar
Edad de inicio de la EPI	48.80	16.349
Edad del diagnóstico de la EPI	52.30	16.439
Tiempo evolucion. EP/meses	138.40	121.252
Dosis levodopa/mg/día	432.500	273.8740
UPDRS "off" derecho	25.000	4.1366
UPDRS "off" izquierdo	25.400	5.8157
UPDRS "on" Derecho	27.000	4.7610
UPDRS "on" izquierdo	25.50	6.023

Cuadro 1 de muestran las características de la EPI

En el **cuadro 2** se aprecian los datos de la Tensión arterial sistólica y diastólica así como la FC (media e n casos de arritmia) de los grupos estudiados. Como se puede observar no existe ninguna diferencia en estas variables biológicas.

		N	Media	Desviación Estándar	p
Tensión arterial sistólica	EPI	10	117.00	17.670	0.23
	Controles	9	125.56	11.304	
Tensión arterial diastólica	EPI	10	76.00	11.738	0.15
	Controles	9	82.22	4.410	
Frecuencia cardiaca	EPI	10	72.70	12.437	0.97
	Controles	9	72.89	8.767	

Cuadro 2 Tensión arterial sistólica, diastólica y FC en ambos grupos

En el **cuadro 3** se muestran los diferentes datos de cada una de las variables estudiadas en el EKG divididas por grupo de estudio. Sólo en el voltaje QRS se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$).

Enfermedad de Parkinson/Controles		N	Media	Desviación tip.	Error tip. de la media
Frecuencia cardiaca	EPI	10	72.70	12.437	3.933
	Controles	9	72.89	8.767	2.922
Intervalo P-R m/seg.	EPI	10	.1160	.10906	.03449
	Controles	9	.1422	.06360	.02120
Voltaje onda P/mV	EPI	10	.80	.919	.291
	Controles	9	1.00	.500	.167
Onda P	EPI	10	1.4000	.51640	.16330
	Controles	9	1.1111	.33333	.11111
QRS/ms	EPI	10	.08200	.014757	.004667
	Controles	9	.09778	.021082	.007027
Voltaje QRS/mV	EPI	10	10.9000	5.66569	1.79165
	Controles	9	16.8889	6.69784	2.23261
Intervalo Q-T	EPI	10	.31200	.045412	.014360
	Controles	9	.34444	.034319	.011440
Eje cardiaco	EPI	10	30.00	69.282	21.909
	Controles	9	21.11	68.455	22.818

Cuadro 3 se muestran los datos de las variables estudiadas en el EKG divididas por grupo de estudio

En el grupo estudiado se encontraron 3/10 EKG con datos de isquémica y 3/9 en el grupo control ($p < 0.87$). En el **cuadro 4** se observan las alteraciones EKG isquémicas por cada grupo de estudio sin diferencia entre ambos ($p < 0.38$)

Tipo de lesión	Enfermedad de Parkinson	Controles	Total
INFARTO CARA INFERIOR	3	1	4
ISQUEMIA SUBEPICARDICA DE CARA LATERAL	0	1	1
ISQUEMIA SUPEPICARDICA DE CARA INFERIOR Y ANTERIOR	0	1	1
NORMAL	7	6	13
Total	10	9	19

Cuadro 4 alteraciones EKG isquémicas por cada grupo

En dos pacientes del grupo con EPI tuvieron bradicardia sinusal contra 0 de los controles ($p < 0.15$). Observamos FA en 4/10 pacientes del grupo de estudio

contra 1/9 del control ($p < 0.30$) sin diferencia estadística pero si con diferencia clínica ya que triplico la frecuencia en el grupo con EPI.

4/10 pacientes del grupo con EPI tuvieron Bloqueos A-V (3 pacientes de 1er grado y uno de 2do grado) contra 0/9 del grupo control ($p < 0.03$)

En términos globales 9/10 EKG de pacientes con EPI tuvieron anomalías del EKG Vs 4/9 del grupo control ($p < 0.03$). De estas anomalías las alteraciones isquémicas y los Bloqueos A-V son los de mayor significancia clínica.

