

resumen

**Objetivo:** describir las alteraciones autonómicas que padecen un buen número de pacientes afectados de la enfermedad de Parkinson, y que con frecuencia pasan desapercibidas. **Material y método:** se realizó búsqueda bibliográfica en Medline de los artículos relacionados con el tema, haciendo hincapié en los cambios de la tensión arterial y su manejo terapéutico. **Resultados y conclusiones:** la alteración de la tensión arterial se puede manifestar como hipotensión ortostática, especialmente postprandial, hipertensión en supino y, lo que es muy frecuente, ambas a la vez. Se aconseja que a los pacientes con Parkinson se les realice el estudio de la tensión arterial, incluyendo el control durante 24 horas (MAPA) si se dispone del mismo. Hay que valorar siempre si el tratamiento farmacológico para la enfermedad de Parkinson puede precipitar los síntomas vasomotores, en cuyo caso se deberá revisar su dosis. El fármaco de primera elección en caso de hipotensión ortostática es la fludrocortisona. Se pueden considerar otras alternativas en caso de intolerancia o pobre respuesta clínica. Los fármacos para la hipotensión ortostática pueden provocar hipertensión en decúbito y viceversa. **Palabras clave:** síndrome de Parkinson, alteraciones autonómicas, hipotensión ortostática, hipertensión en decúbito.

## Alteraciones autonómicas en pacientes con enfermedad de Parkinson

MIGUEL ÁNGEL IMÍZCOZ  
Cardiólogo.

ROSA LARUMBE Y PEDRO CLAVERO (revisores)  
Neurólogos. Complejo Hospitalario de Navarra

## Introducción

### Caso 1

Hombre de 65 años, que consulta por presentar desde 2 años antes clínica de cansancio al adoptar la postura de erguido, temblor en reposo y torpeza al caminar. En la exploración física destaca, además del temblor de reposo, una tensión arterial (TA) de 160/100 mmHg en decúbito con una frecuencia cardíaca de 62 latidos/min. La TA cae a 90/55 mmHg al levantarse, manteniendo la misma frecuencia cardíaca.

### Caso 2

Mujer de 83 años diagnosticada de enfermedad de Parkinson desde 6 años antes, con sintomatología tanto motora como no motora. Tiene tendencia a hipotensión ortostática y, de hecho, ha presentado dos caídas al caminar que se han atribuido a hipotensión. Se le coloca un registro de TA durante 24 horas y se observa que además durante la noche su TA tiende a ser elevada, alcanzando cifras de hasta 190/95 mmHg.

Estos pacientes comparten una sintomatología clínica común publicada en el año 1871 cuando James Parkinson describe en una monografía<sup>1</sup> las características clínicas de una enfermedad neurodegenerativa manifestada por temblor de reposo, bradicinesia y rigidez, identificada desde entonces como enfermedad de Parkinson (EP). Sin embargo, con el paso de los años se va conociendo que la enfermedad no sólo presenta las manifestaciones descritas como clásicas, sino que el espectro sintomático de la misma es más amplio que la primera descripción que hizo el autor.

La EP puede presentar síntomas no motores (SNM)<sup>2</sup> como alteraciones autonómicas y que, aunque ya se describían desde años antes, no se interpretaba que podía formar parte de la EP<sup>3</sup>. Los dos casos referidos al comienzo reflejan una realidad muy frecuente: pacientes con EP que padecen tendencia a hipotensión ortostática (caso 1) o bien pacientes a los que se añade una tendencia a cifras anormalmente elevadas de TA durante la noche (caso 2).

La EP se asocia con un aumento de la mortalidad con respecto a la población general (2,2 veces mayor, especialmente en aquellos pacientes con demencia asociada)<sup>4</sup> y en los pacientes de mayor edad que pre-

sentan inestabilidad postural o dificultad en la marcha<sup>5</sup>. El aumento de la mortalidad está presente en los que padecen la enfermedad en fase más avanzada, incluyendo tanto síntomas motores como no motores, hasta el punto de presentar un riesgo de mortalidad hasta 8,3 veces mayor en el grupo de los muy sintomáticos frente a los que presentan síntomas leves de la enfermedad<sup>6</sup>.

Se estima una prevalencia de la enfermedad en Europa de 1,8 % de la población mayor de 65 años<sup>7</sup>. El diagnóstico es muy poco frecuente por debajo de los 40 años y mucho más después de los 60 años, con una media de edad para el diagnóstico de 70,5 años<sup>8</sup>, aumentando hasta un 2,6% en mayores de 85 años. Es algo más frecuente en hombres que en mujeres y el debut en los varones suele ser en edades algo más tempranas: 67,5 años (hombres) frente a 72,6 años (mujeres).

## Aproximación patológica

Si bien Parkinson describió el cuadro clínico, no hizo lo mismo con la aproximación patológica de la enfermedad que se ha conocido posteriormente. En este momento se sabe que la clínica está relacionada con la pérdida de neuronas dopaminérgicas a nivel de la sustancia negra. Ello da lugar a la disminución en la actividad dopaminérgica en el estriado<sup>9</sup> y la presencia de inclusiones celulares conocidas como cuerpos de Lewy. Se producen por el depósito de la proteína alfa-sinucleína en el citoplasma de las neuronas del sistema nervioso central autónomo y los núcleos motores dorsales del glosofaríngeo y nervios vagales<sup>10</sup>. En el caso de los síntomas no motores su mecanismo es menos conocido.

