

# Fenotipo motor y disautonomía cardiovascular de pacientes con enfermedad de Parkinson en la consulta de neurología de un hospital en Táchira (Venezuela)

Motor phenotype and cardiovascular dysautonomia in patients with Parkinson's disease from a neurology outpatient clinic in Táchira (Venezuela)

Agustina Beatriz Núñez Martínez (1) Yimber Manuel Matos Frontado (2)

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo frecuente que se caracteriza por manifestaciones de tipo motor y no motor, tales como disautonomía, trastornos del sueño, disfunción sexual, alteraciones psiquiátricas y cognitivas, entre otros. Según su fenotipo motor, se puede clasificada en tremórica dominante (TD), dificultad para la marcha/instabilidad postural (DMI) y un fenotipo indeterminado. En el estudio se determina la influencia del fenotipo motor en la disautonomía cardiovascular del paciente con Parkinson en los pacientes de la consulta de neurología del hospital del IVSS “Dr. Patrocinio Peñuela Ruiz” entre mayo del 2015 y abril del 2016.

**METODOS:** Estudio observacional, descriptivo, transversal en pacientes mayores de 40 años con EP idiopática. Se evaluó el MDS-UPDRS, Hoehn y Yahr, Scopa-AUT, Hipotensión Ortostática y Rines-Valcardi.

**RESULTADOS:** Se obtuvo una muestra de 57 pacientes; luego de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se estudiaron 37 sujetos. Todos los pacientes tuvieron algún grado de disautonomía (medida con la escala Scopa-AUT). El Scopa-AUT fue mayor en los pacientes con hipotensión ortostática ( $p = .003$ ), observándose igual diferencia para la subescala cardiovascular ( $p = .026$ ). Se observó que la neuropatía autonómica (medida con Rines-Valcardi) fue más frecuente en aquellos pacientes con fenotipo DMI ( $p = < .001$ ), y que la hipotensión ortostática fue también más frecuente en aquellos pacientes con dicho fenotipo (DMI) ( $p = .016$ ).

**CONCLUSIÓN:** La presencia de disautonomía es frecuente en los pacientes con EP; hubo diferencias en la puntuación total y la subescala cardiovascular del Scopa-AUT, de acuerdo CON la presencia de hipotensión ortostática; aquellos sujetos que cursan con fenotipo motor DMI tienen mayor riesgo de presentar hipotensión ortostática y neuropatía autonómica cardíaca.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Parkinson; Fenotipo; Hipotensión ortostática, Sistema cardiovascular, Sistema nervioso autónomo (DeCS).

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Parkinson's disease is a frequent neurodegenerative disorder characterized by motor and non-motor manifestations, such as dysautonomia, sleep disorders, sexual dysfunction, and psychiatric and cognitive disorders. It can be classified according to their motor phenotype in tremor-dominant (TD), postural instability/gait difficulty (DMI), and indeterminate subtypes. This study established the influence of motor phenotype on the cardiovascular dysautonomia of patients with Parkinson's disease from the neurology outpatient clinic at the IVSS hospital “Dr. Patrocinio Peñuela Ruiz,” from May 2015 to April 2016.

**METHODS:** Observational, descriptive, cross-sectional study in patients older than 40 years with idiopathic PD. The MDS-UPDRS scale, Hoehn and Yahr scale, Scopa-AUT scale, Orthostatic Hypotension, and RINES-VALCARDI were evaluated.

**RESULTS:** A sample of 57 was obtained, and after applying inclusion and exclusion criteria, 37 subjects were studied. All the patients had some degree of dysautonomia (measured with SCOPA- AUT scale). The SCOPA-AUT was higher in patients with orthostatic hypotension ( $p= .003$ ), finding this same difference for the cardiovascular subscale ( $p = .026$ ). Both autonomic neuropathy (measured with RINES-VALCARDI) and

(1) Postgrado de Medicina Interna, Hospital Dr. Patrocinio Peñuela Ruiz, (IVSS), Táchira, Venezuela.

(2) Servicio de Neurología, Hospital Dr. Patrocinio Peñuela Ruiz, (IVSS), Táchira, Venezuela.

*Contribución de los autores:* ABNM., YMFM: Conceptualización del estudio, búsqueda de literatura, adquisición de los datos, análisis e interpretación de los datos y redacción del manuscrito.

orthostatic hypotension were found more frequently on the DMI phenotype ( $p = <.001$  and  $p = .016$ ).

**CONCLUSION:** Dysautonomia is frequent in PD patients; there was a difference between SCOPA-AUT total score and cardiovascular subscale according to orthostatic hypotension; those with DMI phenotype have a greater risk of orthostatic hypotension and cardiac autonomic neuropathy.

**KEYWORDS:** Parkinson disease; Phenotype; Orthostatic Hypotension; Cardiovascular System Autonomic Nervous System (MeSH).

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP), el segundo trastorno neurodegenerativo más común en el mundo después del Alzheimer (1,2), afecta a todas las culturas, con discreto predominio en el sexo masculino (3). La EP experimenta una curva en ascenso como consecuencia del número creciente de personas mayores, la duración más prolongada de la enfermedad y factores ambientales (4). Para el año 2040 se estima que a escala mundial habrá alrededor de 17 millones de afectados. En un metaanálisis reciente se observó una prevalencia general de 315 por 100.000 habitantes, con incidencias que varían entre 10 y 18 por 100.000 persona-año en diferentes localizaciones geográficas (5). En el año 2016 la tasa de prevalencia estandarizada por edad en Venezuela se ubicó entre 70 y 80 casos por 100.000 habitantes (4).

