

eman ta zabal zazu

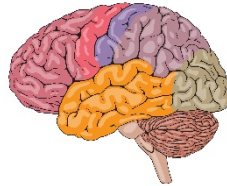


Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

TESIS DOCTORAL

TRASTORNOS DISAUTONÓMICOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON



KOLDO BERGANZO CORRALES

2023

DIRECTORES:

DR. MANUEL FERNÁNDEZ MARTÍNEZ

DR. PEDRO GRANDES MORENO

ÍNDICE TESIS:

1. **Prólogo y agradecimientos -17-.**
2. **Introducción y justificación -21-.**
3. **Marco teórico -23-.**
 - 3.1. **Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson -23-.**
 - 3.2. **Sistema nervioso vegetativo: revisión y conceptos -27-.**
 - 3.3. **Afectación cardiovascular por disautonomía -31-.**
 - 3.4. **Tensión arterial en pacientes con enfermedad de Parkinson -35-.**
4. **Herramientas metodológicas -37-.**
 - 4.1. **Introducción -37-.**
 - 4.2. **Reclutamiento de pacientes -39-.**
 - 4.3. **Síntomas disautonómicos en la enfermedad de Parkinson y escalas clínicas -41-.**
 - 4.4. **Estudio neurovascular -45-.**
 - 4.5. **Gammagrafía cardiaca con ¹²³I-MIBG -47-.**
 - 4.6. **Análisis estadístico -51-.**
5. **Hipótesis y objetivos -53-.**
 - 5.1. **Hipótesis -53-.**
 - 5.2. **Objetivos -55-.**
6. **Resultados -57-.**
 - 6.1. **Resultados sobre el estudio de los síntomas no motores en EP -57-.**
 - 6.2. **Resultados sobre el estudio de los síntomas disautonómicos en EP, MSA y PSP -63-.**

6.3. Resultados sobre el estudio de la tensión arterial e hipotensión ortostática en pacientes con EP -67-.

6.4. Resultados sobre los subestudios de gammagrafía cardiaca en los pacientes con EP y MSA -75-.

7. Discusión de resultados -79-.

8. Conclusiones generales de la tesis -87-.

9. Bibliografía -89-.

ABREVIATURAS:

AMS-p: atrofia multisistémica variedad parkinsoniana.

C/M: corazón/mediastino.

CAN: central autonomic network.

DCL: demencia con cuerpos de Lewy.

EP: enfermedad de Parkinson.

FAP: fallo autonómico puro.

FC: frecuencia cardiaca.

HO: hipotensión ortostática.

hTA: hipotensión arterial.

HTA: hipertensión arterial.

Lpm: latidos por minuto.

MIBG: metayodobenzilguanidina.

MIBI: metoxi-isobutil isomitrilo.

MV: maniobra de Valsalva.

NMSQuest: non motor symptoms questionnaire.

NMSS: non motor symptoms scale.

NO: óxido nitroso.

PDQ-39: cuestionario de calidad de vida en enfermedad de Parkinson.

POTS: síndrome de taquicardia postural ortostática.

PSP: parálisis supranuclear progresiva.

REM: rapid eye movement.

RPT: tiempo de recuperación.

SAM: síncope autónomo-mediado.

SCOPA AUT: the Scales for Outcomes in Parkinson's disease Autonomic.

SN: sustancia negra.

SNA: sistema nervioso autónomo.

SNC: sistema nervioso central.

SNE: sistema nervioso entérico.

SNM: síntomas no motores.

SNP: sistema nervioso parasimpático.

SNS: sistema nervioso simpático.

SNV: sistema nervioso vegetativo.

TA: tensión arterial.

TAD: tensión arterial diastólica.

TAS: tensión arterial sistólica.

UMSAR: The Unified Multiple System Atrophy Rating Scale.

UPDRS: Unified Parkinson's disease Rating Scale.

VIP: péptido vasoactivo intestinal.

1. PRÓLOGO Y AGRADECIMIENTOS:

Los trastornos del sistema nervioso vegetativo (SNV), es posible que hayan sido relegados a un segundo plano a lo largo del conocimiento de la medicina y en concreto de la neurología.

Sin embargo, en las últimas décadas y gracias a centros pioneros sobre la investigación en el campo del SNV como el Mount Sinai (Nueva York), Clínica Mayo (Rochester), Queen Square (Londres) entre otros, se ha visto que el comportamiento y el funcionamiento del SNV es algo muy dinámico y de enorme utilidad clínica. Así mismo, se está observando cómo la alteración en el mismo tiene consideraciones diagnósticas, pronósticas e implicaciones directas sobre la morbi-mortalidad de los pacientes.

Pues bien, hemos contado con la suerte que en el Hospital Universitario Cruces, entre los años 2009-2010, el Dr. Gómez Esteban quiso impulsar algo que el Dr. Zarranz Imirizaldu tenía ya en mente; crear y desarrollar una unidad sobre los trastornos del SNV, hecho que a fecha de publicación de esta tesis lleva años funcionando y no para de crecer, con la incorporación de dispositivos de última generación que permiten diseccionar y conocer cada parte del SNV (Sudoscan para la función sudomotora, cámaras termográficas...). La larga experiencia adquirida en los trastornos del movimiento, especialmente en la enfermedad de Parkinson (EP), donde esta patología es tan frecuente, ha sido facilitadora en el desarrollo de dicha unidad.

Aunque el servicio de neurología del hospital contaba con varios artículos en el campo, algunos de ellos sobre la utilidad en el diagnóstico diferencial en los parkinsonismos, el impulso definitivo llega con la rotación de Beatriz Tijero en el centro de Mount Sinai durante su 4º año de residencia. Allí, las maniobras de usar el electrocardiógrafo continuo para evaluar las distintas respuestas a estímulos o maniobras del SNV quedan

definitivamente obsoletas. Gracias a la ayuda del Dr. Horacio Kaufmann y su equipo descubrimos la medición hemodinámica no invasiva de la tensión arterial latido a latido mediante el primer dispositivo, Finometer®. Y desde ahí y con el esfuerzo del día a día junto a la incansable constancia del Dr. Gómez Esteban, tal y como hemos comentado, la unidad es una realidad consolidada.

En todo este desarrollo, he tenido la suerte de participar de una forma activa enlazando los dos campos que más atraían al grupo, los trastornos del movimiento y los trastornos del SNV.

De esa forma mi rotación en Londres en septiembre de 2010 en The National Hospital for Neurology & Neurosurgery y Hospital de Saint Mary, no solo contribuiría al desarrollo de la Unidad, sino que además sería una excelente oportunidad para asentar los cimientos para el desarrollo posterior de esta tesis.

De forma que no puedo más que agradecer, en especial a Juan Carlos, Beatriz y a Juanjo, la oportunidad prestada y el empuje continuo a profundizar mi conocimiento sobre los trastornos del SNV tanto en el campo de los trastornos del movimiento como fuera de él. Hecho que ha sido fundamental en mi desarrollo profesional y personal.

Actualmente me dedico a la gestión sanitaria, y aunque no trato con pacientes, sigo enfocado en dar lo mejor de mí para conseguir la mayor cantidad de salud en el mayor número de personas posibles. He tenido además numerosos cambios personales, no todos ellos favorables y sin embargo sigo explorando cómo alcanzar la mejor versión de mí mismo.

Quisiera agradecer a cada uno de aquellos pacientes que me ha hecho sentir que mi trabajo como médico es valioso. Siempre tengo la sensación de que a lo largo de mi vida he sido empujado por un camino previamente al menos esbozado, y la única razón entiendo que

son esos pacientes a los que, con mi labor, consigo ayudar día a día. Mención especial a la Asociación de Parkinson Bizkaia y a su presidenta Begoña, que nos han facilitado enormemente de una forma activa, la labor investigadora. Consiguen diariamente ilusionar y asistir a las personas con EP, siendo un auténtico motor de investigación.