Discusión

La disfunción autonómica que involucra tanto el sistema simpático como parasimpático ha sido de mostrada en la Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPI).^{75,76,77} Los síntomas de disautonomía son variables e incluyen disfunción termorreguladora, hipersudoración, anomalías urogenitales, gastrointestinales, respiratorias, pupilares y alteraciones del sueño así como trastornos cardiovasculares tales como decremento de la variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, hipotensión ortostática y arritmias.^{78,79,80,75,76,77}

La disfunción autonómica cardíaca en la EPI ha sido ratificada en diversas investigaciones donde se ha utilizado rastreo con tomografía por emisión de positrones con metaiodobenziguánidina (MIBI) y Flourodopamina.^{81,82,83,84} *Deguchi K. et al*⁸⁵ observaron prolongación del intervalo QT e incremento de la dispersión QT en pacientes con EPI comparados con controles sanos, estos investigadores lo atribuyeron a degeneración de neuronas simpáticas y parasimpáticas cardioselectivas.

*Ishizaki F. et al*⁸⁶ reportaron muerte súbita en pacientes con EP; *Okada Y et al*,⁸⁷ encontraron que la enfermedad cardíaca y la arritmia auricular fueron complicaciones frecuentes en EPI y ésta estuvieron asociadas con el acumulo de cuerpos de Lewy en el nodo sino-atrial evidenciados a través de examen patológico de pacientes con EPI.

Dilaveris PF et al.^{88,89,90} en diversas publicaciones han sustentado que la duración de la onda P y su dispersión (DOP) son marcadores ECG que reflejan una conducción discontinua y sin homogeneidad de los impulsos sinusales; *Cheema AN et al*⁹¹ reportaron que la duración de la onda P y la DOP son influenciadas por el tono autonómico, lo cual induce cambios en la velocidad de propagación de impulsos; estos hallazgos han permitido hipotetizar que la alteración del control autonómico y compromiso del ganglio nodal sino-atrial puede mantener alterada la duración de la onda P o la DOP en pacientes con EPI.

Estas anomalías en onda P -duración y dispersión- se detectaron en enfermos con EPI en 2006 *Kocer et al*⁹² quienes midieron la duración y su dispersión en 23 pacientes con EPI y 23 controles pareados por edad y sexo. Se obtuvo un ECG de 12 derivaciones se encontró que la duración máxima de la onda P era más mayor en pacientes con EPI que en los sujetos control (117 ± 12 vs 105 ± 9 ms $p= 0.001$) en tanto que la duración mínima de la onda P fue similar entre el grupo de estudio y el de control (64 ± 11 vs 6 ± 11 ms $p=0.7$); la DOP mostró ser mayor en el grupo de estudio que en los controles (53 ± 11 vs 43 ± 10 ms $p= 0.0001$).

Las modificaciones encontradas en la onda P no difirió entre pacientes con EPI y tratamiento antiparkinsonico de los que no (119 ± 13 Vs 116 ± 13 ms $P= 0.4$ y 55 ± 11 vs. 52 ± 11 ms $p=0.5$ respectivamente). Por otra parte cuando los pacientes con EPI ingerían agentes antiparkinsonicos fueron excluidos del estudio, los pacientes con EPI aun tuvieron una duración de la onda P mayor y DOP

comparado a los controles (119 ± 11 vs. 105 ± 9 ms $p=0.004$, 52 ± 10 vs. 43 ± 10 ms $p=0.009$, respectivamente). En conclusión se encontró que la duración de la onda P y la DOP fueron mayores en pacientes con EPI comparados con los sujetos control.

Fue muy significativo que en nuestros enfermos no encontramos diferencia de la onda P en relación a los estigmas como consistentemente lo encontraron los investigadores referidos, esto puede ser porque estamos viendo pacientes en estadios más avanzados de la enfermedad donde los trastornos del ritmo cardiaco son más prominentes o simplemente porque nuestra población se comporta diferente, sin embargo, el número limitado de pacientes hace necesario la realización de otras investigaciones para de ratificar o rectificar este hallazgo.

Cada vez hay más pruebas de que la enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno generalizado⁹³ y aunque todavía hay mucho que aprender sobre el patrón de la enfermedad su origen y evolución, es muy claro que muchos de los signos y síntomas asociados con el trastorno puede preceder a los síntomas motores típicos de la EP, a veces por muchos años. En efecto, el trabajo de *Braak et al*⁹⁴ sugiere que la participación de la sustancia negra dopaminérgica, que es asiento anatómico-patológico de las manifestaciones motoras de la enfermedad, se traduce clínicamente en un momento en que el trastorno está avanzado y la pérdida neuronal ha incluido más del 60%, una observación que puede explicar la falta de éxito en la identificación de agentes modificadores de la enfermedad. Por estas razones, hay un creciente interés en la identificación de signos y síntomas prodrómicos mejor dicho tempranos de EPI para identificar la enfermedad en sus etapas más precoces, mucho antes de que los síntomas motores sean evidentes.

