

Consenso de la Asociación Colombiana de Neurología sobre enfermedad de Parkinson

Disfunción autonómica en la enfermedad de Parkinson: enfoque práctico

Autonomic dysfunction in Parkinson’s disease: A practical approach

Mauricio Rueda-Acevedo (1), Francy Castro Fuquen (2)

RESUMEN

Los síntomas por disfunción autonómica son comunes en la enfermedad de Parkinson y están presentes en todas las fases de la enfermedad. Cubren una amplia variedad de síntomas, como manifestaciones gastrointestinales, urinarias, disfunción eréctil e hipotensión ortostática, entre otros, lo que genera discapacidad y deterioro en la calidad de vida. Afortunadamente, con intervenciones no farmacológicas y farmacológicas estos síntomas pueden mejorar sustancialmente, por lo que su evaluación resulta vital para el bienestar del paciente.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Parkinson; disautonomía primaria; Hipotensión ortostática (DeCS).

SUMMARY

Symptoms due to autonomic dysfunction are common in Parkinson’s Disease, being present in all phases of the disease. It covers a wide variety of symptoms including gastrointestinal, urinary, erectile dysfunction, and orthostatic hypotension among others, generating disability and deterioration in quality of life. Fortunately, with non-pharmacological and pharmacological interventions, these symptoms can improve substantially, making the evaluation of these symptoms vital for the patient’s well-being.

KEYWORDS: Parkinson’s disease; Primary dysautonomia; Orthostatic Hypotension (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Los trastornos secundarios a la disfunción del sistema nervioso autónomo son frecuentes en la enfermedad de Parkinson (EP), con una prevalencia variable entre 14 y 80 % de las personas con este diagnóstico, y afectan en forma importante la funcionalidad, la autonomía personal y calidad de vida (1). Hasta un 21 % de los pacientes con EP presentan como primera manifestación un síntoma no motor, entre los que se incluyen los síntomas autonómicos (2). A pesar de que históricamente los síntomas y signos motores han sido el eje de la evaluación clínica y la expresión más conocida de la EP, síntomas no motores como el estreñimiento o la incontinencia urinaria ya eran mencionados en la descripción original de James Parkinson en 1917 (3).

La presentación clínica de los síntomas autonómicos es heterogénea y compromete varios niveles del sistema nervioso autónomo (SNA) (tabla 1). Los más frecuentes son la constipación y la incontinencia urinaria (4). Los síntomas pueden iniciar en fases presintomáticas motoras de la EP junto con síntomas prodrómicos como la hiposmia y el trastorno del sueño REM. Sin embargo, la progresión en el tiempo es diferente en cada persona afectada.

La evaluación del SNA no se puede realizar en forma “directa”, como sí se puede hacer en el sistema nervioso periférico, verbigracia con exámenes de velocidades de conducción nerviosa y electromiografía. Acá la evaluación se realiza a través de la función específica que realizan estas terminales nerviosas (5).

(1) Neurólogo, Hospital Militar Central; Especialista en Movimientos Anormales, Cleveland Clinic. Especialista en Movimientos Anormales en Clínica SOMA y Neuromédica, Medellín, Colombia.

(2) Neuróloga Clínica. Neuromédica. Medellín, Colombia.

Tabla 1. Síntomas disautonómicos en la enfermedad de Parkinson

Hipotensión ortostática y postprandial
Hipertensión supina
Sialorrea
Constipación o estreñimiento
Alteración del vaciamiento gástrico
Incontinencia urinaria
Disfunción eréctil

DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR AUTONÓMICA**Hipotensión ortostática**

Se define como la disminución de la presión arterial sistólica (PAS) en 20 mmHg y/o disminución de la presión arterial diastólica (PAD) en 10 mmHG a los tres minutos de cambiar de posición supino a de pie (6).

Se presenta en 30-60% de pacientes con EP y es más frecuente en edades más avanzadas y personas con EP de mayor duración y severidad (7), lo cual es causa de morbilidad por caídas, deterioro funcional y pérdida de calidad de vida (8).