También, agradecer al Dr. Manuel Fernández su ayuda en darme el empujón que necesitaba para la presentación de esta tesis y poderla culminar. Y cómo no, al Dr. Pedro Grandes, que como su apellido indica es una gran persona.

Para finalizar agradecer a mis profesores (académicos y de la vida) que han aportado algo positivo en mi vida, así como a las personas que no necesitan ser nombradas para estar en mi mente en este momento y que lo estarán por siempre.

KOLDO BERGANZO CORRALES

2. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN:

Desde el año 1998, en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Cruces los trastornos del movimiento y los trastornos del SNV han acaparado la atención de aquellos con ansias por investigar, explorando aquello que rodea al paciente neurológico. De mano de ese interés, han surgido numerosos artículos publicados, proyectos de investigación (nacionales e internacionales) así como un incremento en la experiencia de los participantes del grupo. Un primer gran hito a destacar es la defensa de la Tesis Doctoral del Dr. Juan Carlos Gómez-Esteban en el año 2007. Pues bien, en la misma ya se recogía la necesidad de que el resto de los integrantes del grupo, debían de seguir contribuyendo a la investigación iniciada y defender sus propias Tesis Doctorales. En el año 2016 Beatriz Tijero contribuyó con una nueva Tesis, dirigida por el Dr. Gómez-Esteban que profundizó en el estudio de la disautonomía en los parkinsonismos genéticos. Y finalmente, yo mismo inicié esta tesis que acabo culminando hoy.

En mi caso, me gustaría introducir varios aspectos básicos sobre el SNV que nos hagan entender el funcionamiento intrínseco de dicho sistema y la relación que guarda con los trastornos del movimiento, en especial, con la EP. Para ello, expondré tres estudios que abordan los trastornos del SNV en la EP y otros parkinsonismos. Con dicho objetivo, fueron empleadas para la valoración de los síntomas disautonómicos las escalas Non Motor Symptoms Scale (NMSS) y Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic (SCOPA AUT) y se hizo un estudio pormenorizado del comportamiento de la tensión arterial (TA) en pacientes con EP, junto al análisis de la presencia de hipotensión ortostática (HO). Además, a un subgrupo de pacientes del segundo y tercer estudio, se les realizó una gammagrafía cardiaca con 123-Meta-Yodo-bencil-guanidina (123-Y-MIBG).

3. MARCO TEÓRICO:

3.1. Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson.

La EP es una enfermedad crónica neurodegenerativa para la que no existe tratamiento curativo en la actualidad, a pesar de los avances que se están produciendo con la medicina de precisión y el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas [1]. La muerte de diferentes clases de neuronas, entre las que destacan, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (SN), deriva en síntomas neurológicos que van desde la rigidez a la pérdida de memoria [2]. Los pacientes presentan alteraciones neurológicas que progresan a lo largo del tiempo, con la consiguiente disminución de su salud y deterioro en la calidad de vida. Por tanto, el conocer y manejar todos los síntomas, así como la programación del soporte sintomático y paliativo a lo largo de la enfermedad son cruciales desde un inicio [3].

De hecho, en ausencia de un tratamiento eficaz que frene, module o cure la enfermedad, el impacto en la calidad de vida del paciente debe convertirse en una absoluta prioridad [4-7]. Esto se comparte con el resto de patologías neurológicas, para las que desgraciadamente no existen tratamientos modificadores en la actualidad.

Desde la descripción realizada por James Parkinson en 1817, con un claro énfasis en los síntomas motores, denominando a la enfermedad que más tarde heredaría su nombre “parálisis agitante” la situación ha ido cambiando, y la percepción de los médicos que atienden a este tipo de pacientes es que la enfermedad “no es la misma” o ha ido evolucionando. Probablemente, un mayor conocimiento de todo el espectro de la enfermedad y un manejo más “hecho a medida” o personalizado son las razones que justifican dicha impresión. No es de extrañar que actualmente todos aquellos síntomas que no son la rigidez, temblor, bradicinesia o alteraciones de la marcha, es decir, los síntomas no motores (SNM), estén ganando cada vez más importancia y atención. Sin embargo, no debemos hacer una separación muy estricta ya que los aspectos motores van

a tener influencia en los no motores y viceversa. Por ejemplo, una persona bloqueada difícilmente podrá moverse para un correcto proceso del sueño y en contra, un paciente deprimido y que pasa mucho tiempo en cama, muy probablemente sufrirá un deterioro motor secundario.

Durante el proceso asistencial se observa cómo todos los distintos grupos de síntomas contribuyen de una forma independiente en la merma calidad de vida y, por tanto, un manejo pormenorizado de cada uno de ellos mejora los resultados en salud obtenidos en global. Estos síntomas han de ser incluidos por tanto de forma regular en la entrevista clínica y ha de preguntarse acerca de ellos específicamente para su correcta valoración. El espectro de los SNM es amplio y diverso, los trastornos psiquiátricos, trastornos del sueño y alteraciones urinarias son algunos de los que más impacto tienen en la calida de vida [4]. Clásicamente, los síntomas motores causaban una clara merma en la calidad de vida [5], aunque no representaban bien el espectro sintomático de la enfermedad y no explicaban al completo los malestares del paciente. Es decir, existían pacientes con una situación motora óptima pero que no referían una buena calidad de vida. En la **tabla 1** se describen los SNM principales además de los síntomas motores clásicos o cardinales [8]. Dentro de las alteraciones neuropsiquiátricas encontramos el deterioro cognitivo, la demencia, los trastornos depresivos, la ansiedad y los trastornos por control de impulsos. En los trastornos del sueño, destaca el trastorno de conducta del sueño REM y la hipersomnía. Es típica también la hiposmia y otras alteraciones olfatorias. Por otro lado, y con gran impacto, existen las alteraciones digestivas como el estreñimiento, alteraciones urinarias y de la función sexual. Estas últimas pueden considerarse disautonómicas, completándose con las cardiovasculares que son representadas por la hipotensión ortostática y pérdida de arritmia respiratoria, así como las relacionadas con la sudoración.

Por último, existen múltiples alteraciones dermatológicas y relacionadas con la alteración sensitiva como son el dolor y las parestesias.

TABLA 1
Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson

Manifestaciones cardinales
Temblor de reposo
Rigidez
Acinesia
Inestabilidad postural
Manifestaciones no motoras
Neuropsiquiátricas
Déficit cognitivos sin demencia
Demencia
Depresión, ansiedad
Trastornos del sueño
Alteraciones oculares
Disartria
Disfagia
Anomalías olfatorias
Alteraciones autonómicas
Estreñimiento
Hipotensión ortostática
Alteración de la función sexual
Alteraciones urinarias
Sensitivas
Dolor, parestesias, calambres
Dermatológicas
Seborrea

El tratamiento específico de los distintos grupos de síntomas puede y debe lograrse a partir de numerosas terapias específicas y novedosas [9-16]. En ocasiones las terapias serán farmacológicas, pero siempre es recomendable realizar un abordaje no farmacológico ya que para corregir el defecto dopaminérgico, los pacientes ya reciben numerosos medicamentos. En ocasiones la correcta selección de la propia terapia dopaminérgica puede suponer una mejora en los síntomas no motores. Un cambio en los fármacos agonistas mejorará las alteraciones neuropsiquiátricas, por ejemplo, y en aquellos en los que la situación motora tenga influencia mejorarán, al optimizar las terapias antiparkinsonianas.

La prominencia o no de estos síntomas puede además clasificar a los pacientes con EP en distintos subgrupos ya que según esta presencia podrían tener un comportamiento diferente. Por ejemplo, en algunos estudios se estima que aquellos pacientes con síntomas motores axiales prominentes tienen con más frecuencia alteraciones cognitivas asociadas

[17,18]. Incluso si el cuadro es o no simétrico desde un punto de vista motor, influirá en la presencia de síntomas no motores [19].