El cuadro clínico es la manifestación de un complejo en el que el parkinsonismo clásico sólo es una parte del problema. Los síntomas clásicos serían la punta del iceberg<sup>11</sup> de otros síntomas como son las alteraciones del sueño, disfunción olfativa, denervación simpática cardíaca, estreñimiento, etc., que con frecuencia acompañan o en ocasiones preceden en mucho tiempo al cuadro clínico convencional<sup>12</sup>. A menudo no son valorados como los síntomas iniciales de la enfermedad debido a su baja especificidad. Por otra parte, se sugiere también la posibilidad de que el parkinsonismo sea la expresión clínica de diferentes tipos de lesiones neuropatológicas.

## Fisiología de la regulación autonómica y su alteración en la EP

Antes de describir las características de la disfunción autonómica es importante conocer la base fisiológica del sistema nervioso autónomo (SNA) y sus componentes. Samay Jain<sup>13</sup> describe la clasificación propuesta por Langley en la que se reconocen tres componentes: el sistema nervioso simpático (SNS), el sistema nervioso parasimpático (SNP) y el sistema nervioso entérico (SNE). A su vez, el SNS se divide en dos subsistemas según el mensajero químico que utilice: noradrenalina y adrenalina o acetilcolina. Se puede resumir que la acetilcolina es el mediador presináptico, tanto en el sistema simpático como el parasimpático y postsináptico del parasimpático, mientras que la noradrenalina y la dopamina, como precursor, intervienen en la estimulación del sistema simpático.

A nivel funcional el sistema simpático noradrenérgico regula el tono de los vasos sanguíneos y la estimulación del corazón, mientras que el simpático colinérgico lo hace regulando la sudoración. A su vez, el sistema parasimpático es el responsable de una constelación de funciones que incluyen la arritmia sinusal respiratoria, tono intestinal y urinario, salivación, lagrimeo y la constricción pupilar en la respuesta a la luz. Por otra parte, el sistema simpático adrenomedular utiliza la adrenalina como efector químico. La adrenalina, junto con la insulina y el glucagón regulan la glucosa sérica.

El fallo del sistema parasimpático colinérgico se acompaña de alteraciones como xerostomía (sequedad de boca), midriasis, estreñimiento, retención urinaria y fotofobia. Cuando el sistema autonómico se altera es difícil, si no imposible, distinguir si los síntomas que presenta el paciente de estreñimiento, distensión abdominal o reflujo esofágico son consecuencia de la denervación parasimpática colinérgica, entérica o pérdida de modulación de los reflejos autonómicos.

## Los síntomas “no motores” son muy frecuentes e incluso preceden a los “motores”

Actualmente se conoce que en la EP se producen importantes alteraciones en el sistema autónomo y, por tanto, pueden aparecer síntomas relacionados con su fallo. La denervación cardíaca simpática es prácticamente universal en estos enfermos. En segundo lugar, es muy frecuente la denervación noradrenérgica extracardiaca que, por causas no bien conocidas, provoca que la inervación extracardiaca sea menor que la cardíaca y, por último, es determinante el fallo del barorreceptor arterial (tabla 1).

También es importante conocer la respuesta tensional normal al ortostatismo. Al ponernos de pie, entre 500 a 700 ml de sangre pasan bruscamente a las extremidades inferiores y la circulación esplénica, sucediendo una serie de cambios fisiológicos consecuencia de la rápida disminución del retorno venoso al corazón, con menor llenado cardíaco y disminución del gasto cardíaco y TA. A continuación se produce la respuesta fisiológica con activación del sistema simpático y disminución del parasimpático, definido como reflejo barorreceptor e incremento de las resistencias periféricas, retorno venoso y gasto cardíaco, compensándose la disminución de la TA.

**Tabla 1.** Sistema nervioso autónomo (Langley y Cannon).

Sistema nervioso autónomo		
Sistema	Regulador	Mediador
Simpático	Constricción refleja arterial y estimulación cardíaca. Sudoración. Regulación sérica de glucosa.	Noradrenalina Dopamina Adrenalina Acetilcolina (sistema colinérgico)
Parasimpático	Arritmia sinusal respiratoria, tono gastrointestinal y urinario, salivación, lagrimeo, constricción pupilar a la luz.	Acetilcolina
Entérico	Funciones intestinales.	Adrenalina

## Sintomatología no motora en la Enfermedad de Parkinson

El cuadro clínico es más complejo que sólo la triada clásica (temblor, rigidez y bradicinesia), destacando como síntomas añadidos frecuentes y no siempre bien evaluados los SNM. Entre ellos destacan la disfunción cognitiva, alteraciones del sueño y disfunción autonómica, que es de lo que nos vamos a ocupar en este número. En los últimos años es cada vez más frecuente en la EP la descripción de síntomas acompañantes relacionados con alteraciones de tipo psiquiátrico o del sistema autonómico.

Esta alteración incluye estreñimiento, dificultad urinaria, disfunción eréctil, hipersudoración, sialorrea, alteración en la regulación tensional, tanto con ortostatismo como con respuesta hipertensiva al adoptar el supino y que se pueden manifestar en grado variable<sup>14</sup>.