Hipotensión postprandial

La hipotensión postprandial es la baja de la tensión arterial sistólica en más de 20 mmHg en las dos horas posteriores a la ingesta de alimentos. Es más frecuente que aparezca a los 30-50 minutos de la ingesta de una comida principal (9). Puede ocurrir en forma independiente a la hipotensión ortostática, es decir, la baja de presión no necesariamente se asocia con cambios posicionales. En cuanto a la expresión clínica, se sospecha cuando hay aumento de síntomas parkinsonianos luego de la toma de alimentos similar a periodos *off*. Otras manifestaciones son las propias por la baja de presión arterial, como síncope o episodios presíncopales. Otras manifestaciones clínicas más inespecíficas son astenia, mareo y, finalmente, manifestaciones clínicas por bajo gasto cardíaco que comprometan un territorio vascular con angina o ictus (10).

Tratamiento

Se debe considerar que los fármacos dopaminérgicos como la levodopa pueden aumentar o ser la causa de la hipotensión, especialmente si hay ingesta concomitante de medicamentos como los antihipertensivos. Por el rol fundamental de los medicamentos dopaminérgicos en la calidad de vida del paciente, el primer paso es evaluar la pertinencia

de la toma de medicamentos concomitantes como los antihipertensivos. En muchas ocasiones, son medicamentos que el paciente ha tomado por años y, por ser consideradas terapias crónicas estables, no se ha analizado su continuidad.

Una vez revisados los medicamentos concomitantes, la tarea es optimizar los medicamentos dopaminérgicos para alcanzar el mayor efecto clínico con la mínima dosis efectiva. En este paso se debe tener especial cuidado en no comprometer el beneficio sobre los síntomas motores o no motores (11). Si no es factible el ajuste de estos medicamentos, debemos tomar medidas terapéuticas, iniciando con medidas generales de manejo que tienen como fin mantener la normotensión, generalmente a través del aumento del volumen intravascular. En un gran porcentaje de los pacientes, estas medidas generales son suficientes para lograr la mejoría sintomática (tabla 2). Cuando estas medidas sean insuficientes, y el paciente persista sintomático, se indicarían las opciones farmacológicas (6).

Tratamiento farmacológico

La eficacia de estos medicamentos no se establece por las cifras de presión arterial objetivo, sino por la evolución clínica o el aumento en el tiempo en bipedestación del paciente sin que aparezcan los síntomas. La evidencia actual es insuficiente en cuanto a eficacia y seguridad, los más utilizados se describen a continuación (13,14):

- **Fludrocortisona:** se utiliza por su efecto antidiurético, mineralocorticoide intenso y glucocorticoide leve, que actúa incrementando la reabsorción renal de sodio y aumentando el volumen intravascular y extracelular, el volumen minuto cardíaco y la PA. Se debe tener especial precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca (14). La dosis inicial de 0,1 mg/día puede aumentarse hasta la máxima dosis recomendada de 0,5 mg/día. La

Tabla 2. Medidas no farmacológicas para manejo de la hipotensión ortostática (8,12)

Elevar la cabecera de la cama 15°
Tomar un vaso de agua (500 cm ³) al despertar, antes de levantarse
Aumentar ingesta de agua y sal
Uso de medias elásticas en el día
Revisar, ajustar / suprimir fármacos antihipertensivos
Evitar
- Altas temperaturas
- Ingesta de comidas abundantes o ricas en hidratos de carbono
- Disminuir o evitar ingesta de alcohol
- Esfuerzos (objetos pesados, tos, estreñimiento)

dosificación es de 1-2 veces por día y se requieren siete días para observar su efecto terapéutico. Dentro de los efectos secundarios se puede presentar hipertensión arterial supina, edema de tobillos, dolor de cabeza, falla cardíaca congestiva, hipocalcemia e hipomagnesemia (1), por lo que se requiere reposición de estos (10,15).