3.2. Sistema nervioso vegetativo: revisión y conceptos.

El SNV se puede encontrar en cualquier parte del organismo, inerva cada uno de los sistemas, aparatos u órganos de los que se compone el cuerpo humano. En él, los *inputs* a través de las vías sensitivas inconscientes (quicio-osmo-mecanoreceptores, sensibilidad visceral) y *outputs* o vías motoras (actúan sobre músculo liso, glándulas o miocardio) son integrados para llevar a cabo reflejos y respuestas autónomas que permiten preservar actividades vitales como la respiración y el correcto funcionamiento cardiocirculatorio, entre muchos otros.

Por ello, dada su complejidad, ha pasado de sintetizarse desde la acuñación del término “sistema nervioso autónomo” en 1898 por el Profesor Langley, que se dividía en dos grandes subunidades, el SNV simpático (SNS) y el SNV parasimpático (SNP); a dividirse en cada vez más partes funcionales y estructurales, independientes, pero a su vez íntimamente relacionadas, que van más allá de ese sistema dual.

La última tendencia de los autores incluye el sistema nervioso entérico como una tercera parte estructural del SNV [20] y adicionalmente, dividen el SNV en al menos 5 apartados funcionales: SNS colinérgico, SNS noradrenérgico, SNS adrenérgico, SNP colinérgico y sistema nervioso entérico (SNE) [21].

El SNE como integrante “más joven” y muestra representativa de la organización del SNV está incluido en un auténtico eje cerebro-intestinal conectado por el resto del sistema (*figura 1*) [22]. En dicha imagen observamos cómo el sistema nervioso entérico, que está contenido en la pared gastrointestinal, recibe aferencias parasimpáticas y simpáticas con eferencias víscero-sensitivas interconectando con el cerebro por los centros parasimpáticos del bulbo raquídeo y los centros simpáticos de la médula espinal.

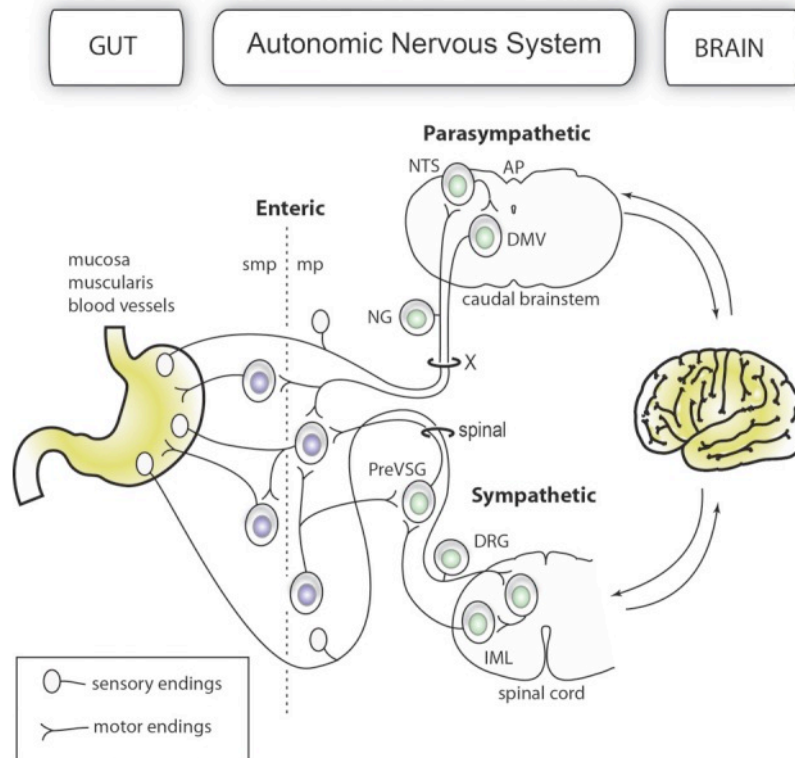


Figura 1: Integración del eje cerebro-intestinal.

Al igual que el modelo anatómo-funcional ha ido cambiando, desde el punto de vista fisiológico, y complicando aún más el citado esquema, a los neurotransmisores clásicos como la acetilcolina, noradrenalina y adrenalina, se han ido sumando varias moléculas como el neuropéptido Y, péptido vasoactivo intestinal (VIP), somatostatina, encefalinas, ATP, sustancia P y óxido nítrico (NO) a modo de co-transmisores [23].

Desde un punto de vista organizativo, no obstante, sigue vigente y resulta práctico dividir el SNV en dos grandes partes: el SNV central y SNV periférico, con independencia de si las neuronas están localizadas o no en el sistema nervioso central (SNC).

En el SNV periférico, distinguimos dos grandes estructuras: pre- y postganglionares. Las neuronas pregangliónicas que secretan acetilcolina, y postgangliónicas que secretan noradrenalina en el caso del simpático noradrenérgico y acetilcolina en el caso del parasimpático y del simpático colinérgico (sudoración fundamentalmente) se integran en

dicho tejido nervioso. A grandes rasgos, las pregangliónicas se sitúan en el sistema nervioso central, médula y cerebro y las segundas en el caso del SNP cerca de los órganos diana y en el caso del SNS en los ganglios simpáticos paravertebrales y otros ganglios-plexos viscerales.

Desde un punto de vista farmacológico, la acetilcolina secretada por las fibras preganglionares actúa sobre receptores nicotínicos, por lo que no pueden ser bloqueados por atropina. Las fibras postganglionares en cambio, secretan acetilcolina para actuar sobre receptores muscarínicos que sí pueden bloquearse mediante atropina. La noradrenalina y adrenalina actúan sobre los distintos tipos de receptores adrenérgicos. La médula adrenal secreta por sí misma, adrenalina y noradrenalina. Esto es útil a la hora de plantearnos el estudio funcional del SNV y conocer de los distintos fármacos que reciben los pacientes. Un betabloqueante, por ejemplo, tendrá escaso efecto sobre la sudoración y sin embargo su efecto hemodinámico será decisivo.

El SNV central o central autonomic network (CAN) es en realidad un entramado de estructuras que no sólo ayuda a la integración de las principales partes del SNV, sino que además lo regula, restándoles autonomía. El hipotálamo puede considerarse una parte central de esta red, pero la corteza, sistema límbico y estructuras del troncoencéfalo también son partes fundamentales. Por tanto, los componentes fundamentales de la CAN son: la corteza cingular anterior, ínsula, amígdala, hipotálamo, sustancia gris periacueductal, núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario, formación ventrolateral reticular del bulbo raquídeo y núcleos del rafe bulbar [24]. El hipotálamo además conecta el SNV con el sistema endocrino, permitiendo el control sobre la homeostasis y la correcta elaboración de los ritmos circadianos de las distintas funciones corporales. En el troncoencéfalo se encuentran también los centros cardio-respiratorios, de la micción y del vómito. Estas estructuras dan lugar a reflejos complejos, entre los que destacaré el arco o

sistema barorreflejo, que permite adaptar la tensión arterial a los cambios en la frecuencia cardíaca.

Debido a lo anterior, las lesiones o alteraciones de alguna de las estructuras o funciones mencionadas en los párrafos anteriores ocasionarán una disautonomía o enfermedad del SNV tanto como procesos agudos, crónicos, transitorios o permanentes. También existen formas localizadas de afectación del SNV: afectación pupilar en el S. Holmes-Adie, lágrimas de cocodrilo en el S. de Bogorad, sudoración gustativa en el S. de Frey, distrofia simpática refleja, hiperhidrosis, lesiones de troncos simpáticos o vagotomías, post-transplante, entre otros.