Un estudio reciente realizado en 2010⁹⁵ donde se evaluaron pacientes con trastornos del sueño MOR (-Movimientos oculares rápidos- que frecuentemente desarrollan α sinucleopatías) la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) comparados con controles pareados por edad, a través de la medición del intervalo R-R en diversos momentos. Encontraron que esta variable se tuvo disminuida consistentemente en el grupo de estudio por lo que se concluyó que era un dato temprano de Disfunción Autonómica Cardíaca (DAC).

La DAC, definida como el resultado de las interacciones entre el Sistema Nervioso autónomo -SNA- (con su equilibrio simpático-vagal) y el sistema cardiovascular, es una manifestación temprana en la EPI que precede a los signos motores,⁹⁶ se le atribuye a un fenómeno de denervación autonómica cardíaca que produce reducción de la VFC, que por otro lado es consistentemente encontrado en pacientes con EPI.⁹⁷

La VFC puede ser fácilmente detectada utilizando un electrocardiograma estándar y por tanto representa un método accesible y seguro para la medición de la denervación autonómica cardíaca, que eventualmente podrían integrarse a los estudios de rutina en sujetos de más de 55 años,⁹⁸ ya que las alternativas actuales

como la gammagrafía cardíaca con ¹²³I-MIBG (metayodobencilguanidina) y la tomografía por emisión de positrones con fluorodopa son poco accesibles.

Fue muy trascendente que en este trabajo se encontraron alteraciones eléctricas cardíacas que traducen cardiopatía isquémica en 30% de ambos grupos, lo cual concuerda con el grupo etario estudiado ya que se trató de individuos de alrededor de 60 años y mayoritariamente varones donde la enfermedad cardíaca es altamente prevalente en el mundo occidental y en nuestra población.⁹⁹

En este estudio al rededor del 30% del grupo de estudio presentaron tanto bradicardia sinusal y FA y, aunque no hubo diferencia estadística sí la es clínica, ya que se replicó la frecuencia en relación al grupo de controles, ambas anomalías tienen mayor efecto de letéreo que la VFC y responde a mayor daño miocárdico; hay que hacer la consideración el número reducido de pacientes lo cual obliga a estudios subsecuentes.

Los bloqueos de primer y segundo grado se presentaron mayormente en el grupo de estudio y fueron las anomalías de mayor trascendencia encontradas en este estudio por su significancia estadística ($p < 0.03$) y por su impacto clínico, este hallazgo se vincula con la bradicardia sinusal antes descrita y obviamente traduce un efecto en el sistema eléctrico intrínseco del corazón;¹⁰⁰ el cual podría ser causado por de nervación cardíaca autonómica que ha sido consistentemente documentada en pacientes con EPI.¹⁰¹

Existe poca información en la literatura sobre los registros electrocardiográficos y enfermedad de Parkinson debido al adivenimiento de otras técnicas de imagen funcional (tomografía por emisión de positrones y la gammagrafía cardíaca) que son altamente sensibles y específicas,¹⁰² sin embargo, son costosos, poco accesibles y prácticos a diferencia de un “simple” electrocardiograma que puede ser operado por personal con el entrenamiento básico, suele estar disponible aún en unidades médicas de primer y segundo nivel, su costo bajo, su alta sensibilidad para la detección de anomalías en el ritmo y frecuencia cardíaca y la falta de preparaciones especiales para el registro del estudio a diferencia de los estudios de imagen lo postulan como una alternativa para tal propósito.¹⁰³

Si bien este trabajo tiene la limitación de una muestra pequeña, se pudieron advertir cambios trascendentes el ECG en los pacientes con EPI cuyo significado y trascendencia están por definirse.

Conclusiones.