- **Midodrina:** se trata de un α 1-agonista que origina vasoconstricción arteriolar, se administra por vía oral. La dosis inicial es de 2,5 mg, tres veces al día, y se va titulando hasta 10 mg, tres veces al día, en lo posible antes de cada comida. Debe evitarse su administración nocturna o antes de cuatro horas de irse a la cama, pues incrementa la PA con el decúbito que suele estar elevada en pacientes con hipotensión ortostática (16,17).
- **Desmopresina:** es un fármaco sintético análogo a la vasopresina, que actúa sobre los receptores V2 de los túbulos renales que median el efecto antidiurético de la hormona. Su administración previene la poliuria y la pérdida de peso nocturna y aumenta la presión matutina al incorporarse sin elevar la PA en decúbito. Se usa en forma intranasal, en una dosis nocturna de 5 a 40 μ g. Dado que puede producir hiponatremia, debe monitorizarse diariamente los 4-5 primeros días, y posteriormente en forma mensual. Lo ideal es iniciar su uso con el paciente hospitalizado (16,18,19).
- **Domperidona:** es un antagonista dopaminérgico. En un estudio controlado aleatorizado en pacientes con EP demostró mejorar la hipotensión ortostática, con mejores resultados que la propia fludrocortisona (nivel 2b, grado B) (15). Por sus efectos secundarios cardíacos, su uso se encuentra limitado al tratamiento de las náuseas y vómitos (13).
- **Piridostigmina:** aumenta la acetilcolina ganglionar en la vía eferente simpática. Su evidencia para el tratamiento de la hipotensión ortostática en pacientes con EP es escaso (nivel 5, grado D). La dosis es de 30 mg, dos veces al día, hasta 60 mg tres veces al día. Su efecto es mayor si se combina con midodrina (20).
- **Eritropoyetina:** al estimular la médula ósea, produce un incremento del hematocrito y de la PA. Tal vez debido al aumento del volumen intravascular y de la viscosidad sanguínea, inhibe la producción de óxido nítrico e incrementa la reabsorción renal de sodio. Mejora algunos síntomas no motores como la apatía y la fatiga. Se administra en forma subcutánea, 25 a 75 U/kg, tres veces por semana. Entre la segunda y la sexta semana, el hematocrito aumenta un 10% y la PA 10-15 mmHg, lo que permite una reducción en la dosis. Durante los primeros meses de tratamiento, suele detectarse una deficiencia de hierro que requiere suplemento (21,22).

- **Droxidopa:** es un fármaco precursor de la norepinefrina. En febrero del 2014, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso en Estados Unidos para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica sintomática, en pacientes con insuficiencia autonómica primaria (EP, Atrofia Multisistémica, Falla autonómica pura), deficiencia de dopamina beta-hidroxilasa y neuropatías autonómicas no diabéticas. Se administra en forma de cápsulas, en una dosis de 100 a 600 mg, tres veces diarias. Puede provocar el aumento de la PA supina (23). Actualmente no se encuentra disponible en Colombia.

HIPERTENSIÓN SUPINA

Los pacientes con EP e hipotensión ortostática presentan una tensión arterial media más elevada en decúbito supino, con episodios de hipertensión arterial (24) causados por alteración en el barorreflejo cardiovascular (25).

Tratamiento de la hipertensión supina

Adoptar medidas preventivas como elevar la cabecera de la cama 15-20 cm, evitar la ropa ajustada para dormir o evitar la ingesta de fármacos como midodrine en la noche. Si se requiere el uso de fármacos, la primera elección en el tratamiento es el uso de medicamentos hipotensores de acción periférica como los parches de nitroglicerina. La dosis debe ser de 0,1-0,2 mg/h (26).

SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES

El deterioro de la actividad vagal es el responsable de la mayoría de las complicaciones gastrointestinales (4).

Sialorrea

Es producida por la hipocinesia secundaria a las alteraciones de la deglución (27). La asociación de antimuscarínicos de acción periférica puede ser efectiva. La benzotropina, el glucopirrolato o el trihexifenidilo también son útiles. El que mayor evidencia presenta es el glucopirrolato, en dosis de 1 mg tres veces al día (nivel 1b, grado A) (28) con eficacia a corto plazo.

El tratamiento de elección es la infiltración con toxina botulínica en las glándulas parótidas y submandibulares (29). La infiltración aislada de ambas glándulas parótidas ha demostrado ser suficiente para controlar la sialorrea (30) en la mayoría de los pacientes.