En cuanto a la etiología, la alteración puede ser tanto desde el punto de vista humoral, como ocurre por ejemplo en el déficit de la enzima dopamina β -hidroxilasa, que desencadena hipotensión ortostática [25]; como por lesiones estructurales del tejido encefálico, que pueden ocasionar también disautonomía, [26] y por supuesto alteraciones neurodegenerativas como ocurren en las alfa-sinucleinopatías, entre las que incluimos la EP [27,28]. La diabetes mellitus es la causa más importante de disautonomía tras las causas farmacológicas [29]. En los últimos años las enfermedades autoinmunes del SNV, en especial aquellas que asientan sobre el ganglio, están cobrando importancia por el beneficio de su identificación, estudio y tratamiento [30]. También las infecciones pueden causar trastornos crónicos con consecuencias fatales, como en los casos de infección por tripanosoma cruzi [31] o agudas como se conoce en el botulismo, por ejemplo. Fármacos, tóxicos, ... las etiologías que pueden alterar el SNV son muy diversas, y aún queda mucho por conocer.

3.3. Afectación cardiovascular por disautonomía.

Unas de las afecciones más frecuentes, en global, son las disfunciones intermitentes como el síncope autónomo-mediado (SAM) y el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS), estrechamente relacionados entre ellos y sobre los que todavía quedan muchos aspectos que dilucidar. Son alteraciones transitorias del SNV, sin que exista en la mayoría de los casos una afección del SNV entre los episodios; si bien el POTS puede volverse una situación crónica y en algunos casos se considera relacionado con procesos autoinmunes y de otras etiologías [32-34]. El SAM puede ser vasodepresor, cardioinhibitorio o mixto y en el caso del POTS por defecto, existe un aumento de la frecuencia de 30 latidos por minuto (lpm) al incorporarse desde decúbito y/o una frecuencia cardíaca (FC) superior a 120 lpm en bipedestación en ausencia de HO. En el caso de pacientes jóvenes se acepta que el incremento sea de hasta 40 lpm.

En la *figura 2* se presenta un esquema con las principales entidades sindrómicas de afectación cardiovascular por disautonomía, apartado que centrará nuestros estudios en los pacientes con EP. Como se ha mencionado anteriormente existen otras entidades como los trastornos digestivos, genitourinarios, pupilares, sudomotores, eritromelalgia, que son secundarios a disfunciones del SNV pero que no se tratarán específicamente en esta tesis.

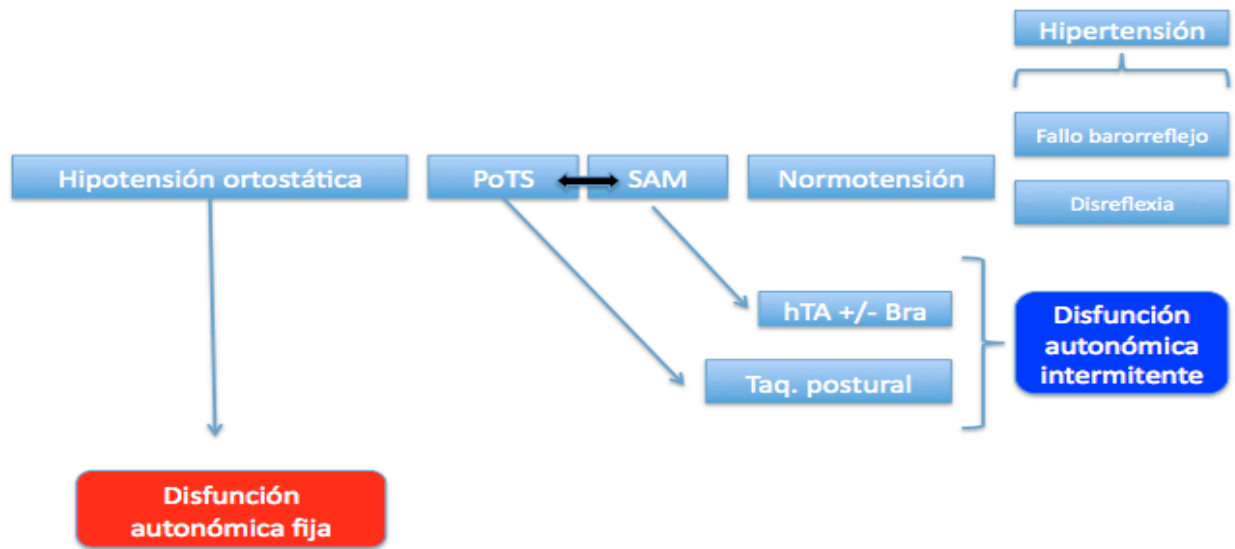


Figura 2: Esquema de los principales síndromes de afectación cardiovascular por disautonomía. hTA: hipotensión arterial. Bra: Bradicardia. Taq: Taquicardia

La HO, si bien no es la única manifestación cardiovascular de disautonomía, sí es el síntoma guía de muchas entidades como la EP, atrofia multisistémica (AMS), fallo autonómico puro (FAP) y otras neuropatías autonómicas [30,35]. Se define como la caída de la tensión arterial (TA) desde la posición de decúbito o sedestación a la posición de supino de 20 mmHg o más de la tensión arterial sistólica (TAS) y/o 10mmHg o más de la tensión arterial diastólica (TAD). En el caso de pacientes hipertensos esos valores se incrementan a 30 mmHg de TAS y 15 mmHg en el caso de la TAD [36], también se recomienda emplear este último valor en el caso de pacientes con AMS.

En el contrapunto se encuentra la disfunción o fallo barorreflejo, en el que acontecen subidas de tensión arterial no controladas y con graves consecuencias como ocurre en la disautonomía familiar o síndrome de Riley-Day [37]. Esencialmente la CAN no es capaz de recibir o interpretar de forma adecuada los cambios hemodinámicos que se producen

bajo ciertas circunstancias. Las manifestaciones clínicas pueden ser leves como labilidad de la tensión arterial, pero, por ejemplo, en casos de incrementos de TA derivadas del ejercicio físico intenso, un fallo en el arco puede producir una falta de respuesta de bajada de la tensión arterial pudiendo provocar crisis hipertensivas severas.

La disautonomía por lesiones medulares por encima de T5-6 puede causar también crisis hipertensivas en forma de disreflexia simpático-medular e hipotensión ortostática en reposo. Es por tanto una combinación de ambas condiciones, con consecuencias fatales si no se detectan y tratan adecuadamente [38]. La coexistencia de hipotensión ortostática con crisis hipertensivas o hipertensión arterial supina se conoce como fenómeno de hip-hop [39].

Síncopes, mareo y otros síntomas similares son constantes como forma de manifestación de la afectación cardiocirculatoria por disautonomía. Sin embargo, en ocasiones y debido a mecanismos de adaptación del sistema de autorregulación cerebral, la presencia de disautonomía puede cursar de forma asintomática. Por esta razón, un estudio específico puede plantearse en aquellos pacientes en los que por ejemplo una hipertensión supina pueda suponer un aumento del riesgo cardiovascular.

El grupo de trabajo del Hospital Universitario de Cruces en colaboración con el grupo del Dr. H. Kauffmann ha detectado cómo la sintomatología no está tan relacionada con la magnitud de la HO, sino más bien, con hasta dónde llega a caer la TA, hecho que se explica por el colapso de los mencionados sistemas de autorregulación cerebral [40].

3.4. Tensión arterial en pacientes con enfermedad de Parkinson.

El SNV controla de forma directa e indirecta, la TA. Es por ello que conociendo a fondo sus características en los pacientes con EP, seremos capaces de tratar mejor la TA en ellos, previniendo de una forma más eficaz todos los eventos cardiovasculares que tan gran impacto socioeconómico tienen. Esto último, podría ser aplicable a pacientes con otras patologías. En definitiva, se busca un tratamiento antihipertensivo hecho a medida y personalizado al igual que el resto de terapias que reciben los pacientes con EP.

La EP, al igual que los eventos vasculares es edad-dependiente, siendo ambos más frecuentes en edades más avanzadas. Al igual que en la mayoría de los grupos poblacionales, los eventos vasculares mayores como el ictus cerebral o la cardiopatía isquémica son causa importante de mortalidad [41]. Ha sido publicado que en un 18.5% de los pacientes con EP terminal que requieren de hospitalización, la enfermedad cardiovascular es la causa de la misma y no por la propia enfermedad que supone solo un 1.0% [42]. Esto justifica la enorme importancia de la prevención de dichos eventos en este grupo de pacientes y la necesidad de emprender acciones que permitan un adecuado manejo de la TA.