La EP cursa con síntomas motores (bradicinesia, temblor, rigidez, alteraciones de la marcha) (6-8), los cuales han permitido clasificarla desde el punto de vista de su fenotipo motor en 3 grupos: a) tremórica dominante (TD), b) dificultad para la marcha/instabilidad postural (DMI) y c) fenotipo indeterminado (9,10), siendo posible dividir a los pacientes de acuerdo con la puntuación calculada a partir de la escala MDS-UPDRS (11).

Mas del 90% de los pacientes con EP muestran algún síntoma no motor durante el curso de la enfermedad, tales como alteraciones psiquiátricas, trastornos del sueño, fatiga, pérdida de peso, disfunción sexual y manifestaciones disautonómicas (cardiovasculares, genitourinarias gastrointestinales, termorregulación y pupilo-motoras) (12-14).

La disautonomía se define como el desbalance o respuesta lenta del sistema nervioso autónomo (15,16). A nivel del sistema nervioso central de los pacientes con EP hay gran pérdida de neuronas colinérgicas del núcleo pedúnculo-pontino y en el núcleo motor dorsal del vago, que podría ser tan importante como la observada en la sustancia nigra, lo que se ha relacionado directamente con los síntomas autonómicos (17). También se han encontrado trastornos en varios puntos del circuito barorrelejo (18), situación que trae como consecuencia alteraciones noradrenérgicas simpáticas, del sistema nervioso parasimpático, del sistema colinérgico y adrenomedular simpático (19).

Entre el 30% y el 50% de los pacientes con EP cursan con hipotensión ortostática, siendo sintomática en un tercio

de ellos (20). También se ha descrito hipertensión supina, hipotensión postprandial, alteraciones de la respuesta simpática con la maniobra de valsalva y edema en miembros inferiores (21). Por otra parte, la inervación simpática cardíaca en pacientes con EP se encuentra alterada desde sus fases iniciales, lo cual ha sido comprobado con técnicas de imagen cardíaca con  $^{123}\text{I}$ -metayodobencilguanidina ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) (22) que refleja la captación noradrenérgica neuronal y la integridad de las terminaciones presinápticas postganglionares (23).

Aunque en Venezuela no tenemos disponible dicho radiotrazador, existe una técnica creada en el año 1981 denominada Rines Valcardi (24), una herramienta diagnóstica de fácil y rápida interpretación para establecer la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular (25).

Por lo anteriormente expuesto, la presente investigación se planteó como objetivo determinar la influencia del fenotipo motor en la presencia de disautonomía en el paciente con EP que acudió a la consulta de neurología del hospital “Dr. Patrocinio Peñuela Ruiz”, con énfasis en la esfera cardiovascular.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio observacional, descriptivo, transversal —mediante la recolección de datos en un momento único (26)—, de sujetos tipo, en pacientes mayores de 40 años con EP idiopática que acudieron a la consulta de neurología del Hospital IVSS “Dr. Patrocinio Peñuela Ruiz”, estado Táchira, Venezuela, entre el 1.º de mayo del 2015 y el 30 de abril del 2016, mediante muestreo no probabilístico de modalidad intencional.

Los pacientes fueron invitados a participar en el estudio y se les indicaron los objetivos de este. El consentimiento informado se obtuvo siguiendo las recomendaciones de la declaración de Helsinki (27). Se incluyeron pacientes mayores de 40 años, con diagnóstico de EP según criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de la EP del Reino Unido (28,29) que firmaran el consentimiento informado. Se excluyeron menores de 40 años, EP estadio Hoehn y Yahr 5, parkinsonismo secundario (vascular, atípico, farmacoinducido, demencia por cuerpos de Lewy, variante Wetsphal de la enfermedad de Huntington), enfermedad aguda, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, inter-

vención quirúrgica en las últimas 4 semanas, neoplasias, sida u otras condiciones severas debilitantes, insuficiencia renal severa, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, asma bronquial moderada a severa, EPOC, arritmias cardíacas, uso de fármacos (beta-bloqueantes, calcioantagonistas no dihidropiridínicos, digitálicos, amiodarona, hormonas tiroideas, antipsicóticos, estabilizadores del humor, ansiolíticos o fármacos con efectos neurotóxicos), uso de drogas ilícitas, hepatopatía, arteriopatía obstructiva carotídea, alcoholismo, disfunción tiroidea, trastornos cognitivos o mentales que dificulten la comprensión y colaboración o que el paciente no consienta por escrito su participación en el estudio.