Disfagia

En estadios avanzados de la EP se pueden presentar trastornos deglutorios en más del 50% de los casos. La

rigidez y la bradicinesia de la musculatura orolingual generan dificultad en la masticación y disminución del peristaltismo esofágico. La disfagia precoz es sospechosa de otras enfermedades neurodegenerativas como la observada en parálisis supranuclear progresiva (31). El tratamiento con levodopa aumenta la motilidad esofágica y acelera el paso de los alimentos al estómago, con alguna mejoría de las alteraciones deglutorias vinculadas con la hipocinesia. Se deben adoptar medidas preventivas en caso de disfagia (tabla 3) (32,33).

RETRASO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO

Afecta al 70-100% de los pacientes con EP y en muchos casos es asintomático. Se manifiesta en forma de saciedad temprana, anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y fluctuaciones motoras por disminución de la biodisponibilidad de levodopa (34). La levodopa disminuye el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal, y por sí misma es inductora de náuseas y vómitos (35). Las comidas ricas en grasas y carbohidratos también retrasan el vaciamiento gástrico. Dentro de las medidas terapéuticas se recomienda disminuir la cantidad de comida en cada ingesta y aumentar la frecuencia (36). Los fármacos anticolinérgicos, que a veces se utilizan para el tratamiento de síntomas motores como el temblor o para el tratamiento de la disfunción urinaria, empeoran este síntoma. El vaciamiento gástrico puede incrementarse con la utilización de domperidona, fármaco antidopaminérgico que, por carecer de efectos centrales, no empeora los síntomas motores (34). Un efecto secundario para tener en cuenta es la posibilidad de inducir arritmias ventriculares por prolongación del QT, por lo que se recomienda tomar dosis máxima de 10 mg tres veces al día, vía oral o en forma de supositorios de 30 mg, dos veces al día, evitando su uso en pacientes que tomen otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT (37).

- **Ondansetron:** menos efectivo que la domperidona en el tratamiento de las náuseas, no tiene efecto procinético (38).

Tabla 3. Medidas preventivas en caso de disfagia

Evaluar por unidad especializada en disfagia: recomendable
Tratamiento logopédico y otras medidas rehabilitadoras
Comer siempre sentado, deglutir con maniobra de flexión cervical
Tomar cucharadas pequeñas, no vaciar el vaso para no elevar la cabeza
Evitar texturas mixtas e iniciar dietas blandas
Evitar harinas o féculas que se peguen al paladar
Valorar el uso de espesantes
Evitar comer durante las fases <i>off</i>

- **Eritromicina intravenosa:** es el agente procinético más potente. Podría indicarse en pacientes hospitalizados con gastroparesia grave (39). Como efectos adversos, puede producir dolor abdominal, náuseas y retrasar el tránsito intestinal, además de ejercer su acción antibiótica.

ESTREÑIMIENTO

Se define como menos de tres deposiciones en una semana, y con este criterio afecta a entre el 54% y el 90% de los pacientes con EP (31). Para evitar el estreñimiento, se debe aumentar el volumen de las heces y disminuir su consistencia. Como medidas preventivas, se recomienda aumentar la ingesta hídrica, tomar una dieta rica en fibra e incrementar la actividad física (4).

- **Laxantes osmóticos:** el macrogol (polietilenglicol) ha demostrado su eficacia y seguridad en estudios doble ciego, aleatorizado frente a placebo (40). Se emplearán enemas cuando el tratamiento por vía oral no sea eficaz.

DISFUNCIÓN URINARIA

Se presenta en el 67% de los pacientes con EP, las principales manifestaciones son nocturia, seguida de urgencia e incontinencia urinaria por hiperreflexia en el músculo detrusor frente a un 16% que presentan hiporreflexia. La disfunción vesical y el volumen residual postmiccional aumentan con la gravedad de la EP (41).