Uno de los factores de riesgo más estudiados y conocido es la hipertensión arterial (HTA). En el paciente con EP, su manejo es más complejo, debido a la coexistencia frecuente de HO [43] y otras alteraciones del funcionamiento del sistema nervioso vegetativo [44,45]. La concomitancia de las terapias antiparkinsonianas también puede contribuir a complejizar el manejo farmacológico de la TA.

Además, una consecuencia de estas dificultades conlleva a que se produzcan cambios en el ritmo o patrón circadiano de la TA, siendo esta modificación factor de riesgo cardiovascular independiente, que en muchas ocasiones no es detectado, por lo que no se

realiza el ajuste terapéutico correcto, predisponiendo así a los pacientes a las lesiones sobre los órganos diana e incrementando la morbi-mortalidad [46,47].

En el ritmo circadiano normal la TA disminuye de forma fisiológica durante el periodo nocturno y de descanso entre un 10 y un 20%. En función de este decremento podemos definir diversos patrones: dipper (10-20%), dipper extremo (>20%), non dipper (0-10%) y riser (incremento) [48] que se expresan en la **figura 3** [49].

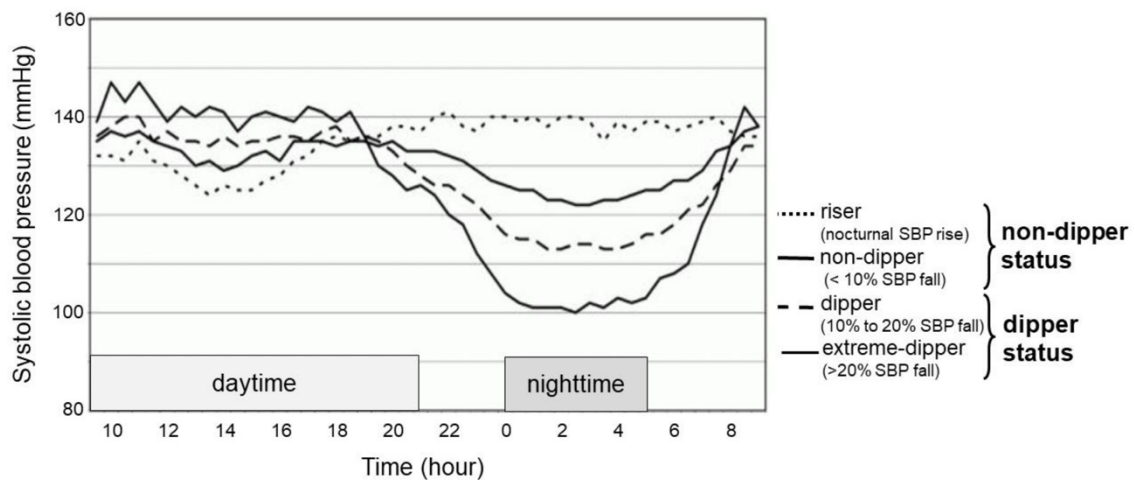


Figura 3: Patrones de ritmo circadiano de la TA.

El conocimiento del comportamiento de la TA y la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular podrían ayudar a disminuir estas dolencias en los pacientes con EP. Así mismo, en el proyecto de investigación se analizarán las distintas variables clínicas y farmacológicas que influyen en la TA, así como su relación con la HO.

Los factores de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus o la obesidad central han sido relacionados con la EP, pero no hay datos precisos sobre la relación de la TA y la EP [50].

4. HERRAMIENTAS METODOLÓGICAS:

4.1. Introducción.

Como se ha ido avanzando a lo largo de esta tesis, el SNV está afectado a menudo en pacientes con EP [52], y parece cada vez más evidente que puede preceder a la alteración de la sustancia negra y otros núcleos del tronco cerebral [53-55]. Braak et al. estudiaron la evolución patológica de la EP [56], y éstos, así como otros autores indican que la alteración del SNV parece ocurrir en las primeras etapas de la enfermedad [57]. Los síntomas disautonómicos se describen con mucha frecuencia en el paciente con parkinsonismo y son frecuentes en el abánico de síntomas que presentan estas personas [35]. En los estudios realizados se han empleado las escalas clínicas como herramientas accesibles y de fácil aplicación para el estudio de los SNM y los síntomas disautonómicos en particular. La escala Non Motor Symptoms Scale (NMSS) se ha empleado para el estudio de los SNM en el primer estudio y la escala SCOPA AUT, que mide específicamente los síntomas disautonómicos, se ha empleado en el segundo, utilizándolo de manera adicional como instrumento para el diagnóstico diferencial entre los distintos parkinsonismos estudiados. A su vez, el uso de estas escalas sirve para conocer las características de los síntomas disautonómicos en los parkinsonismos principales: EP, AMS-p y PSP y saber si estos síntomas están presentes en fases tempranas de la EP como se ha descrito por otros autores [58], y en otras enfermedades, como por ejemplo, en la enfermedad de Huntington [59]. Los trastornos del SNV suelen acontecer en fases iniciales de la EP con una prevalencia cercana del 14 al 80% [60,61]. Esta prevalencia varía tanto porque además de la fluctuación sintomática habitual en los pacientes con EP, el estudio de los síntomas disautonómicos no es ni sencillo ni accesible. Sirvan los métodos empleados en el presente proyecto de investigación como base para favorecer el

estudio, ya que en todo momento se han empleado herramientas de fácil accesibilidad para los clínicos.

Para continuar en el tercer estudio, se ha evaluado de forma específica la disautonomía cardiovascular evaluando la tensión arterial mediante monitorización ambulatoria durante un periodo de 24 horas con Holter y se ha realizado un estudio de hipotensión ortostática, midiendo la TA y la FC en posición de decúbito (tras un descanso y estar en situación basal) y a los tres minutos de estar en bipedestación. Además de los valores medios de la tensión arterial, el estudio por holter ha permitido estudiar el ritmo circadiano de la TA y ver si existe inversión o alteración en este. El hecho de la inversión en el ritmo circadiano en pacientes con EP ya había sido planteado por varios autores con anterioridad; Plaschke et al. [44] estudiaron 24 pacientes con EP con presencia de mayor tensión arterial media nocturna en aquellos pacientes que tenían disautonomía demostrada por test funcionales. De igual modo, Schmidt et al. [47] estudiaron a 25 pacientes con EP con similares resultados. Ambos estudios ya apuntan a un mayor riesgo cardiovascular en aquellos pacientes que presentan una alteración en el ritmo circadiano de tensión arterial independientemente de los valores de ésta. Más recientemente Sommer S. et al. han presentado un estudio adicional de monitorización de 40 pacientes [62], presentando un total de 35 (88%) un patrón non dipper, con independencia de la existencia de HTA y con hipertensión nocturna que postulan podría obedecer a una hipersensibilidad por denervación de los receptores alfa-adrenérgicos vasculares al igual que opina el grupo de Plaschke et al [44,62]. Para completar el estudio se han recogido además variables demográficas, clínicas y en especial, factores de riesgo cardiovascular con medición de obesidad abdominal e historia de eventos cardiovasculares mayores.

4.2. Reclutamiento de pacientes:

Como hemos ido avanzando, se ha realizado un proyecto de investigación que ha incluido un total de 3 estudios específicos correlacionados. Los estudios son transversales sobre tres muestras de pacientes con EP, y una muestra de pacientes con MSA y PSP para el estudio de los síntomas disautonómicos. Se ha realizado un subestudio con gammagrafía cardiaca en el primer y tercer estudios en el marco de la investigación.