Posteriormente se aplicó el instrumento, en el que fueron recolectados:

- 1. Características clínicas:** edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, medicamentos actuales, dosis equivalente de levodopa, Hoehn y Yahr y fenotipo motor.
- 2. Escala Unificada de evaluación de EP de la Sociedad de Movimientos Anormales (MDS-UPDRS) en español (30,31):** para determinar el fenotipo motor del paciente con EP se consideran ítems de las subescalas II y III, calificados como: 0 = normal, 1 = ligero, 2 = leve, 3 = moderado y 4 = severo. El promedio de las puntuaciones de los ítems 2.10, 3.15a, 3.15b, 3.16a, 3.16b, 3.17a, 3.17b, 3.17c, 3.17d y 3.18 se divide entre el promedio de los ítems 2.12, 2.13, 3.10, 3.11 y 3.12. Puntuación  $\geq 1,15$ : fenotipo TD;  $\leq 0,90$ : fenotipo DMI;  $> 0,90$  y  $< 1,15$ : fenotipo indeterminado.
- 3. Escala Hoehn y Yahr (32):** consta de 5 grados: 0 = Asintomático, 1 = afectación unilateral únicamente, 2 = afectación bilateral sin alteración del equilibrio, 3 = afectación leve a moderada, cierta inestabilidad postural pero físicamente independiente, necesita ayuda para recuperarse en el test del empujón; 4 = discapacidad grave, todavía es capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda; 5 = confinado en silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.
- 4. Escala Scopa-AUT en español (33):** para establecer la presencia y el grado de la disautonomía. Consta de 25 ítems que interrogan problemas en el mes pasado, evaluando las esferas: gastrointestinal, urinaria, cardiovascular, termorreguladora, pupilomotora y sexual (hombres y mujeres). La puntuación (entre 0 y 69 puntos) se obtiene de calificar la frecuencia del problema con cuatro opciones: 0 (nunca), 1 (rara vez), 2 (ocasionalmente) y 3 (frecuentemente).
- 5. Evaluación de hipotensión ortostática (HO) (34):** posteriormente a reposo en decúbito dorsal durante 5 minutos, se midió la presión arterial basal. Luego se

solicitó bipedestación y se repitió la toma de tensión arterial. La HO se definió como una caída sostenida de PA  $> 20$  mmHg para la tensión arterial sistólica o  $> 10$  mmHg para la diastólica, tras al menos 3 minutos de ponerse de pie.

- 6. Prueba de Rines-Valcardi (24):** para determinar la presencia de neuropatía autonómica cardíaca (NAC). Se inicia con el paciente en reposo (al menos 3 minutos) en decúbito dorsal. Se realizó un electrocardiograma, empleando un electrocardiógrafo (Medinova 9803) en derivación DII, 10 mm/mV y 50 mm/seg. Se efectuó el registro ECG durante 6 fases: 1) reposo, 2) inspiración profunda, 3) espiración profunda, 4) maniobra de valsalva, 5) masaje suave del seno carotídeo derecho y 6) masaje suave del seno carotídeo izquierdo. Se registraron 15 complejos QRS por cada fase. Entre cada una de estas se permitió un periodo de reposo de al menos 2 minutos.

De los registros ECG obtenidos por fase se midieron los intervalos R-R en milímetros, tomándose el intervalo de mayor duración y el de menor duración. Se calculó la diferencia entre estos, posteriormente se sumaron las diferencias y se obtuvo una puntuación total. Puntuaciones  $\leq 15$  corresponden a presencia de NAC. Las mediciones de las distancias entre ondas R antes y después de extrasístoles no se incluyeron en los registros.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se describieron mediante porcentajes, media y desviación estándar. Se analizaron las diferencias entre grupos por medio de test de Mann-Whitney, ANOVA de 1 factor y Kruskall Wallis. Se analizó la relación entre variables continuas mediante coeficiente de correlación de Pearson, y entre variables categóricas con chi cuadrado y la razón de verosimilitudes para chi cuadrado ( $LR-\chi^2$ ), así como la V de Cramer para establecer la fuerza de asociación entre variables. Se calculó odds ratio para establecer el riesgo de HO y NAC de acuerdo con el fenotipo clínico. Se evaluó el intervalo de confianza del 95 % y se consideraron significativos los valores de  $p < ,05$ . Los datos se analizaron con el programa IBM SPSS™ versión 20.0

## RESULTADOS

Durante el periodo del estudio acudieron 57 pacientes, de los cuales se excluyeron 20 luego de aplicarse los criterios (figura 1). Se incluyeron 37 pacientes, con una edad media de 62,84 años (DE = 11,84, mínima: 34 años, máxima: 86 años); 67,6 % fueron del sexo masculino, 40,5 % pertenecían al grupo etario de 60-69 años, 48,3 % tenían un tiempo de evolución de la enfermedad entre uno y cinco años, y 40,5 % estaban en estadio 2 en la escala Hoehn y Yahr (tabla 1). La

Pacientes que acudieron a consulta de neurología del Hospital Patrocinio Peñuela Ruiz en el periodo 1.<sup>º</sup> de mayo del 2015 al 30 de abril del 2016 con diagnóstico de enfermedad de Parkinson:  
total: 57

**Aplicación de criterios de exclusión:**

- Uso de β bloqueante: 4
- Pacientes con EP Hoehn y Yahr 5: 2
- Diabetes mellitus: 2
- Arritmias cardíacas: 2
- Parkinsonismo vascular: 1
- Demencia vascular : 1
- Intervención quirúrgica las últimas 4 semanas: 1
- Uso de ansiolíticos: 1
- Enfermedad cardiovascular: 1
- Uso de calcioantagonistas: 1
- Parkinson asociado a VIH: 1
- Datos incompletos: 3

Total excluidos: 20 pacientes

Total incluidos: 37 pacientes

**Figura 1. Distribución de los pacientes evaluados al ingreso del estudio.**

Fuente: Elaboración propia.

dosis equivalente de levodopa promedio fue de 616,86 mg/día (DE = 455,82, mínima 0 mg/día, máxima 1.375 mg/día).