El hecho de conocer su existencia abre varios interrogantes: ¿tiene trascendencia clínica o pronóstica?, ¿el mecanismo de producción forma parte de la propia fisiopatología de la enfermedad, o bien, es secundario al tratamiento farmacológico o a ambos? En los apartados siguientes se intentará dar respuesta a estas preguntas. Además de los interrogantes referidos, cada vez hay más evidencias de menor supervivencia en los grupos de pacientes con cuadro clínico más complejo, especialmente en aquellos que padecen alteración cognitiva e inestabilidad en la marcha<sup>15</sup>.

### Alteraciones autonómicas

#### Disfunción cardiaca

Uno de los problemas cardiovasculares que padecen los pacientes con EP como consecuencia de la denervación simpática cardiaca es la insuficiencia cronotropa. Se expresa con la pérdida de adaptación de la frecuencia cardiaca al requerimiento fisiológico del momento a lo largo del día y se puede confirmar al realizar pruebas de esfuerzo a estos pacientes<sup>16</sup>, persistiendo esta alteración incluso durante el sueño<sup>17</sup>. Con el desarrollo de la neuroimagen se pone en evidencia que en la EP se produce, en mayor o menor intensidad, la denervación simpática cardiaca<sup>18</sup>, especialmente con la pérdida de nervios noradrenérgicos post ganglionares. Una de las consecuencias de este hecho puede ser la alteración ritmo cardiaco. También puede ser uno de los factores condicionantes del cansancio precoz que padecen los enfermos de EP<sup>19</sup>.

Se ha barajado la posibilidad de que esta alteración represente un dato predictivo sobre la posibilidad de padecer posteriormente la enfermedad. En el análisis de un grupo de pacientes sin enfermedad neurológica conocida, aquellos que en la prueba de esfuerzo no

## Entre estos síntomas no motores se encuentran las alteraciones de la tensión arterial, con pérdida de capacidad de regulación de la misma

alcanzaban frecuencias cardiacas máximas esperables para su edad desarrollaron EP con más frecuencia<sup>20</sup>.

#### Alteración gastrointestinal

En muchos pacientes es frecuente el estreñimiento, definido como una frecuencia de deposición inferior a tres veces por semana o la necesidad regular de utilizar laxante. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EP lo padecen y su severidad aumenta en la medida que avanza la enfermedad. No supone un síntoma predictor de EP ya que es muy frecuente en individuos sanos, especialmente en mujeres. Algunos estudios epidemiológicos en hombres sugieren que en los varones con un ritmo intestinal inferior a una vez al día, la posibilidad de desarrollar EP es mayor que en los que su ritmo intestinal es de dos o más veces al día<sup>21</sup>.

En ocasiones se ha descrito también en pacientes con EP cuadros de megacolon o pseudo-obstrucción intestinal. La sialorrea también es un síntoma frecuente, acompañada en ocasiones de disfagia<sup>22</sup> que puede tratarse con distintas alternativas terapéuticas<sup>23</sup>. En mayor o menor medida también puede haber distensión abdominal, náuseas y disminución del apetito, relacionados con la disfunción autonómica. Hasta un 63% de los pacientes pueden presentar algún tipo de síntomas digestivos.

#### Sudoración anormal e intolerancia al calor

La alteración en la sudoración llega a presentarse en la mitad de los pacientes con EP. Puede aparecer tanto hiperhidrosis, que es más frecuente en la mitad superior del cuerpo, o lo contrario, disminución de sudoración que, de aparecer, lo hace en la mitad inferior. Es frecuente por otra parte que estos pacientes soporten mal el calor.

**Tabla 2.** Factores que influyen en la hipotensión ortostática y causas no neurológicas<sup>29</sup>

Factores que influyen en la hipotensión ortostática	
Velocidad en el cambio de postura	
Momento del día (peor por la mañana)	
Reposo prolongado	
Ambiente caluroso	
Aumento de presión intratorácica (micción, defecar o tos)	
Comer o tomar alcohol	
Ejercicio físico	
Maniobras posicionales (compresión abdominal, postura de cuclillas)	
Fármacos con propiedades vasoactivas, incluidos los agentes dopaminérgicos	
Causas no neurológicas de hipotensión ortostática	
Bajo volumen intravascular	Hemorragia, quemaduras, hemodiálisis.
Alteración electrolítica	Ingesta inadecuada, pérdida de volumen (vómitos, diarrea), diabetes insípida, diuréticos.
Vasodilatación	Fármacos, alcohol, calor, fiebre, dilataciones varicosas venosas, insuficiencia cardíaca.
Miocárdicas	Miocarditis
Insuficiente llenado ventricular	Mixoma auricular, pericarditis constrictiva
Bajo gasto cardíaco	Estenosis aórtica

### Disfunción urinaria y sexual

Otra de las alteraciones frecuentes en la EP es la aparición de disfunción urinaria con una prevalencia que puede llegar al 50% en algunos grupos de pacientes. En los hombres de edad avanzada es difícil saber qué parte de dicha sintomatología corresponde a la enfermedad o a la asociación de problemas de hiperplasia prostática sintomática. De la misma manera, la disfunción eréctil es más frecuente en los hombres que padecen EP que en los hombres sanos de su edad. El padecerla puede ser un síntoma precoz de la EP, hasta el punto que hombres que desarrollan la enfermedad ya presentaron disfunción eréctil tiempo antes de padecerla (2,7 a 4 veces mayor probabilidad de manifestarse que en los que no padecen disfunción eréctil)<sup>24</sup>.