Los estudios de investigación comenzaron con el reclutamiento de pacientes con EP, AMS-p y PSP. Para ello se desarrollaron previamente bases de datos que incluían las distintas variables y escalas clínicas utilizadas en los estudios, así como los aspectos demográficos, tratamientos y toda aquella información que pudiera ser relevante. Posteriormente, se presentaron los distintos proyectos a los comités de ética correspondientes para obtener el visto bueno antes de comenzar la inclusión de pacientes en los distintos estudios planteados.

Durante el reclutamiento, realizado en las consultas del Hospital Universitario Cruces y la Asociación de Parkinson Bizkaia, se obtuvieron un total de 3 muestras aleatorias tras la obtención del consentimiento informado para la participación en cada uno de los estudios. En las tres se incluían tanto los criterios de inclusión como los criterios de exclusión. El diagnóstico de EP se realizó en base a los criterios diagnósticos del banco de cerebros de la Sociedad de Parkinson de Reino Unido en Londres [63]; el diagnóstico de MSA se realizó usando los criterios de la Academia Americana de Neurología [64,65] y el diagnóstico de PSP siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo internacional del NINDS-PSP [66].

A continuación, se detallan las tres muestras estudiadas en los estudios:

Muestra 1: 103 pacientes con EP. Estudio de SNM. Escalas clínicas.

Muestra 2: 112 pacientes con EP, 12 pacientes con AMS-p y 20 pacientes con PSP.

Total: 144 pacientes. Escalas clínicas y Gammagrafía cardiaca en 25 pacientes con EP y 5 pacientes con MSA-p.

Muestra 3: 111 pacientes con EP. Escalas clínicas y estudio neurovascular. Gammagrafía cardiaca a 22 pacientes con EP. Los estudios fueron comparados con los sujetos incluidos en el Proyecto MAPAPRES de la Sociedad Española de Hipertensión, que cuenta con una muestra de 17.219 pacientes con el mismo protocolo de estudio holter 24 horas para la TA.

En total se han realizado **un total de 358 estudios** sobre pacientes, siendo 326 de los estudios en pacientes con EP.

4.3. Síntomas disautonómicos en la enfermedad de Parkinson y escalas clínicas.

Destacada la importancia de los SNM presentes en pacientes con EP, los síntomas disautonómicos que han motivado la realización de la presente tesis son muy comunes [35]. Como se ha avanzado, la evaluación de los trastornos del SNV es compleja y técnicas como la gammagrafía cardíaca, estudios de motilidad intestinal, estudios neurovasculares no invasivos, estudios cualitativos y cuantitativos de sudor, por ejemplo, no son accesibles a cualquier centro. Por lo que la evaluación clínica mediante escalas pueden ser una interesante opción para aquellos centros no especializados o consultas de atención primaria, ya que no debemos olvidar que es el primer escalón asistencial donde los pacientes van a consultar los síntomas. Además, en el caso de los síntomas disautonómicos, un manejo inadecuado puede tener serias consecuencias, como son el agravamiento de hipotensión ortostática con síncope, caídas, fracturas o crisis hipertensivas nocturnas. Ya se ha avanzado que los trastornos neurovasculares son fácilmente estudiados de forma ambulatoria y sin tener que disponer de aparatajes complejos.

Además de las escalas de estudio, a todos los pacientes se les recogieron las variables demográficas y aquellas que pudieran tener un interés clínico relacionado con el proyecto de investigación. En la EP destacamos el empleo de la escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS I-IV) usada para valorar el estado mental (I), actividades de la vida diaria (II), situación motora (III) y complicaciones de la medicación dopaminérgica (IV). Los valores de la subescala UPDRS I van de 0-16, en la UPDRS II de 0-52, en la UPDRS III de 0-108 y en la UPDRS IV de 0-44, una puntuación más alta indica una peor condición clínica [67].

Para los pacientes con AMS-p se empleó The Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) [68] y para pacientes con PSP la escala the Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS) [69] que son escalas de valoración clínicas específicas para ambas entidades.

Las escalas más empleadas para la valoración de SNM son, la escala NMSS [70], la escala Nonmotor Symptoms Questionnaire for PD (NMSQuest) [71] y la escala SCOPA AUT [72]. No necesariamente una es mejor que otra, la ventaja principal de la NMSS o la NMSQuest respecto a la SCOPA AUT es que permiten obtener una visión holística de los síntomas no solo disautonómicos si no del global de los SNM. La escala SCOPA AUT en cambio está diseñada para la valoración específica de síntomas disautonómicos con mayor detalle.

Teniendo en cuenta las ventajas de cada una de ellas, se han empleado en la presente tesis la NMSS y la SCOPA AUT en dos muestras aleatorias distintas de pacientes con EP.

La escala SCOPA AUT fue descrita por M. Visser et al. en el año 2004. Tiene en conjunto 25 ítems, en los que el paciente puede seleccionar la frecuencia en el último mes, o 6 meses en el caso de los síncope: nunca, a veces, regularmente o a menudo. Consta de 6 categorías: gastrointestinal (7), urinario (6), neurovascular (3), termorregulatorio (4), pupilomotor (1) y función sexual (2 para mujeres y 2 para hombres). En el caso de la función sexual hay una opción a seleccionar si no hay actividad sexual y en el caso del dominio urinario otra opción a seleccionar si el paciente emplea sondaje urinario permanente. Las puntuaciones van desde 0 a 69. Además, en otra sección se pueden anotar las medicaciones que el paciente está tomando concomitantemente. La escala SCOPA AUT ha sido ratificada en español [61,73], en portugués brasileño [74] y en la población mejicana [75]. También ha sido recomendada previamente para el estudio de síntomas disautonómicos [76].

Por otro lado, la escala NMSS es otra escala diseñada específicamente para pacientes con EP que contiene 30 ítems y evalúa tanto la severidad (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 severo) como la frecuencia (0 ausente, 1 raramente, 2 a menudo, 3 frecuente, 4 muy frecuente) de los distintos SNM calculando el cociente entre ambos parámetros. Tiene 9 dominios que incluyen trastornos cognitivos y del ánimo (6), atención y memoria (3), alteración de la percepción y alucinaciones (3), sueño y fatiga (4) y además los siguientes dominios son de especial interés en la evaluación de la disautonomía: miscelánea (4) que incluye dolor y sudoración, cardiovascular (2), función urinaria (3), gastrointestinal (3) y función sexual (2). Las puntuaciones posibles van desde 0 a 360.

Para evaluar la calidad de vida en pacientes con EP, se empleó la escala The Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39) en su versión en español [77]. Sobre dicha escala se calcula el PDQ-39 summary index (PDQ-39 SI) tiene un rango de 0-100 con rangos más altos indicando peor función [78]. Se analizaron por separado cada una de las 8 dimensiones en las que se descompone dicha escala (movilidad, actividades de la vida diaria, estado emocional, estigmatización de la enfermedad, soporte social, estado cognitivo, comunicación y malestar corporal).

Por último, para definir los subgrupos clínicos, agrupamos los siguientes ítems de la escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III) con el fin de estudiar los síntomas motores: temblor de reposo en las 4 extremidades (20 r + 20l + 21 r + 21l), rigidez en las 4 extremidades (24 r + 24l + 25 r + 25l), bradicinesia en las 4 extremidades (26 r + 26l + 27 r + 27l + 28 r + 28l + 29 r + 29l). Por otro lado, agrupamos los ítems que reflejan los síntomas axiales de dicha escala (18 + 19 + 23 + 30 + 31 + 32 + 33 + 34).

4.4. Estudio neurovascular.

El estudio de la parte cardiovascular del SNV en la EP ha ido cobrando importancia en los últimos años, y en el tercer trabajo se trata específicamente al evaluar la TA y la HO en su conjunto. Dentro del estudio neurovascular se incluyen varios estudios, entre los que destaca la valoración de los cambios de la presión arterial latido a latido y la frecuencia cardiaca a diversas maniobras mediante modernos dispositivos como el Finapres, Portapres y Finometer® o TaskForce® [79]. Se basa fundamentalmente en la exploración del SNS mediante el test de mesa basculante y durante la maniobra de Valsalva (MV) (fases II y IV) así como la función parasimpática con la maniobra de respiración profunda (deep breathing), y el valsava ratio de la MV, que es el cociente de la FC más elevada y la más baja durante la maniobra.