En casos de nocturia, debe limitarse la ingesta hídrica nocturna. Si hay hiperreflexia del detrusor, pueden emplearse distintos fármacos (42):

- **Anticolinérgicos no selectivos sobre los receptores muscarínicos M3:** oxibutinina 5 mg 1 vez al día, tolteridona: 2 mg día y trospio 20 mg 2 veces al día.
- **Anticolinérgicos selectivos sobre los receptores muscarínicos:** M3: solifenacina. Tienen una menor tasa de efectos adversos, de elección. 5mg 1 vez a día.
- **Agonistas β_3 -adrenergicos:** mirabegron 50 mg día.
- **Toxina botulínica A:** intradetrusor vía cistoscopia 100UI cada 6-12 meses (43).

DISFUNCIÓN SEXUAL

Se define como la incapacidad de alcanzar y mantener una erección durante el tiempo suficiente para tener una relación sexual. El riesgo de disfunción sexual es de 1,52 veces para la edad. La disfunción eréctil es el doble de frecuente en la EP que en sus controles sanos (44). Las alteraciones en la erección van precedidas por un periodo de hipersexualidad, al que puede asociarse la eyaculación precoz (42,45). Se deben suspender algunos fármacos, como β -bloqueantes, bloqueantes α_1 -adrenergicos, tiacidas, ansio-

líticos, digoxina y antidepresivos, y descartar la presencia de hipotensión ortostática antes de iniciar este tratamiento (4). El uso de sildenafil 50 mg, aproximadamente una hora antes de la actividad sexual, mejora la disfunción eréctil (46). Otra alternativa es el tadalafilo, 5 mg cada día.

TRASTORNO DE LA TERMORREGULACIÓN Y LA SUDORACIÓN

Pueden producirse episodios paroxísticos de hipersudoración desencadenados por los off motores y asociados,

periodos on con discinesias. El tratamiento con ajuste de levodopa o agonistas dopaminérgicos mejora este síntoma. Los anticolinérgicos no son efectivos. Se debe recomendar evitar ambientes muy cálidos y mantenerse hidratado. La infiltración con toxina botulínica es útil en el control de la hiperhidrosis focal (47).

Conflicto de interés

Ninguno de los autores declara conflicto de interés para la escritura del presente artículo.

REFERENCIAS

- Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(6):323-32.
- O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: A clinicopathological study. *Mov Disord.* 2008;23(1):101-6.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy (reprint of monograph published by Sherwood, Neely, and Jones, London, 1817). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):223-36.
- Kaufmann H, Goldstein DS. *Autonomic dysfunction in Parkinson.* Elsevier; 2013.
- Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, Barker RA, Burn DJ. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 2013;80(3):276-81.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2011;161(1-2):46-8.
- Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Biea RMA. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(10):724-9.
- Martignoni E, Tassorelli C, Nappi G. Cardiovascular dysautonomia as a cause of falls in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12(4):195-204.
- Jansen RW, Lipsitz LA. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Intern Med.* 2013;122(4):286-95.
- Suárez-Moro R, Castaño-García B. (Cardiovascular disorders in Parkinson's disease). *Rev Neurol.* 2010;50(Supl. 2):S59-63.
- Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(2):173-8.
- Bouvette CM, McPhee BR, Opfer-Gehrking TL, Low PA. Role of physical countermeasures in the management of orthostatic hypotension: efficacy and biofeedback augmentation. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(9):847-53.
- Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, Weintraub D, Sampaio C. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34(2):180-198.
- Arbique D, Check D, Welliver M, Vongpatanasin W. Management of neurogenic orthostatic hypotension. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(4):234-9.
- Schoffer KL, Henderson RD, O'Maley K, O'Sullivan JD. Non-pharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017; 22(11):1543-9.
- Ziemssen T, Reichmann H. Treatment of dysautonomia in extrapyramidal disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(1):53-67.
- Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M, Fouad-Tarazi FM. Neurogenic orthostatic hypotension: A double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med.* 1993;95(1):38-48.
- Mathias CJ, Fosbraey P, da Costa DF, Thornley A, Bannister R. The effect of desmopressin on nocturnal polyuria, overnight weight loss, and morning postural hypotension in patients with autonomic failure. *BMJ.* 1986; 293(6543):353-4.
- Suchowersky O, Furtado S, Rohs G. Beneficial effect of intranasal desmopressin for nocturnal polyuria in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1995;10(3):337-40.
- Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, O'Brien PC, Slezak J, Low PA. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol.* 2006;63(4):513-8.
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(Supl. 3):S42-S80.
- Jang W, Park J, Shin KJ, Kim JS, Kim JS, Youn J, Cho JW, Oh E, Ahn JY, Oh KW, Kim HT. Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2014;337(1-2):47-54.
- Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology.* 2014;83(4):328-35.
- Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension.* 2003;42(2):136-42.