### Hipotensión ortostática o postprandial e hipertensión en supino

La hipotensión ortostática (HO) se define como la reducción de 20 mmHg de tensión sistólica o de 10 mmHg de diastólica en los 3 primeros minutos de adoptar el ortostatismo<sup>25</sup>. Es la manifestación del fallo simpático autónomo en su función vasoconstrictora. Se produce con gran frecuencia entre los pacientes con EP y se estima que puede llegar a presentarlo desde un 30% en los pacientes con EP<sup>26</sup> hasta un 58% de los que presentan síntomas parkinsonianos<sup>11</sup>. Posiblemente es el síntoma cardiovascular más frecuente o, al menos, el más reseñado por su importante repercusión sintomatológica. La

HO es uno de los síntomas no motores más frecuentes y la causa más importante de hospitalización, junto con las infecciones sobrevenidas<sup>27</sup>.

Con el paso de los años se pierden barorreceptores, lo que afecta, independientemente de la EP, hasta al 50% de los sujetos por encima de los 50 años<sup>28</sup>, hecho que puede potencial más la sintomatología. Además de estos factores, hay otros, no siempre en relación con el problema neurológico, que se pueden asociar e incrementar la sintomatología ya referida (tabla 2).

Los pacientes con EP sufren HO con frecuencia y es más intensa en la medida que la enfermedad está más avanzada y la anomalía a nivel de los barorreceptores es mayor.

### Diagnóstico de la hipotensión ortostática

Aunque el diagnóstico es fundamentalmente clínico, se puede confirmar y complementar con exploraciones dirigidas a conocer su mecanismo o su intensidad<sup>30</sup>. La primera de ellas es el test del plano inclinado, que se realiza sobre una camilla basculante (figura 1). La técnica de dicho test es sencilla. Se debe realizar en una habitación con temperatura ambiente entre 23 y 26 grados, sobre una camilla que permita modificar su posición desde la horizontal hasta la vertical. Una vez acostado el paciente en posición horizontal, se procede a la monitorización de la frecuencia cardíaca (FC) y de la tensión arterial (TA). A continuación, se inclina la camilla a 60 grados, manteniéndola en esa posición durante 10 minutos y

Figura 1. Test del plano inclinado.



se mide el comportamiento de la TA y FC en situación basal, cada minuto durante el test y hasta 20 minutos después de haber recuperado la posición supina.

Se considera como respuesta patológica si la TA sistólica cae 20 mmHg o más durante el test o en el período posterior. A pesar de que la definición de HO incluye también la TA diastólica, habitualmente sólo se usa la sistólica. La determinación simultánea de noradrenalina no ha mostrado diferencias significativas entre el grupo con HO o sin ella.

Otra maniobra que puede ser útil es la de Valsalva<sup>31</sup>. Consiste en valorar los cambios de la TA durante el transcurso de la misma. Es un buen indicador de la integridad de los barorreceptores y de la respuesta adrenérgica de los mismos. Se instruye al sujeto para realizar una espiración prolongada durante 15 segundos contra una resistencia, alcanzando una presión intratorácica de 40 mmHg. Se registra la TA y FC antes y después de 15 segundos del inicio. Se identifican 4 fases de la maniobra. La fase I corresponde con el comienzo de la misma. En la fase II, durante los siguientes 10 segundos se observa la caída de la TA sistólica (TAs) y el aumento de la FC que se atribuye a la reducción del gasto cardiaco al disminuir el retorno venoso con suspensión del tono cardiovagal hasta el final de dicha fase. A unos 8 segundos desde el comienzo (fase II tardía), se recuperan los dos parámetros por el aumento del tono simpático. Al final de la maniobra, fase III, se produce la súbita pérdida de presión en las cavidades abdominales y recuperación del volumen sanguíneo y en la fase IV, ya en reposo, se normalizan tanto la TAs como la FC, recuperando la situación basal.

Se interpreta que los barorreceptores participan de manera fundamental en la respuesta de TA y FC, tanto en los primeros segundos como al final de la fase III y en la fase IV. Es una buena maniobra para confirmar la integridad del sistema autónomo y, aunque los resultados pueden ayudar a determinar el mecanismo de la HO y la severidad relacionada con la pérdida de barorreceptores, su práctica no siempre es cómoda en la clínica diaria.

Otra situación clínica que frecuentemente se asocia con la HO es la hipotensión postprandial. Es similar a la HO, salvo por el momento de presentación. Se define como la caída de la TA mayor de 20 mmHg en las dos horas siguientes a la comida<sup>32</sup>.

Una de las dudas que surgen cuando el paciente presenta el cuadro de HO es saber qué papel puede estar jugando el tratamiento farmacológico que toma para la EP. También es muy importante realizar el diagnóstico diferencial con otros procesos clínicos y el papel que puedan estar jugando otros fármacos administrados, tareas ambas en ocasiones difíciles. Aunque los tratamientos pueden ser variados repasaremos los más utilizados<sup>33</sup>.