La MV (*figura 4*) [80] se evalúa en supino tras realizar una inspiración forzada, que se sigue de exhalar el aire alcanzando una presión de 40 mmHg, medida mediante un manómetro conectado a una boquilla (dejar la glotis abierta) durante 15 segundos. Consta de 4 fases, en la primera fase, que es puramente mecánica, existe una subida de la TA al que sigue un descenso progresivo de la misma y un aumento de la frecuencia cardiaca en la fase II precoz, con recuperación de la TA progresivamente en la fase II tardía, hasta que en la fase III, que es cuando se suspende la maniobra, que de forma mecánica hay una caída de la TA abrupta. Finalmente, en la fase IV hay una recuperación de la TA basal y un incremento rápido (overshoot) con un aumento de la TA transitorio, la frecuencia cardiaca desciende progresivamente a situación basal.

Por un lado, en aquellos pacientes que tengan una disfunción del simpático serán incapaces de realizar unas adecuadas fases II y IV. Sobre todo, la fase II tardía y el tiempo de recuperación (RPT) que es el tiempo de recuperación desde la TA más baja en la fase II hasta la TA basal.

Por otro lado, en el caso de un fallo parasimpático observaremos cómo la frecuencia cardíaca está más fija sin apenas cambios, lo mismo que durante la respiración profunda con pérdida de la arritmia respiratoria. Además, el Valsalva ratio, será patológico. Los valores son ajustados por edad y sexo.

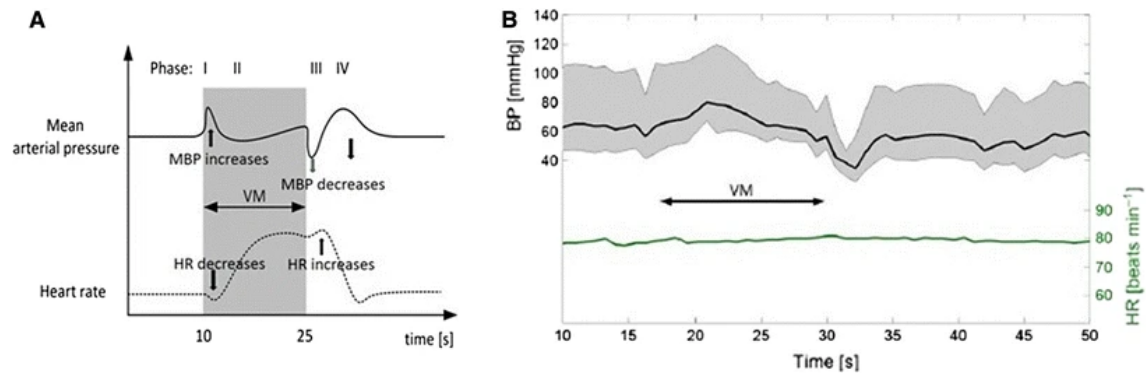


Figura 4: Gráfico de la maniobra de Valsalva normal.

El estudio de mesa basculante es útil para detectar la HO, POTS y SAM. Consiste en elevar al paciente desde supino en la mesa hasta alcanzar 60-70° durante mínimo 10 minutos salvo que el paciente presente síntomas y observar el comportamiento de la TA y de la FC. Estos 10 minutos pueden alargarse para detectar POTS que se presentan tras someter a un *stress* mayor al eje regulatorio del SNV.

Además, y de una forma más accesible, es posible estudiar mediante Holter de 24 horas la TA y definir los valores medios de la misma, así como su patrón de ritmo circadiano. Es recomendable que todo el estudio se realice en laboratorios especializados diseñados a tal efecto, aunque parte del mismo, como se ha indicado, podría realizarse de forma ambulatoria.

Otros estudios como son los neurohormonales, no se han incluido en el programa de investigación, pero la medición de las concentraciones tanto en decúbito como en bipedestación de noradrenalina, adrenalina y vasopresina, por ejemplo, son útiles a la hora de valorar a estos pacientes.

4.5. Gammagrafía cardiaca con 123-y-MIBG.

La gammagrafía cardiaca con el ligando 123-y-MIBG se está empleando desde hace años, más de 30, para varios objetivos, pero dentro de su uso destaca su estudio en pacientes con trastornos del movimiento y demencia [81-83]. Se trata de una prueba complementaria avanzada de medicina nuclear que ayuda al diagnóstico y al diagnóstico diferencial en neurología.

A la hora de enfocar los subestudios con gammagrafía cardiaca, es preciso añadir que en los estudios gammagráficos existe un alto porcentaje de pacientes que presenta denervación cardiaca simpática postganglionar sin correlacionarse con hipotensión ortostática [84]. En otra serie publicada, no se observaron correlaciones con diversas pruebas neurofisiológicas, como la respuesta simpática cutánea, o variabilidad de la frecuencia cardiaca a distintos estímulos [85].

En un primer subestudio (estudio 2), se estudiaron a 20 pacientes con EP y 5 pacientes con MSA variedad parkinsoniana, escogidos al azar, a los que se realizó un estudio gammagráfico cardiaco mediante 123-Y-MIBG.

En el segundo subestudio (estudio 3), a un subgrupo de 22 pacientes, elegidos al azar, se les realizó una gammagrafía cardiaca con 123-yodo-MIBG. Se estudió la correlación entre éste y la alteración del ritmo circadiano y distintos parámetros de la TA, así como con la HO.

Se parte de la base de que en otros estudios se observa que los pacientes diagnosticados con EP presentan una ratio de captación corazón/mediastino (C/M) bajo en la gammagrafía cardiaca con 123-Y-MIBG respecto a pacientes con MSA [86-89]. Hamada et al. encontraron una correlación débil pero significativa entre la captación de MIBG y

la gravedad de la enfermedad, medida mediante la clasificación Hoehn y Yar [90], hecho que será incluido en el estudio.

El estudio gammagráfico se realiza en una gammacámara, tras bloqueo tiroideo con solución de Lugol en dos fases, una precoz (15 minutos) y otra tardía (4 horas), en las que se comparan las ratios de captación C/M. Además, se realiza un estudio con Tc99-MIBI para descartar defectos de perfusión que pudieran falsear los datos obtenidos. En la **figura 5** puede observarse las diferencias entre un MIBG normal y uno que muestra signos de denervación. En el Hospital Universitario Cruces la ratio tardía en la que se considera denervación es inferior a 1.44.

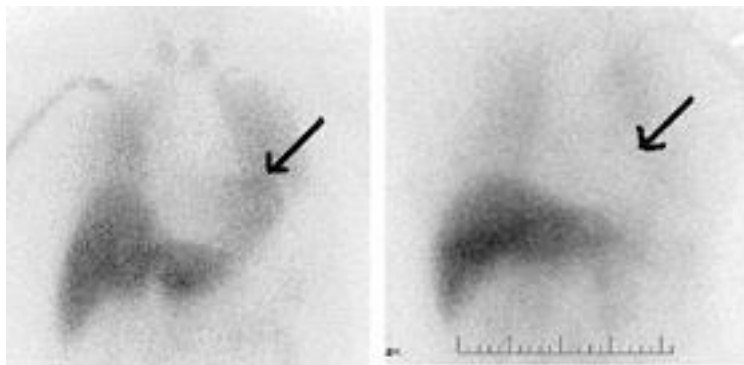


Figura 5: Gammagrafía cardiaca con 123-Y-MIBG normal (izquierdo) y patológico (derecho).