#### **SCOPA-AUT DE ACUERDO A FENOTIPO CLÍNICO**

La aplicación de la escala Scopa-AUT demostró que todos los pacientes presentaban algún grado de disautonomía, con una puntuación media de 24,7 (DE = 11,714, mínima: 7, máxima: 49). Hubo correlación positiva moderada entre la puntuación Scopa-AUT y el tiempo de evolución clínica,  $r$  (35) = ,429,  $p$  = ,008 (tabla 2). Mediante Kruskal-Wallis se observó que no hubo diferencias del Scopa-AUT de acuerdo con el Hoehn y Yahr,  $\chi^2$  (3) = 3,963,  $p$  = ,265 N = 37. Tampoco se observó diferencia significativa de la puntuación de Scopa-AUT según sexo,  $U$  = 146,500,  $p$  = ,911.

La prueba de Kruskall-Wallis de muestras independientes no mostró diferencias significativas de las medias de la puntuación del Scopa-AUT entre los diferentes fenotipos,  $\chi^2$  (2) = ,742,  $p$  = ,690, N = 37, ni tampoco de las medias de la subescala cardiovascular entre fenotipos,  $\chi^2$  (2) = ,112,  $p$  = ,945, N = 31. El Anova de un factor tampoco demostró efecto del fenotipo clínico sobre la puntuación del Scopa-AUT,  $F$  (2,34) = ,631,  $p$  = ,538. N = 37.

El test de Mann Whitney indicó que la puntuación del Scopa-AUT fue mayor para los pacientes con HO ( $Mdn$  = 26,46) que en aquellos sin HO ( $Mdn$  = 15,42),  $U$  = 239,500,  $p$  = ,003. Asimismo, la puntuación de la subescala cardiovascular fue mayor en los pacientes con HO ( $Mdn$  = 21,61) que en aquellos sin HO ( $Mdn$  = 13,70)  $U$  = 149,500,  $p$  = ,026 (tabla 3).

#### **HO DE ACUERDO CON FENOTIPO**

De los sujetos evaluados, 32,4% presentaban HO, la mayor parte de los casos en el fenotipo DMI (tabla 4).

Se calculó la prueba de independencia de chi cuadrado para comparar la frecuencia de HO, de acuerdo con el fenotipo motor, y se encontró una interacción significativa,  $\chi^2$  (2) = 6,112,  $p$  = ,047, LR- $\chi^2$  (2) = 6,334,  $p$  = ,042 (tabla 4). La V de Cramer mostró asociación relativamente fuerte,  $V$  = ,406,  $p$  = ,047, por lo que se aceptó la hipótesis alternativa de que existe relación entre el fenotipo motor y la presencia de HO.

Se observó que la probabilidad de que un paciente con fenotipo DMI tenga HO es de 6 veces mayor al compararse con los otros fenotipos,  $OR$  = 6,375, IC 95% [1,348

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes de acuerdo con el fenotipo.**

	TDT (n = 15)		DMI (n = 17)		Indeterminada (n = 5)		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Sexo</b>								
Femenino	5	33,30%	6	35,30%	1	20,00%	12	32,40%
Masculino	10	66,70%	11	64,70%	4	80,00%	25	67,60%
<b>Grupo etario</b>								
30-39	1	6,70%	0	0,00%	0	0,00%	1	2,70%
40-49	2	13,30%	0	0,00%	1	20,00%	3	8,10%
50-59	2	13,30%	5	29,40%	2	40,00%	9	24,30%
60-69	5	33,30%	8	47,10%	2	40,00%	15	40,50%
70-79	2	13,30%	2	11,80%	0	0,00%	4	10,80%
80 y más	3	20,00%	2	11,80%	0	0,00%	5	13,50%
<b>Tiempo de evolución</b>								
1 a 5 años	10	66,70%	5	29,40%	3	60,00%	18	48,60%
6 a 10 años	4	26,70%	9	52,90%	1	20,00%	14	37,80%
11 a 15 años	1	6,70%	3	17,60%	1	20,00%	5	13,50%
<b>Hoehn y Yahr</b>								
1	5	33,30%	5	29,40%	4	80,00%	14	37,80%
2	8	53,30%	6	35,30%	1	20,00%	15	40,50%
3	2	13,30%	3	17,60%	0	0,00%	5	13,50%
4	0	0,00%	3	17,60%	0	0,00%	3	8,10%
<b>Tratamiento</b>								
LD/CD	7	30,43%	9	36,00%	3	37,5%	19	33,93%
LD/BZ	3	13,04%	3	12,00%	1	12,5%	7	12,50%
LD/CD/EC	0	0,00%	3	12,00%	0	0,00%	3	5,36%
PMX	11	47,83%	10	40,00%	4	50%	25	44,64%
AMT	1	4,35%	0	0,00%	0	0,00%	1	1,79%
BPD	1	4,35%	0	0,00%	0	0,00%	1	1,79%

**Nota:** TDT: tremórica dominante; DMI: dificultad para marcha/inestabilidad; LD/CD: levodopa/carbidopa; LD/BZ: levodopa/benserazida; LD/CD/EC: levodopa/carbidopa/entacapone; PMX: pramipexol; AMT: amantadina; BPD: biperideno.