## **En la hipotensión ortostática se debe regular la ingesta de líquidos y evitar las maniobras hipotensoras**

### **Fármacos más utilizados en la EP y su implicación en el problema**

Uno de los primeros pasos en el manejo de la HO es conocer si el tratamiento farmacológico que el paciente sigue para su EP participa o precipita las alteraciones del sistema autónomo. Cuando se inicia el tratamiento con fármacos, se debe conocer las cifras de tensión arterial basal y en posición ortostática, datos que nos pueden ayudar si el paciente posteriormente comienza con sintomatología. También debemos analizar otros tratamientos asociados, especialmente antidepresivos, diuréticos y antihipertensivos. En caso de darse esta asociación debemos valorar si es necesario modificar estas prescripciones.

A continuación repasamos algunos de los principios activos más usados:

#### **Levodopa**

Se considera como el fármaco más eficaz para el tratamiento sintomático de los problemas de acinesia de la EP. Al ser un precursor de la dopamina y noradrenalina, actúa reponiendo la misma que falta a nivel de los ganglios basales y aliviando la sintomatología. La posibilidad de relación entre HO y el fármaco se comenzó a sospechar al poco tiempo de iniciarse su uso, pero los datos expresados en la literatura muestran un resultado poco concluyente a nivel cardiovascular.

El efecto hipotensor del fármaco es variable y viene derivado de la acción de la dopamina que, a nivel periférico, produce dilatación de los vasos de resistencia (renal y mesentérico), disminuyendo el transporte de sodio a nivel renal y pudiendo eventualmente aumentar la natriuresis y diuresis<sup>34</sup>.

Las concentraciones séricas del fármaco son similares en los pacientes con y sin HO. Hay quien postula que la pérdida de inervación simpática es más determinante para el desarrollo de HO. Es importante también tener en cuenta que la conversión de levodopa en dopamina

fuera del SNC aumenta la concentración sérica de esta última y de su metabolito principal, el ácido dihidroxi-fenilacético, que puede tener efecto vasodilatador. En este sentido, es bien conocido en la práctica que la administración de dopamina intravenosa a dosis bajas produce la vasodilatación del paciente.

En la práctica, el efecto sobre el sistema cardiovascular está reducido por la administración simultánea de algún inhibidor de la descarboxilasa como carbidopa o benserazida. Sin embargo, la administración de ambos fármacos se acompaña de una significativa reducción de la TA, especialmente sistólica, con poco cambio de la frecuencia cardíaca<sup>35</sup>.

### Agonistas de la dopamina

Se trata de un grupo de fármacos sintéticos que estimulan directamente los receptores de la dopamina. Entre ellos se encuentran la cabergolina y bromocriptina con indicación clínica muy limitada por sus efectos secundarios a nivel cardiovascular. La cabergolina aumenta el riesgo de enfermedad valvular cardíaca, en especial en pacientes hiperprolactémicos<sup>35</sup>. Otros fármacos de uso más frecuente son pramipexol, ropinirol y rotigotina. La apomorfina es un fármaco administrado por vía parenteral que es utilizado fundamentalmente como rescate, pero apenas se usa de forma crónica. Es bien conocido que los fármacos agonistas de dopamina facilitan la aparición de HO, llegando a presentar después de su administración en el test de mesa basculante un descenso medio de la TA sistólica de hasta 12,5 y TA diastólica de 5,2 mm de Hg inmediatamente después de inclinar la mesa, efecto que se reduce pasados 5 minutos<sup>36</sup>.

### Inhibidores de la monoaminoxidasa

Su eficacia en la EP se basa en el bloqueo de enzimas que degradan la dopamina a nivel cerebral. El uso de dicho grupo de fármacos puede retrasar la necesidad de indicar levodopa o agonistas dopaminérgicos. Los IMAO-B son una opción en el tratamiento de la EP aunque tienen menor eficacia que la levodopa y los agonistas dopaminérgicos en la reducción de síntomas. Parece que sus efectos cardiovasculares son similares a los agonistas dopaminérgicos<sup>37</sup>. En una revisión sistemática realizada con selegilina frente a placebo se observó una mejora de los síntomas en el grupo tratado con el fármaco, sin apreciarse diferencias significativas en la mortalidad<sup>38</sup>.

En resumen, el tratamiento farmacológico administrado a los pacientes con EP puede ser responsable o al menos potenciar la HO que padecen este grupo de enfermos.

## **Si hay hipertensión al decúbito, acostarse con la cama inclinada y utilizar sistemas de compresión**

### Hipertensión en posición supina

Es conocido que la HO es la alteración tensional más frecuente o al menos la más conocida en la EP, en ocasiones coexiste con la hipertensión en posición supina (HS). Este hecho no siempre es bien estudiado y tampoco se conoce su mecanismo de acción, aunque se interpreta que pueda tener relación con cambios en el ciclo circadiano de estos pacientes. En estudios realizados utilizando registro tensional de 24 horas, se observa una mayor tendencia a hipertensión arterial nocturna en pacientes con HO<sup>39,40</sup>.

Paradójicamente, esta alteración del ciclo circadiano se acompaña de hipotensión postprandial y ortostática, hecho que se interpreta como que estos pacientes sufren una alteración más importante del sistema autónomo<sup>41</sup>. El hecho de presentar la alteración en la regulación de la TA, con hipertensión en supino y sin acomodación de la TA durante la noche puede expresar la denervación simpática con consecuencia de una exagerada vasoconstricción. Por el momento no se conoce la trascendencia clínica que pueda tener el hallazgo de fases hipertensivas nocturnas o diurnas salvo la mayor complejidad a la hora de decidir el tratamiento farmacológico de estos pacientes, aunque se ha observado un mayor daño de órganos diana<sup>42</sup>.