1. La FA y la Cardiopatía isquémica tuvieron alta frecuencia en este estudio sin diferencias entre ambos grupos.
2. Los trastornos de conducción fueron significativamente más frecuentes en el grupo de estudio
3. Son necesarios más estudios para evaluar la utilidad del EKG como indicador de disautonomía en EPI

Bibliografia

- 1 Parkinson J. An Essay on the Shaking palsy. London: Serwood, Neely and Jones. 1817
- 2 Kempster PA., Hurwitz B., Lees AJ. Peter A. Kempster. Essay on the Shaking Palsy A new look at James Parkinson's; *Neurology* 2007;69:482.
- 3 Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
- 4 Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. 1992. *Neurolog* 2001;57(10 Suppl 3):S34-S38.
- 5 Jill L. Ostrem, Nicholas B. Galifianakis. Overview of common movement disorders. *Continuum Lifelong Learning Neurology* 2010;16:13-19
- 6 Ferrer I sidro. Neuropathology and Neurochemistry of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease Review Article. *Parkinson's Disease Journal*, 2011:1:13
- 7 Bower J H, Maraganore D M, McDonnell SDK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990. *Neurology* 1999;52:1214–20.
- 8 de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 1995;45:2143–46.
- 9 Andrew J Lees, John Hardy, Tamas Revesz. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;373:2055-66
- 10 L. S. Forno, "Neuropathology of Parkinson's disease", *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 1996;55:259–272, 1996.
- 11 K. Jellinger and Y. Mizuno, "Parkinson Disease", in *Neurodegeneration: The molecular Pathology of dementia and movement disorders*, D. Dickson, Ed, ISN Neuropathol press, Switzerland, 2003. ., pp. 159-187
- 12 Braak H., Sandmann-Keil D, Gai D, Braak E "Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by α -synuclein immunocytochemistry", *Neuroscience Letters* 1999;265:67–69
- 13 Dickson DW, " α -Synuclein and the Lewy body disorders", *Current Opinion in Neurology* 2001;14:423–432.
- 14 Goedert M, " Parkinson's disease and other α -synucleinopathies", *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2001;39:312
- 15 Braak H , Del Tredici K " Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered", *Experimental Neurology* 2008;212:226–229
- 16 Dickson DW, Braak H, Duda J.E. et al., "Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria", *The Lancet Neurology* 2009;8:1150–1157.
- 17 Ince G , McKeith IG, Dickson D , " Dementia with Lewy bodies". *Neurodegeneration*, EdISN Neuropath Press, Basel, Switzerland, 2003, pp. 188–199,
- 18 McKeith I, "Clinical aspects of dementia with Lewy bodies", in *Handbook of Clinical Neurology*, D. C. Duyckaerts and I. Litvan, Eds., vol. 89, Elsevier, New York, NY, USA, 3rd edition, 2008. pp. 306–311,
- 19 Lowe J. "Neuropathology of dementia with Lewy bodies", in *Handbook of Clinical Neurology*, D. C. Duyckaerts and I. Litvan, Eds., vol. 89, , Elsevier, New York, NY, USA, 3rd edition, 2008. pp. 321–330
- 20 Shults CW", "Lewy bodies", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006;103:1661–1668.
- 21 Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H ., " The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of α -synuclein aggregates", *Neuropathology* 2007;27: 494–506.
- 22 Leverenz JB, Umar O , Wang Q. " Proteomic identification of novel proteins in cortical Lewy bodies", *Brain Pathology* 2007;17: 139–145,
- 23 Spillantini MG , Schmidt ML. Lee, V. M. Y. Trojanowski, J. Q. Jakes R , Goedert M. " α -synuclein in Lewy bodies", *Nature* 1997;388:839–840,
- 24 Wakabayashi K, Matsumoto K, Takayama K, Yoshimoto M, Takahashi H, "NACP, a presynaptic protein, immunoreactivity in Lewy bodies in Parkinson's disease", *Neuroscience Letters* 1997; 249:80–182.