**Fuente:** Elaboración propia.

-30,142],  $\chi^2$  (1) = 6,036, p = ,014, LR- $\chi^2$  (1) = 6,210 , p = ,013, a diferencia de lo observado para fenotipo TDT (OR = 0,185, IC 95% [0,033 -1,020] ,  $\chi^2$  (1) = 4,199, p = ,040, LR- $\chi^2$  (1) = 4,530, p = ,033 ) o fenotipo indeterminado (OR = 0,477, IC 95% [0,047-4,806],  $\chi^2$  (1) = ,408, p = ,523, LR- $\chi^2$  (1) =,439, p = ,508) (tabla 5).

#### NAC DE ACUERDO CON FENOTIPO

De los 37 pacientes evaluados, el 43,2% tenía NAC, y se observó que la mayor proporción de casos se encontró en el grupo DMI (tabla 4).

Se calculó la prueba de independencia de chi cuadrado para comparar la frecuencia de NAC de acuerdo con el

**Tabla 2. Correlaciones entre Scopa-AUT y características clínicas**

Variables	Media	DE	1	2	3
1. Scopa-AUT	24,7	11,7			
2. Edad (años)	62,8	11,8	-,126		
3. DEL (mg/día) <sup>a</sup>	616,9	455,8	,147	-,112	
4. Tiempo de evolución (años)	6,1	3,7	,429**	-,003	,281*

**Nota:** N = 37. <sup>a</sup> DEL= dosis equivalente de levodopa.

\*\* p < ,01 (unilateral). \* p < ,05 (bilateral).

**Fuente:** Elaboración propia.

**Tabla 3. Diferencias de Scopa-AUT total y subescala cardiovascular de acuerdo con hipotensión ortostática.**

Hipotensión ortostática			
	Ausente	Presente	Z
Escala	Rango promedio	Rango promedio	
Scopa-AUT total <sup>a</sup>	15,42	26,46	-2,906**
Scopa-AUT Cardiovascular <sup>b</sup>	13,7	21,61	-2,273*

**Nota:** <sup>a</sup> n = 37. <sup>b</sup> n = 31.

\*\* p < ,01; \* p < ,05.

**Fuente:** Elaboración propia.

**Tabla 4. Distribución de hipotensión ortostática y neuropatía autonómica cardíaca según fenotipo motor.**

Fenotipo										
	TDT		DMI		Indeterminada		Total		p (X <sup>2</sup> )	p (LR- X <sup>2</sup> )
<b>HO</b>	n	%	n	%	n	%	N	%		
Ausente	13	86,70 %	8	47,10 %	4	80,00 %	25	67,60 %	0,047	0,042
Presente	2	13,30 %	9	52,90 %	1	20,00 %	12	32,40 %		
Total	15	100,00 %	17	100,00 %	5	100,00 %	37	100,00 %		
<b>NAC</b>										
Ausente	12	80,00 %	5	29,40 %	4	80,00 %	21	56,80 %	0,008	0,007
Presente	3	20,00 %	12	70,60 %	1	20,00 %	16	43,20 %		
Total	15	100,00 %	17	100,00 %	5	100,00 %	37	100,00 %		

**Nota:** TDT: tremórica dominante; DMI: dificultad para marcha/inestabilidad; HO: hipotensión ortostática; NAC: neuropatía autonómica cardíaca.

**Fuente:** Elaboración propia.

**Tabla 5. Riesgo de hipotensión ortostática y neuropatía autonómica cardíaca de acuerdo con fenotipo**

Fenotipo	OR	IC 95 % (LI-LS)	p (X <sup>2</sup> )	p (LR- X <sup>2</sup> )
<b>HO</b>				
TDT	0,185	(0,033-1,020)	0,040	0,033
DMI	6,375	(1,348-30,142)	0,014	0,013
Indeterminado	0,477	(0,047-4,806)	0,523	0,508
<b>NAC</b>				
TDT	0,173	(0,038-0,795)	0,018	0,016
DMI	9,600	(2,115-43,583)	0,002	0,002
Indeterminado	0,283	(0,028-2,822)	0,259	0,241

**Nota:** HO: hipotensión ortostática; NAC: neuropatía autonómica cardíaca; TDT: tremórica dominante; DMI: dificultad para marcha/ inestabilidad.

**Fuente:** Elaboración propia.

fenotipo motor, y se evidenció una interacción significativa,  $\chi^2(2) = 9,582$ ,  $p = ,008$ ;  $LR-\chi^2(2) = 10,002$ ,  $p = ,007$  (tabla 4). La V de Cramer mostró asociación relativamente fuerte,  $V = ,509$ ,  $p = ,008$ , por lo cual se aceptó la hipótesis alternativa de que existe relación entre el tipo de fenotipo clínico y la presencia de NAC.