### Manejo de las alteraciones de la tensión arterial

#### Hipotensión ortostática

En primer lugar, y una vez hecho el diagnóstico, debemos reevaluar el tratamiento farmacológico. Se debe considerar la suspensión de alfa1-bloqueantes, diuréticos o antidepresivos tricíclicos. Una vez analizado este aspecto, debemos valorar las alternativas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, que puedan ayudar al paciente:

## Agua y sal

Como ya se ha expresado, al adoptar la bipedestación se calcula que entre 500 y 700 ml de sangre se desplazan a las extremidades inferiores y abdomen. En los pacientes con EP y disfunción autonómica el aporte de líquido no parece influir significativamente en la tensión arterial. Sin embargo, en los pacientes con la misma disfunción pero sin EP, el aporte oral de 350 a 500 ml de agua tiene como consecuencia que a los 30 minutos se observe el aumento de la TA sistólica entre 23 y 31 mmHg y la TA diastólica entre 15 y 25 mmHg<sup>43</sup>. Por ello, se recomienda la ingesta de un aporte suplementario de líquido, en torno a los 500 ml por las mañanas, sobre todo en los pacientes sintomáticos con hipotensión matinal. No hay suficiente seguimiento clínico de este consejo a largo plazo para saber su evolución en el tiempo.

Un efecto similar tiene el aumento en la ingesta de sal, que también contribuye a aumentar el volumen plasmático<sup>44</sup>, a pesar de que el consejo de ingerir entre 9 a 12 g. de sal común al día puede tener otras implicaciones como puede ser el aumento de problemas cardiovasculares. Actualmente esta recomendación es objeto de debate<sup>45,46</sup>, por lo que se aconseja medir la excreción urinaria de sodio y decidir si continuar o no con esta medida. En cualquier caso, faltan estudios amplios que apoyen estas medidas en los pacientes con HO y EP.

## Maniobras posturales

También se han recomendado algunos ejercicios con el fin de mejorar el retorno venoso y maniobras físicas o posturales como caminar de puntillas, aunque el beneficio no está claro. Adoptar la posición de cuclillas puede mejorar los síntomas de HO, aunque no ha demostrado un incremento mayor de 10 a 15 mmHg de TA<sup>47</sup>. Algunos pacientes pueden beneficiarse del uso de medias de compresión (30 a 40 mmHg) en las piernas o fajas abdominales. Ambas medidas disminuyen o reducen el paso de sangre a las extremidades inferiores o territorio mesentérico.

## Tratamiento farmacológico

Si los cambios en el estilo de vida no son suficientes para prevenir la hipotensión ortostática se puede recurrir a fármacos, aunque también con resultado incierto.

### Fludrocortisona

En el primer momento se aconseja iniciar monoterapia con fludrocortisona<sup>48</sup>, un mineralcorticoide sintético que aumenta el volumen circulante. Mejora la sensibilidad de los vasos sanguíneos y puede contribuir a aumentar las resistencias vasculares periféricas. Se inicia con 0,1 mg al día, por la mañana, con aumentos progresivos hasta 0,3 mg al día.

## **Si las medidas no farmacológicas para la hipertensión al decúbito son ineficaces, indicar antihipertensivos de vida media corta**

Se debe vigilar la aparición de edema o hipertensión al adoptar el supino, en cuyo caso se debe valorar si suspender el medicamento o reducir la dosis. Se aconseja también medir el potasio sérico si se administra a dosis altas y durante las primeras semanas, debido a que puede ser necesario asociar suplemento de potasio.

Otra de las limitaciones para su uso es que el paciente desarrolle HS consecuencia del aumento de las resistencias vasculares periféricas, con las complicaciones de manejo que este hecho puede acarrear.

### Agentes simpaticomiméticos

Un segundo nivel incluye este grupo de fármacos. Unos presentan efecto directo y otros actúan por efecto indirecto simpático vasopresor. El grupo de simpaticomiméticos está indicado de manera puntual o si no se tolera la fludrocortisona. El efecto está posiblemente relacionado con el aumento de estímulo en los receptores adrenérgicos y mejora de la afinidad por los mismos, hecho que se encuentra alterado cuando existe fallo autonómico.

Entre los de efecto indirecto se encuentra la efedrina, a dosis entre 25 a 50 mg/8h y, de efecto directo, la midodrina. Esta última es un agonista alfa adrenérgico que no atraviesa la barrera hematoencefálica y cuyo principio activo es la desglímidodrina, que actúa aumentando el tono vascular y la TA. El efecto hemodinámico del fármaco es de una subida de la TA entre 15 a 30 mmHg que se mantiene entre 2 a 3 horas.

Las limitaciones de este grupo de fármacos son importantes ya que no se deben utilizar en pacientes con enfermedades cardíacas avanzadas, hipertensión no controlada o retención urinaria. La HS y la aparición de taquicardias también limitan su uso.

## Otros

Los AINE pueden utilizarse como alternativa en caso de intolerancia o falta de eficacia de los fármacos anteriores. Raramente son eficaces en monoterapia y en ocasiones se utilizan en combinación terapéutica con otros como café, eritropoyetina o piridostigmina. La eritropoyetina puede ser eficaz cuando el paciente presenta anemia asociada.