-
- 25 M. Baba, S. Nakajo, P. H. Tu et al., "Aggregation of α -synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies", *American Journal of Pathology*, vol. 152, no. 4, pp. 879–884, 1998.
 - 26 Hashimoto M, Masliah E. "Alpha-synuclein in Lewy body disease and Alzheimer's disease", *Brain Pathology* 1999;9:707–720,.
 - 27 Duda E, Giasson BI, Chen Q. "Widespread nitration of pathological inclusions in neurodegenerative synucleinopathies", *American Journal of Pathology* 2000;157:1439–1445,
 - 28 Giasson BI, Duda JE, Murray IVJ, "Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective α -synuclein nitration in synucleinopathy lesions", *Science* 2000;290: 5493: 985–989,
 - 29 Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N et al., " α -synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions", *Nature Cell Biology* 2002;4:160–164.
 - 30 Iwatsubo T, "Aggregation of α -synuclein in the pathogenesis of Parkinson's disease", *Journal of Neurology*, 2003; supplement 3:11–14.
 - 31 Anderson JP, Walker DE, J. M. Goldstein et al. "Phosphorylation of Ser-129 is the dominant pathological modification of α -synuclein in familial and sporadic Lewy body disease", *Journal of Biological Chemistry* 2008;281: 29739–29752.
 - 32 Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E. "Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease", *Science* 1997;276: 2045–2047.
 - 33 Krüger R, Kuhn W, Müller T. et al., "Ala30 Pro mutation in the gene encoding α -synuclein in Parkinson's disease", *Nature Genetics* 1998;18: 106–108.
 - 34 Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC. et al., "The new mutation, E46K, of α -synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia", *Annals of Neurology* 2004;55: 164–173,
 - 35 Singleton AB, Farrer M, Johnson J et al., " α -synuclein locus triplication causes Parkinson's disease", *Science*, 2003;302:841,.
 - 36 Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C et al., " α -synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease", *The Lancet* 2004;364:1167–1169.
 - 37 Ibáñez P, Bonnet AM, D'ebarges B et al., "Causal relation between α -synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease" *TheLancet* 2004;364:1169–1171.
 - 38 Nishioka K, Hayashi, S, Farrer MJet al., "Clinical heterogeneity of α -synuclein gene duplication in Parkinson's disease", *Annals of Neurology* 2006; 59: 298–309.
 - 39 Jowaed A, Schmitt I, Kaut O, Wüllner U, "Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains", *Journal of Neuroscience* 2012;30:6355–6359,
 - 40 Doxakis E. "Post-transcriptional regulation of α -synuclein expression by miR-7 and miR-153", *Journal of Biological Chemistry* 2010;285:12726–12734.
 - 41 Junn E, Lee KW, Byeong SJ, Chan TW, Im JY, Mouradian MM, "Repression of α -synuclein expression and toxicity by microRNA-7", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009;106: 13052–13057.
 - 42 Wang G, van der Walt JM, Mayhew Get al., "Variation in the miRNA-433 binding site of FGF20 confers risk for Parkinson disease by overexpression of α -synuclein", *American Journal of Human Genetics* 2008;82: 283–289
 - 43 Kitada T, Asakawa S, Hattori N et al., "Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism", *Nature* 1998;392: 605–608.
 - 44 Bonifati V, Rizzu P, Van Baren MJ et al., "Mutations in theDJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset Parkinsonism", *Science* 2003;299:256–259,.
 - 45 E. M. Valente, P. M. Abo-Sleiman, V. Caputo et al., "Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1", *Science*, vol. 304, no. 5674, pp. 1158–1160, 2004.
 - 46 Zimprich, S. Biskup, P. Leitner et al., "Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology", *Neuron* 2004;44: 601–607.
 - 47 Paisán-Ruiz C, Jain S, Evans EW et al., "Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease", *Neuron* 2004; 44: 595–600,
 - 48 Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, et al., "Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease", *Human Molecular Genetics* 2005;14: 2099–2111.
 - 49 Leroy E, Boye R, Auburger G, et al., "The ubiquitin pathway in Parkinson's disease", *Nature* 1998;395, .451–452,