Finalmente, la probabilidad de que un paciente con fenotipo DMI tenga NAC es 9 veces mayor en comparación con los otros fenotipos,  $OR = 9,600$ ,  $IC\ 95\% [2,115 - 43,583]$ ,  $\chi^2(1) = 9,582$ ,  $p = ,002$ ,  $LR-\chi^2(1) = 10,002$ ,  $p = ,002$ , a diferencia de lo observado para los pacientes con fenotipo TDT ( $OR = 0,173$ ,  $IC\ 95\% [0,038 - 0,795]$ ,  $\chi^2(1) = 5,553$ ,  $p = ,018$ ,  $LR-\chi^2(1) = 5,836$ ,  $p = ,016$ ) o fenotipo indeterminado ( $OR = 0,283$ ,  $IC\ 95\% [0,028 - 2,822]$ ,  $\chi^2(1) = 1,273$ ,  $p = ,259$ ,  $LR-\chi^2(1) = 1,375$ ,  $p = ,241$ ) (tabla 5).

## DISCUSIÓN

Los síntomas no motores son comunes en la EP, contribuyen a la discapacidad en estos pacientes y tienen impacto negativo en su calidad de vida, incluso desde etapas tempranas; además, con frecuencia son poco reconocidos y no son tratados (35,36).

Durante el estudio se aplicó la escala Scopa-AUT para evaluar la presencia de disautonomía en el paciente con EP, la cual se halló en todos los sujetos evaluados, lo que se correlaciona con otras investigaciones (37,38) que también detectaron alteraciones autonómicas en todos los pacientes con EP.

También se evidenció que a mayor tiempo de evolución de la EP, mayor presencia de disautonomía, hallazgos similares a los de Stanković et al. (38), quienes observaron que al menos un síntoma de disfunción autonómica estuvo

presente al inicio de la enfermedad en el 71 % de los casos, vs. el 30,4 % de los controles, lo cual afecta a la totalidad de los pacientes a los 3 meses.

Se encontró diferencia significativa en la puntuación total y en la subescala cardiovascular del Scopa-AUT según la presencia o ausencia de HO, lo cual es cónseno con los hallazgos de Merola et al. (39).

Sin embargo, no hubo diferencias de las medias según los fenotipos clínicos tanto para la escala total como para la subescala cardiovascular, hallazgos que contrastan con los de van der Heeden et al. (40), quienes vieron que el subtipo DMI estuvo asociado con peores calificaciones de funcionamiento autonómico al inicio, al ser comparado con el subtipo TD, y que mayores puntuaciones DMI se asociaron con peores calificaciones de Scopa-AUT.

En nuestro estudio, el 32,4 % de los pacientes cursaron con HO, similar a lo descrito en la literatura, donde se expone que esta puede presentarse desde el 21 % al inicio de la enfermedad (38) y, según otros reportes, en un rango entre el 30 % y el 60 % de los pacientes con EP (14). Sin embargo, dicha variabilidad posiblemente es consecuencia de la metodología para la toma de la presión arterial, el uso de fármacos, la relación con las comidas y las comorbilidades (41,42).

Es de notar que se observó que los sujetos con el fenotipo motor DMI tienen 6 veces más probabilidad de padecer HO en comparación con los otros fenotipos descritos, hallazgo acorde con el estudio de Allcock et al., quienes evaluaron síntomas autonómicos en 155 sujetos con EP y encontraron un porcentaje total de 50,3 % de sujetos con HO; además, observaron que el fenotipo DMI se asoció con mayores tasas de alteraciones autonómicas (43). De igual manera, Hiorth et al. hicieron seguimiento

por 7 años a sujetos con EP y hallaron correlación entre el fenotipo DMI y la presencia de HO (44), lo cual reveló que dicho fenotipo y la dosis de levodopa se asociaron con HO clínicamente significativa. Por otra parte, otros estudios han encontrado una relación bidireccional, es decir, que la presencia de HO se relaciona con una progresión motora más rápida de la enfermedad, lo que induce cambios en las puntuaciones del UPDRS (45).

En el 43,2% de los sujetos se observó la presencia de NAC mediante la prueba de Rines-Valcardi (24), lo cual es cónsono con lo expresado por Scorza et al., quienes exponen que una de las formas de diagnosticar la disfunción autonómica cardiovascular en pacientes con EP es a través de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la cual resulta alterada cuando hay NAC (46). Strano et al. observan asimismo que puede haber un grado sutil de disautonomía cardíaca en pacientes al inicio del diagnóstico de la EP, demostrando el compromiso simpático mediante análisispectral de la variabilidad cardíaca y CPET y la reducción del tono vagal (47). De igual forma, según lo expuesto por Haapaniemi et al., luego de monitorizar un grupo de sujetos con EP mediante registro de ECG de 24 horas, se concluyó que la variabilidad de la frecuencia cardíaca estaba disminuida en pacientes con EP, especialmente en aquellos con hipocinesia (48).

Posteriormente, se correlacionó el tipo de fenotipo con la presencia de NAC, y se encontró que la mayor parte de los sujetos estaban dentro del fenotipo DMI, situación observada previamente por Berganzo et al., quienes encontraron que los síntomas axiales (inestabilidad postural y trastornos

de la marcha) tienen mayor prevalencia de síntomas no motores, dentro de los que destacan las disautonomías, la apatía y los trastornos del ánimo (49).