La cafeína puede tener un buen efecto vasopresor al inhibir los receptores de adenosina que produce vasodilatación. Dos o tres cafés al día (entre 100 a 250 mg) y especialmente después de las comidas puede aliviar la hipotensión posprandial<sup>49</sup>. La base para el uso de piridostigmina es la inhibición de la acetilcolinesterasa, con aumento de la noradrenalina a nivel postsináptico y beneficiando los cuadros de hipotensión ortostática. Sin embargo, en un estudio doble ciego que evaluó su uso en monoterapia o asociada con midodrina, sólo presentó una ligera mejoría de los cuadros de HO<sup>50</sup>.

En ocasiones, y si todo lo anterior ha fallado, se podrían probar análogos de vasopresina o antagonistas de la dopamina como metoclopramida. Sin embargo, su eficacia es poco clara, presentan efectos adversos frecuentes e incluso pueden empeorar la sintomatología de la EP, lo que claramente limita su uso.

## Hipertensión en decúbito

Si el manejo de la HO en ocasiones es complejo, aún es más el de la HS y especialmente si ambos coexisten, cosa que sucede en la mitad de los pacientes con HO. Es frecuente que el tratamiento para la HO empeore la HS y viceversa, por lo que se aconseja en estos pacientes extremar las medidas no farmacológicas. La asociación de ambas alteraciones tensionales suponen, además, mayor riesgo de daño visceral y se debe ser cauteloso a la hora de elegir el fármaco.

Como primera medida no farmacológica recomendada es la de evitar estar acostado durante el día y dormir con la porción superior de la cama semincorporada, entre

10° a 20°, lo que supone un equivalente al test de plano inclinado. En caso de utilizar fármacos, sería preferible indicar los de vida corta como atenolol, nitroglicerina, captopril<sup>51</sup> o nifedipina. Otros autores opinan que la hidralazina o minoxidil presentan menor eficacia<sup>52</sup>. En cualquier caso, las publicaciones son dispersas y de baja calidad, lo que condiciona que las recomendaciones también puedan ser discutibles<sup>53</sup>.

## Reflexiones finales

**La alteración de la tensión arterial se puede manifestar como hipotensión ortostática, especialmente postprandial, hipertensión en supino y, lo que es muy frecuente, ambas a la vez.**

**Se aconseja que a los pacientes diagnosticados de EP se les realice el estudio de la tensión arterial, incluyendo el control durante 24 horas (MAPA) si se dispone del mismo.**

**Valorar siempre si el tratamiento farmacológico para la enfermedad de Parkinson puede precipitar los síntomas vasomotores, en cuyo caso se deberá revisar su dosis.**

**El fármaco de primera elección en caso de hipotensión ortostática es la fludrocortisona, valorando otras alternativas en caso de intolerancia o pobre respuesta clínica.**

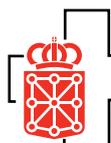
**Con frecuencia el tratamiento farmacológico es complejo ya que los fármacos para la hipotensión ortostática pueden provocar hipertensión en decúbito y viceversa.**

**Es necesario realizar ensayos clínicos bien diseñados sobre el manejo de la hipertensión supina e hipotensión ortostática en pacientes con enfermedad de Parkinson.**