-
- 50 Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO et al., "Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease", *New England Journal of Medicine* 2009;361: 1651–1661.
 51. Santpere, I. Ferrer, "LRRK2 and neurodegeneration". *Acta Neuropathologica* 2009; 117:227–246.
 - 52 Samaranch L, Lorenzo-Betancor O, Arbelo JM et al., "PINK1-linked parkinsonism is associated with Lewy body pathology", *Brain* 2010;133:1128–1142.
 - 53 Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, Ikuta F, "Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system", *Acta Neuropathologica* 1990;581–583..
 - 54 Takeda S, Yamazaki K, Miyakawa T, Arai H, "Parkinson's disease with involvement of the parasympathetic ganglia", *Acta Neuropathologica*, 1993;86:397–398,
 - 55 Wakabayashi K, Takahashi H, "Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease", *European Neurology* 1999;38:2–7.
 - 56 Micieli, P. Tosi, S. Marcheselli, and A. Cavallini, "Autonomic dysfunction in Parkinson's disease", *Neurological Sciences* 2003;24S:S32–S34, 2003.
 - 57 Hague K, Lento P, Morgello S, Caro S, Kaufmann H, "The distribution of Lewy bodies in pure autonomic failure: a autopsy findings and review of the literature", *Acta Neuropathologica* 1997;94:92–196.
 - 58 Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Boeve BF, Sandroni P, Parisi JE", "Involvement of medullary regions controlling sympathetic output in Lewy body disease", *Brain* 2005;28: 338–344, 2005.
 - 59 Minguez-Castellanos A, Chamorro CE, Escamilla-Sevilla F et al., "Do α -synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders? A cohort study", *Neurology*, 2007;68:2012–2018, 2007.
 - 60 Probst A, Bloch A, Tolnay M. "New insights into the pathology of Parkinson's disease: does the peripheral autonomic system become central?" *European Journal of Neurology* 2008;15Supplement : 1–4,
 - 61 Oinas M, Paetau A, Myllykangas L., Notkola IL, Kalimo H, Polvikoski T "α-Synuclein pathology in the spinal cord autonomic nuclei associates with α-synuclein pathology in the brain: a population-based Vantaa 85+ study", *Acta Neuropathologica* 2010;119: 715–722,
 - 62 Wakabayashi K, Takahashi K, Takeda S, Ohama E, Ikuta F, "Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses", *Acta Neuropathologica*, 1988;76:217–221..
 63. Beach G, Adler CH., Sue Li et al., "Arizona Parkinson's Disease Consortium. Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders", *Acta Neuropathologica* 2010;119: 689–702.
 - 64 Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M et al., "Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases", *Neurology* 1999;52:1269–1271.
 - 65 Mitsui, Saito Y, Momose T, et al., "Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease", *Journal of the Neurological Sciences* 2005;243: 101–104, 2006.
 - 66 Kashiwara K, Ohno M, Kawada S, Okumura T, "Reduced cardiac uptake and enhanced washout of 123I-MIBG in pure autonomic failure occurs conjointly with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies", *Journal of Nuclear Medicine* 2006;47: 1099–1101.
 - 67 Oka H, Morita M, Onouchi K, Yoshioka M, Mochio S, Inoue K "Cardiovascular autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease", *Journal of the Neurological Sciences* 2007;254:1-2.
 - 68 Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, et al., "Diagnostic accuracy of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson disease", *European Journal of Neurology*, 2009;16:174–182.
 - 69 Orimo S, Amino T, Itoh Y, et al., "Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease", *Acta Neuropathologica*, 2005;109:583–588.
 - 70 Orimo S, Takahashi A, Uchihara A, et al., "Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease", *Brain Pathology* 2007;17: 24–30.