Uno de los puntos más interesantes de nuestro estudio es que dichos hallazgos se correlacionan con investigaciones previas, donde se expone que cuando la EP se manifiesta con fenotipo DMI, la discapacidad es más acentuada (50,51), hay mayor predominio de síntomas no motores (52) y la captación del radiotrazador <sup>123</sup>I-MIBG a nivel cardíaco está considerablemente disminuida en los pacientes con dicho fenotipo (53,54). También en este punto se ha demostrado una asociación bidireccional, existen estudios que han encontrado que aquellos pacientes con EP y presencia de disautonomías (sobre todo cardiovasculares), tienen un peor control postural (55,56). Sin embargo, debemos destacar como limitación el tamaño de la muestra y que al tratarse de una investigación de corte transversal no es posible establecer la causalidad.

## CONCLUSIONES

En conclusión, la presencia de disautonomía es frecuente en los pacientes con EP, hubo diferencias en la puntuación total y en la subescala cardiovascular del Scopa-AUT, de acuerdo con la presencia de HO. Finalmente, los sujetos con fenotipo DMI tienen mayor riesgo de presentar HO y NAC.

## Conflictivo de interés

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

## REFERENCIAS

- Toro AC, Buriticá OF. Enfermedad de Parkinson: criterios diagnósticos, factores de riesgo y de progresión, y escalas de valoración del estadio clínico. Acta Neurol Colomb. 2014;30(4):300-6.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015;386(9996):896-912.
- Sánchez JAD, Guevara LC, Fernando L, Betancourt G, Arango AFL, Ramírez M. Descripción de la población de pacientes con enfermedad de Parkinson en un centro médico neurológico en la ciudad de Cali, Colombia. 2011;27(4):7.
- Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018;17(11):939-53.
- Saavedra Moreno JS, Millán PA, Buriticá Henao OF. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. Acta Neurol Colomb. 2019;35(3 Supl. 1):2-10.
- Lizbeth VC, Amiel TR, Rafael GPJ, Márquez M, Rebeca TCM, Porfirio CC, et al. Enfermedad de Parkinson más allá de lo motor. Neurobiología. 2019;18.
- Neri-Nani GA. Síntomas motores de la enfermedad de Parkinson. Neurol Neurocir Psiquiatr. 2017;45(2):45-50.
- Váradi C. Clinical features of Parkinson's disease: the evolution of critical symptoms. Biology. 2020;9(5):103.
- Ariza-Serrano LM, Guerrero-Vega J, Ortiz P, Moreno-López CL. Caracterización de pacientes con enfermedad de Parkinson en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia. Acta Neurol Colomb. 2016;32(3):203-8.
- Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. Neurology. 2016;86(15):1400-7.
- Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the