25. Friedrich C, Rüdiger H, Schmidt C, Herting B, Prieur S, Jung-hanns S, Schweitzer K, Globas C, Schöls L, Berg D, Reichmann H, Ziemssen T. Baroreflex sensitivity and power spectral analysis during autonomic testing in different extrapyramidal syndromes. *Mov Disord.* 2010;25(3):315-24.
26. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Biaggioni I. Management of hypertension in the setting of autonomic failure. *Hypertension.* 2005;45(4):469-76.
27. Nicaretta DH, Rosso AL, De Mattos JP, Maliska C, Costa MMB. Dysphagia and sialorrhea. *Arq Gastroenterol.* 2013;50(1):42-9.
28. Arbouw MEL, Movig KL, Koopmann M, Poels PJ, Guchelaar HJ, Egberts TC, Neef C, van Vugt JP. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: A randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology.* 2010;74(15):1203-7.
29. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JKC. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology.* 2000;54(1):244-7.
30. Lagalla G, Millevolte M, Capecci M, Provinciali L, Ceravolo MG. Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2006;21(5):704-7.
31. Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EMM, Hofman R, Balluff M. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1991;6(2):151-6.
32. González-Fernández J, Prieto-Albin R, Velasco-Palacios L, Jorge-Roldán S, Cubo-Delgado E. Trastornos digestivos en la enfermedad de Parkinson: disfagia y sialorrea. *Rev Neurol.* 2010;50(Supl. 2):51-4.
33. Tumilasci OR, Cersósimo MG, Belforte JE, Micheli FE, Benarroch EE, Pazo JH. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(5):660-7.
34. Heetun ZS, Quigley EMM. Gastroparesis and Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):433-40.
35. Marrinan S, Emmanuel AV, Burn DJ. Delayed gastric emptying in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(1):23-32.
36. Pérez-Macho L, Borja-Andrés S. Trastornos digestivos en la enfermedad de Parkinson: atonía gástrica, malabsorción y estreñimiento. *Rev Neurol.* 2010;50(Supl. 2):55-58.
37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Domperidona y riesgo cardíaco: restricciones en las condiciones de autorización. 2014. www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_04-2014-domperidona.pdf
38. Arnold G, Schwarz J, Macher C, Oertel WH. Domperidone is superior to ondansetron in acute apomorphine challenge in previously untreated parkinsonian patients - A double blind study. *Parkinsonism Relat Disord.* 1997;3(4):191-3.
39. DiBaise JK, Quigley EM. Efficacy of prolonged administration as, of intravenous erythromycin in an ambulatory setting experience, treatment of severe gastroparesis: one center's. *J Clin Gastroenterol.* 1999;28(2):131-4.
40. Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, Ossola M, Riboldazzi G, Calandrella D, Brunetti G, Pacchetti C. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord.* 2007;22(9):1239-44.
41. Araki KS, Kitahara M, Oida T. Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol.* 2000;164(5):1640-3.
42. Vázquez-Sánchez F, Rodríguez-Martínez E, Arés-Luque A. Trastornos urinarios, disfunción sexual e hipersexualidad en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2010;50(Supl. 2):27-31.
43. Karsenty G, Corcos J, Schurch B, Ruffion A, Chartier-Kastler E. Pharmacological treatment of neurogenic detrusor hyperactivity: intradetrusor botulinum toxin a injections. *Prog Urol.* 2007;17(3):568-75.
44. Hobson P, Islam W, Roberts S, Adhiyaman V, Meara J. The risk of bladder and autonomic dysfunction in a community cohort of Parkinson's disease patients and normal controls. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;10(2):67-71.
45. Bronner G, Vodusek DB. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(6):375-83.
46. Raffaele R. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Urol.* 2002;41(4):382-6.
47. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *2003;18(12):1459-63.*