-
- 71 Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al., "Axonal α -synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease", *Brain* 2008;131:642–650.
 - 72 Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al., "Axonal α -synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease", *Brain* 2008;131:642–650.
 - 73 Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, et al., "Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for α -synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT," *Brain* 2005;28:126–137.
 - 74 Tijero B, Gomez-Esteban JC, Llorens V, et al., "Cardiac sympathetic denervation precedes nigrostriatal loss in the E46K mutation of the α -synuclein gene (SNCA)", *Clinical Autonomic Research*, 2010;20:267–269.
 - 75 Rajput A H., Rozdilzky B.; Dysautonomia in Parkinsonism: a clinicopathological study. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39; 1092-100.
 - 76 Siddiqui MF, Rasy S, Lynn MI, Auchus AP, Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's Disease: a comprehensive symptom survey. *Park Rel Disord* 2002;8:277-84.
 - 77 Singer C., Weiner, Sanchez-Ramos JR. Autonomic dysfunction in men with Parkinson's Disease. *Eur Neurol* 1992; 32:134-40.
 - 78 Chaudhuri KR. Autonomic dysfunction in movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2001;14:505-11.
 - 79 Ludin SM, Steiger UH, Ludin HP. Autonomic Disturbances and cardiovascular reflexes in Idiopathic Parkinson's Disease. *J. Neurol* 1987;235:10-5.
 - 80 Magalhães M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP, Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. A retrospective comparison. *Acta Neurol Scand* 1995;91:98-102.
 - 81 Braune S, Reinhart M, Bathmann J, Krause T, Lehman M, Lucking CH. Impaired cardiac uptake of (¹²³I) metaiodobenzylguanidine in Parkinson's disease with autonomic failure. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:307-14.
 - 82 Golstein DS, Kopin U, Cardiac sympathetic innervation and function in patients with sympathetic neurocirculatory failure and parkinsonism. *Neurology* 199;52 (suppl 2): A541.
 - 83 Druschky A, Hilz MJ, Plasch G, Radespiel-Troger M, Druschky K, Kuwert T, et al. Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of T-123-SPECT. *J Neurol Sci* 2000;175:3-12.
 - 84 Oka H, Yoshiola M, Morita M, Mochio S, Inoue K. Cardiac sympathetic dysfunction in Parkinson's disease- relationship between results of ¹²³I- MIBI scintigraphy and autonomic nervous function evaluated by the Valsalva Maneuver. *Rinsho Shinkeigaku* 2003;43:465-9.
 - 85 Deguchi K, Sasaki T, Terasukaguchi M, Kamoda M, Toge T, Toge T, Takuchi H, et al. Abnormalities of rate-corrected QT intervals in Parkinson's disease-a comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol sci* 2002; 199:31-7
 - 86 Ishizaki F, Harada T, Yosinaga H, Nakayama T, Yamamura Y, Nakamura S. Prolonged QTc intervals in Parkinson's disease relation to sudden death and autonomic dysfunction. *No To Shinkei* 1996;48:443-8.
 - 87 Okada Y, Ito Y, Aida J, Yasuhara M, Ohkawa S., Hirokawa K. Lewy bodies in the sinoatrial nodal ganglion: clinicopathological studies. *Pathol Int.* 2004;54:682-7.
 - 88 Dilaveris PF. Gialafos JF. P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001;6:159-65.
 - 89 Dilaveris PF. Gialafos FJ, Sideris S, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135:733-8.
 - 90 Dilaveris PF. Gialafos FJ, Sideris S, Andrikopoulos GK, Ritcher DJ, Papanikolaou V, Poralis K, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:352-8.
 - 91 Cheema AN, Ahmed MW, Kadish AH, Goldberger JJ. Effects of autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P wave duration. *J Am Coll Cardiol* 1990;26:497-502.
 - 92 Kocer A, Karakaya O, Barutcu I, Batukan Esen O, Kargin R, Mayda Domac F. Assessment of P wave duration and dispersion in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Jun;30(4):718-23. Epub 2006 Apr 4.

-
- 93 Lim S Y, Fox S H, Lang A E. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66:167–172.
 - 94 Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–211.
 - 95 Valappil RA, Black JE, Broderick MJ, Carrillo O, Frenette E, Sullivan SS, Goldman SM, Tanner CM, Langston JW. Exploring the electrocardiogram as a potential tool to screen for premotor Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010 Oct 30;25(14):2296-303. doi: 10.1002/mds.23348.
 - 96 Barbic F, Perego F, Canesi M, Gianni M, Biagiotti S, Costantino G, Pezzoli G, Porta A, Malliani A, Furlan R. Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension*. 2007 Jan;49(1):120-6. Epub 2006 Nov 13.
 - 97 Kallio M, Haapaniemi T, Turkka J, et al. Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2000;7:667–672.
 - 98 Malik M, Bigger J, Camm A, et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354–381.
 - 99 VELAZQUEZ MONROY, Óscar et al. Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México. 2005. *Arch. Cardiol. Méx.* [online]. 2007, vol.77, n.1, pp. 31-39. ISSN 1405-9940.
 - 100 Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tomita I, Satoh H, Takashima H, Satoh A, Seto M, Tsujihata M, Takahashi H. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology*. 1999 Apr 12;52(6):1269-71.
 - 101 Amino T, Orito S, Itoh Y, Takahashi A, Uchihara T, Mizusawa H. Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. *Brain Pathol*. 2005 Jan;15(1):29-34.
 - 102 Suzuki M, Kurita A, Hashimoto M, Fukumitsu N, Abo M, Ito Y, Urashima M, Inoue K. Impaired myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in Lewy body disease: comparison between dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006 Jan 15;240(1-2):15-9. Epub 2005 Sep 29.
 - 103 Ferini-Strambi L, Olanitan A, Zucconi M, Smerini S. Cardiac autonomic activity during wakefulness and sleep in REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 1996 Jun;19(5):367-9.