- unified Parkinson's disease rating scale: PIGD and The MDS-UPDRS. *Mov Disord.* 2013;28(5):668-70.
12. Rodríguez-Violante M, Zerón-Martínez R, Cervantes-Arriaga A. Complejo sintomático no motor de la enfermedad de Parkinson. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2017;45(2):51-60.
  13. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2008;15(s1):14-20.
  14. Rueda Acevedo M, Castro Fuquen F. Disfunción autonómica en la enfermedad de Parkinson: enfoque práctico. *Acta Neurol Colomb.* 2019;35(3 Supl. 1):69-74.
  15. Alvarado-Jalomo S. Evaluación de la presencia de disautonomía en pacientes con Parkinson mediante el análisis de señales cardiovasculares [Internet]. *Rev Mex Ing Bioméd.* 2016 [citado 2021, agosto 1.o]. Disponible en: <http://www.rmib.somib.org.mx/pdfs/Vol38/No1/10%20RMIB2016-31-C.pdf>
  16. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4):368-76.
  17. Titova N, Padmakumar C, Lewis SJG, Chaudhuri KR. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *J Neural Transm.* 2017;124(8):907-14.
  18. Sabino-Carvalho JL, Falquetto B, Takakura AC, Vianna LC. Baroreflex dysfunction in Parkinson's disease: integration of central and peripheral mechanisms. *J Neurophysiol.* 2021;125(4):1425-39.
  19. Terjung R, editor. *Comprehensive physiology* [Internet]. Wiley; 2011 [citado 2021, agosto 1.o]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/cphy>
  20. Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in Parkinson disease. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(1):53-67.
  21. Suárez Moro R, Castaño García B. Trastornos cardiovasculares en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2010;50(S02):59.
  22. Pérez Saldaña MT, Pérez Velasco R, Burguera Hernández JA. Diagnóstico precoz y diferencial de la disautonomía en la enfermedad de Parkinson mediante gammagrafía cardíaca con 123I-MIBG. *Rev Neurol.* 2009;49(11):613.
  23. Jiménez-Hoyuela García JM. Aplicaciones neurológicas de la gammagrafía de inervación miocárdica con 123-I-MIBG. *Rev Esp Med Nucl.* 2011;30(3):197-204.
  24. Álvarez C. Nuevo método de evaluación diagnóstica. *Arch Hosp Vargas.* 1981;23:17-41.
  25. Rengel DA, Chacín González M, Ramírez KN, Bermúdez-Pirela V. Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular por el método Rines Valcardi modificado en individuos diabéticos de dos servicios de atención médica primaria. *Rev Latinoam Hipertens.* 2019;14(5), 624-8.
  26. Fernández Collado C, Baptista Lucio P, Hernández Sampieri R. *Metodología de la investigación.* McGraw-Hill; 2014
  27. World Medical Association (WMA). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 2020, marzo 29]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
  28. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56(1):33.
  29. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):745-52.
  30. Movement disorder society task force on rating scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Mov Disord.* 2003;18(7):738-50.
  31. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martínez-Martín P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-70.
  32. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality [Internet]. 1967 [citado 2020, junio 4]. Disponible en: <http://paper/Parkinsonism%3A-onset%2C-progression-and-mortality.-Hoehn-Yahr/9c505fd165d4220d15a96c86debab59bc775dbb>
  33. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The Scopa-AUT. *Mov Disord.* 2004;19(11):1306-12.
  34. Bradley JG, Davis KA. Orthostatic hypotension. *Am Fam Physician.* 15 de diciembre de 2003;68(12):2393-8.
  35. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, O'Brien JT, Coleman SY, Brooks DJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: The impact of nonmotor symptoms: Quality of life in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(2):195-202.
  36. Hermanowicz N, Jones SA, Hauser RA. Impact of non-motor symptoms in Parkinson's disease: a PMD alliance survey. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15:2205-12.
  37. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Danglis I, Karakasis H, Milioni D, Falup-Pecurari C. Self-reported autonomic symptoms in Parkinson's disease: properties of the Scopa-AUT scale. *Hippokratia.* 2016;20(2):115.
  38. Stanković I, Petrović I, Pekmezović T, Marković V, Stojković T, Dragašević-Mišković N, et al. Longitudinal assessment of autonomic dysfunction in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;66:74-9.
  39. Merola A, Romagnolo A, Rosso M, Suri R, Berndt Z, Maule S, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: A prospective cohort study: prospective PD autonomic function assessment. *Mov Disord.* 2018;33(3):391-7.
  40. van der Heeden JF, Marinus J, Martínez-Martín P, Rodriguez-Blazquez C, Geraedts VJ, van Hilten JJ. Postural instability and gait are associated with severity and prognosis of Parkinson disease. *Neurology.* 2016;86(24):2243-50.
  41. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, García-Ibarra D, Corona T. Respuesta ortostática de la tensión arterial de pacientes con enfermedad de Parkinson inicial. *Arch Cardiol México.* 2013;83(2):93-9.
  42. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RMA. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(10):724-9.
  43. Allcock LM, Kenny RA, Burn DJ. Clinical phenotype of subjects with Parkinson's disease and orthostatic hypotension: Autonomic symptom and demographic comparison: PD and orthostatic hypotension. *Mov Disord.* 2006;21(11):1851-5.
  44. Hiorth YH, Pedersen KF, Dalen I, Tysnes OB, Alves G. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: A 7-year prospective population-based study. *Neurology.* 2019;93(16):e1526-34.
  45. Kotagal V, Lineback C, Bohnen NI, Albin RL. Orthostatic hypotension predicts motor decline in early Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;32:127-9.
  46. Scorza FA, Fiorini AC, Scorza CA, Finsterer J. Cardiac abnormalities in Parkinson's disease and Parkinsonism. *J Clin Neurosci.* 2018;53:1-5.

47. Strano S, Fanciulli A, Rizzo M, Marinelli P, Palange P, Tiple D, et al. Cardiovascular dysfunction in untreated Parkinson's disease: A multi-modality assessment. *J Neurol Sci.* 2016;370:251-5.
48. Haapaniemi TH. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(3):305-10.
49. Berganzo K, Tijero B, González-Eizaguirre A, Somme J, Lezcano E, Gabilondo I, et al. Síntomas no motores y motores en la enfermedad de Parkinson y su relación con la calidad de vida y los distintos subgrupos clínicos. *Neurología.* 2016;31(9):585-91.
50. Ba F, Obaid M, Wieler M, Camicioli R, Martin WRW. Parkinson disease: The relationship between non-motor symptoms and motor phenotype. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 2016;43(2):261-7.
51. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2001;58(10):1611.
52. Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, Coleman S, O'Brien JT, Brooks DJ, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 2013;80(3):276-81.
53. Spiegel J, Hellwig D, Farmakis G, Jost WH, Samnick S, Fassbender K, et al. Myocardial sympathetic degeneration correlates with clinical phenotype of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22(7):1004-8.
54. Saiki S, Hirose G, Sakai K, Kataoka S, Hori A, Saiki M, et al. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy can assess the disease severity and phenotype of PD. *J Neurol Sci.* 2004;220(1-2):105-11.
55. Espinoza-Valdés Y, Córdoba-Arellano R, Espinoza-Espinoza M, Méndez-Alfaro D, Bustamante-Aguirre JP, Maureira-Pareja HA, et al. Association between cardiac autonomic control and postural control in patients with Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;18(1):249.
56. Sibley KM, Mochizuki G, Lakhani B, McIlroy WE. Autonomic contributions in postural control: a review of the evidence. *Rev Neurosci [Internet].* 2014 [citado 2021, agosto 1.º];25(5). Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2014-0011/html>