## BIBLIOGRAFIA

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy: Sherwood, Neely and Jones, London 1817.
2. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235
3. García Ruiz P, Chaudhuri K R, Martínez Martín P. Non motor symptoms of Parkinson's disease. A review... from the past. *J Neurol Sci* (2014)
4. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.01.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.01.002)
5. Xu J, Gong DD, Man CF et al. *Acta Neurol Scand* DOI:10.1111/ane.12201
6. Lo RY, Tanner CM, Albers KB et al. Clinical features in early Parkinson disease and survival. *Arch Neurol*. 2009; 66: 1353
7. Lonneke M L, Verbaan D, van Roodden S et al. Relation of clinical subtypes in parkinson's disease with survival. *Movement Disorders* 2014;29:150
8. Rijk M C, Launer L J, Berger K et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54 (suplement 5):S21.
9. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Berstein AL, et al. Incidence of Parkinson disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1015
10. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm* 2006;70:9-15.
11. Asahina M, Vichayanrat E, Low DA et al. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 84:674
12. Langston JW. The Parkinson's Complex: Parkinsonism is Just the tip of the iceberg. *Annals of Neurology* 2006;59:591
13. Palma JA, Kaufmann H, Autonomic disorders preceding Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 20S1 (2014) S94-S98
14. Jain S, Goldstein D S. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson Disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis* 2012; 46(3):572 doi:10.1016/j.nbd.2011.10.025.
15. Verbaan D, Marinus J, Visser M et al. Patient -reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007;69: 333
16. de Lau L M L, Verbaan D, Marinus J, et al. Survival in Parkinson's disease. Relation whith motor and non-motor features. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Mar 12. pii: S1353-8020(14)00087-X. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2014.02.030.
17. Di Francisco-Donoghue J, Elokda A, Lamberg EM, et al. Norepinephrine and cardiovascular responses to maximal exercise in Parkinson's on and off medication. *Mov Disord* 2009;24:1773
18. Palma JA, Urrestarazu E, Alegre M et al. Cardiac autonomic impairment during sleep is linked with disease severity in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2013;124:1163
19. Amino T. Et al. Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. *Brain Path* PubMed:15779234
20. Nakamura T, Hirayama M, Hara T et al. Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in Parkinson. *Movement Disorders* 2011;26:1871
21. Palma JA, Carmona-Abellan MM, Barriobero N et al. Is cardiac function impaired in premotor Parkinson's disease? A retrospective cohort study. *Mov Disord* 2013;28:591
22. Abbott RD, Petrovitch H, White LR et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:456
23. Bagheri H, Damase- Michel C, Lapeyre-Mestre M et al. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:213
24. van Hooren MR, Baijens L W, Voskuilen S et al. Treatment effects for dysphagia in Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2014 doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2014.03.026. En prensa
25. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA et al. Erectil function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007;166:1446
26. The definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *J Auton Syst* 1996;58:123-4
27. Velseboer DC1, de Haan RJ, Wieling W et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:724-9. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2011.04.016
28. Willis A , Schootman M, Kung M et al. Predictors of survival in patients with parkinson disease. *Arch Neurol* 2012;69:601
29. Iodice V, Low D, Vichayanrat E et al. Cardiovascular dysfunction in Parkinson's disease and Parkinsonian síndromes. *Parkinson's síndrome*. 2 ed. R.F.Pfeiffer, Z.K. Wszolek and M. Ebadi (Boca Raton: CRC Pres): 353-374
30. Stueberner E, Vichayanrat E, Low D, et al. Twenty-four hour non-invasive ambulatory blood pressure and heart rate monitoring in parkinson's disease. *Frontiers in Neurology* 2013;vol4:article49.
31. Oka H, Yoshioka M, Onouchi K et al. Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:2425
32. Vogel E, Sandroni P, Low P A. Blood pressure recovery from Valsalva maneuver in patients with autonomic failure. *Neurology* 2005;65:1533
33. Umehara T, Toyoda C, Oka H. Postprandial hypotension in de novo Parkinson's disease: A comparison with orthostatic hypotension *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jun;20(6):573
34. Sánchez-Ferro A, Benito-Leon J, Gómez-Esteban J C. The management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology* 2013;4: doi:10.3389/fneur.2013.00064
35. Noack C, Schroeder C, Heusser K et al. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. 2014 Apr 30. pii: S1353-8020(14)00148-5. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2014.04.007 En prensa <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2014.04.007>

36. Sherlock M, Toogood A, Steeds R. Dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia and cardiac valve dysfunction; a lot done but much much more to do. *Heart* 2009;95:522
37. Haapaniemi T H, Kallio M, Korpelainen J T, et al. Levodopa, bromocriptine and selegiline modify cardiovascular responses in Parkinson's disease. *J. Neurol* 2000;247:868
38. Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006661. DOI: 10.1002/14651858.CD006661.pub2. <http://www.update-software.com>
39. Turnbull K, Caslake R, Macleod A et al. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane database Syst Rev* 2012;3:CD004898
40. Tsukamoto T, Kitano Y, Kuno S. Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease. *Brain and Behaviour* 2013;3:710
41. Benzano K, Díez-Arriola B, Tijero B et al. Nocturnal hypertension and dysautonomia in patients with parkinson's disease: are they related? *J Neurol* 2013;260:1752
42. Sommer S, Aral-Becher B, Jost W. Nondipping in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011, Article ID 897586
43. Arnold A, Biaggioni I. Management approaches to hypertension in autonomic failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21:481
44. Deguchi K, Ikeda K, Sasaki I et al. Effects of daily water drinking on orthostatic and postprandial hypotension in patient with multiple system atrophy. *J. Neurol.* 2007;254:735
45. Waters W, Platts S, Mitchell B M et al. Plasma volumen restoration with salt tablets and water after bed rest prevents orthostatic hypotension and changes in supine hemodynamic and endocrine variables. *Am. J. Physiol. Heart Cir. Physiol.* 2005;288:H839
46. Dariush Mozaffarian, Saman Fahimi, Gitanjali M et al. (NUTRICODE) Global Sodium Consumption and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2014;371:624-34.
47. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD009217.
48. Tutaj M, Marthol H, Berlin D et al. Effect of physical countermeasures on orthostatic hypotension in familial dysautonomia. *J. Neurol* 2006;253:67
49. Perez-LLoret S., Rey M.V., Pavy-Le Traon A. et al. Emerging drugs for autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Experr Opin. Emerging Drugs* 2013;18:39-53
50. Ornot J, Goldberg M R, Biaggioni I et al. Hemodynamic and humoral effects of caffeine in autonomic failure. *N Engl J Med* 1985;313:549
51. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 2006;63:513
52. Briasoulis A, Silver A, Yano Y, et al. Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014 Feb;16(2):141-8
53. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A et al. Management of hypertension in the setting of autonomic dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2006;8:105
54. Arnold A.C., Biaggioni I. Management approaches to hypertension in autonomic failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:481-485



**Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea**



**ISSN**

1138-1043

**DEPÓSITO LEGAL**

NA-1263/1997

**INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES**

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

**E-mail**

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

**Web**

www.bit.navarra.es

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

**PRESIDENTA**

Cristina Ibarrola Guillén

**VICEPRESIDENTE**

Ignacio Yurss Arruga

**VOCALES**

Cristina Agudo Pascual

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

M<sup>a</sup> Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

**COORDINADOR**

Juan Erviti López