En el caso de la EP y la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) existe una denervación simpática que además suele ser precoz en el curso neurodegenerativo [53-55,91,92]. Aunque existe una distribución heterogénea y en algunos parkinsonismos genéticos como la mutación LRRK-2, se ha demostrado normalidad en la captación del 123-Y-MIBG [93]. En el caso de la MSA existe de forma general una normalidad de captación a nivel cardiaco. Por ello se emplea para el diagnóstico diferencial entre dichas entidades [83,84,94,95]. En el caso de la PSP [96] y enfermedad de Alzheimer [97] la captación también suele ser normal por lo que también es útil para diferenciar dichas entidades de

la EP y DCL respectivamente. Aunque también al igual que en EP hay descritos casos de denervación simpática cardíaca mediante 123-Y-MIBG en caso de MSA [98] y PSP [99].

Las consecuencias hemodinámicas de la denervación están aún por determinar, aunque se ha reportado una insuficiencia inotrópica en pacientes con EP y 123-Y-MIBG anormal, respecto a controles [100].

4. 6. Análisis estadístico.

Se calcularon la media y desviación estándar para cada una de las variables cuantitativas. En el caso de variables cualitativas se calcularon las proporciones. La normalidad y homogeneidad de las variables fueron confirmadas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y test de Levene, respectivamente.

Para explorar relaciones entre la escala PDQ-39 SI y el resto de variables se empleó el análisis de los coeficientes de correlación de Pearson. Posteriormente se empleó un análisis de regresión lineal múltiple para identificar las variables predictoras de la calidad de vida en pacientes con EP, sin incluir la escala UPDRS II. Se empleó el software SPSS-12 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, EE. UU.).

En el caso del análisis de los dominios de la escala SCOPA-AUT se empleó un ANOVA unidireccional. Para examinar la correlación entre la SCOPA AUT y el resto de variables se emplearon los coeficientes de correlación de Pearson y posteriormente un estudio de regresión múltiple con el objetivo de identificar qué variables eran predictoras de los valores de SCOPA AUT en los diversos parkinsonismos.

Las puntuaciones de las relaciones o ratios entre corazón y mediastino (tardío) se analizaron mediante pruebas no paramétricas, debido al pequeño tamaño muestral (U de Mann-Whitney).

En el último estudio (tercero) se empleó la prueba *t* de student para la comparación de medias para muestras independientes y se realizaron curvas de tiempo hasta el evento mediante el método de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis multivariante de las variables predictoras de la TA y para la estimación del patrón circadiano de la TA (non dipper o

riser) se utilizó el modelo de regresión de Cox. La relación entre el resto de variables fue estudiada por el coeficiente de correlación de Pearson.

5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

Una vez realizado el marco teórico del proyecto de investigación y explicadas las herramientas metodológicas se enumeran a continuación las hipótesis planteadas y se establecen una serie de objetivos para cada uno de los estudios de investigación:

5.1. Hipótesis:

Los SNM y en concreto los relacionados con el SNV son frecuentes en la EP.

Los SNM son causa importante de merma en la calidad de vida de los pacientes con EP.

Existen subgrupos de pacientes con unas características clínicas definidas con mayor o menor afectación no motora.

La severidad de los síntomas disautonómicos medidos por la escala SCOPA AUT permite diferenciar a pacientes de AMS-p donde los trastornos del SNV son más intensos y precoces.

Existen trastornos disautonómicos en las tres entidades patológicas estudiadas (EP, PSP, AMS-p).

El grado de denervación detectado en la gammagrafía de los pacientes con EP se correlaciona con las puntuaciones en la escala SCOPA AUT y otras variables.

Existen diferencias en la gammagrafía cardiaca entre pacientes con EP y MSA-p.

El patrón de tensión arterial en la EP está alterado de una forma prevalente, debido a la disautonomía y medicaciones empleadas.

La alteración de la TA es un indicador de disautonomía.

Existe una relación entre las alteraciones de la TA y los resultados de la gammagrafía cardiaca.

5.2. Objetivos:

Objetivos del estudio de los síntomas no motores y motores en la EP y su relación con la calidad de vida y los distintos subgrupos clínicos.

Definir la prevalencia de los SNM en los pacientes con EP con especial atención a los relacionados con el SNV. Mediante la escala NMSS se evaluará la presencia y prevalencia de los SNM en la enfermedad de Parkinson.

Evaluar el impacto de los SNM en la calidad de vida del paciente con EP. Hasta la fecha se ha hecho hincapié en la merma de la calidad de vida que provocan los síntomas motores como la acinesia, rigidez, temblor o trastornos de la marcha. Mediante este proyecto se pretende observar el impacto específico correspondiente a los SNM.

Conocer si basándonos en los SNM existen distintos subgrupos de afectados por EP. Para ello, se realizará un subestudio para definir grupos de síntomas que definan unos distintos fenotipos de la enfermedad.

Objetivos del estudio de los síntomas disautonómicos mediante la escala SCOPA-AUT en los diferentes parkinsonismos.

Cuantificar mediante la escala SCOPA AUT los síntomas disautonómicos en pacientes con EP y otros parkinsonismos.

Evaluar la capacidad de diferenciación de la escala entre los distintos parkinsonismos para el diagnóstico diferencial entre los distintos parkinsonismos: EP, AMS-p y PSP.

Hallar si existe correlación entre las puntuaciones en la escala SCOPA AUT, la disautonomía entre pacientes con EP. Además, se va a evaluar la diferencia de los valores entre los pacientes con EP y AMS-p.

Objetivos del estudio de la TA e HO en pacientes con EP.

Hallar y describir la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con EP, así como la de enfermedades cardiovasculares mayores.

Conocer el comportamiento de la TA en un grupo de pacientes con EP con especial atención al patrón de ritmo circadiano y presencia de HTA nocturna.

Evaluar la relación entre la TA y el resto de las variables, en especial la medicación.

Estudiar la prevalencia de HO y su relación con la TA y el resto de las variables.

Objetivos de los subestudios de gammagrafía cardiaca con 123-y-MIBG en pacientes con EP y MSA.

Estudiar los valores de la gammagrafía cardiaca en pacientes con EP y MSA. Además, se va a evaluar la diferencia de los valores entre las dos entidades para la ayuda en el diagnóstico diferencial.

Estudiar la relación entre los valores de la gammagrafía cardiaca, la TA e HO en pacientes con EP.

6. RESULTADOS OBTENIDOS:

6.1. Resultados sobre el estudio de los síntomas no motores en EP.

Se estudiaron 103 pacientes ambulatorios con EP, 55 hombres y 48 mujeres. La edad media fue de 66.49 ± 9.96 años y la duración de la enfermedad fue de 7.93 ± 11.6 años de enfermedad, siendo el estadio Hoehn&Yahr, que define la severidad clínica, de 2.2 ± 0.61 . El diagnóstico se realizó en base a los criterios diagnósticos del banco de cerebros de la Sociedad de Parkinson de Reino Unido en Londres [63].

Dentro de los SNM principales descritos por los pacientes, los correspondientes al dominio de miscelánea que contenía sudoración y dolor, síntomas muy relacionados con el SNV, fueron los más reportados (97 pacientes, 94,2%). Los dominios del sueño (91 pacientes 88.3%), urinario (84 pacientes 81.6%), gastrointestinal (84 pacientes 81.6%), ánimo-cognitivos (83 pacientes 80.6%) fueron los siguientes más afectados. Los trastornos de la atención (78 pacientes 75.7%), cardiovascular (56 pacientes 54.4%) y sexuales (40 pacientes 38.8%) fueron menos prevalentes; siendo el dominio de alucinaciones y alteraciones de la percepción el menos prevalente (26 pacientes 25.2%). En la **tabla 2** se expresan los valores de las variables, incluyendo las de cada dominio tanto en la escala NMSS como en la escala PDQ-39.

Variable		N (%) o media \pmDE	Rango
Género		55 (53.4%) hombres y 48 mujeres (46,6%)	--
Edad (años)		66.50\pm-9.96	40.28-86.69
Duración de la enfermedad (años)		6.93\pm-5.40	0.26-26.43
Estadio clínico (H&Y)		2.2\pm-0.61	1-4
UPDRS I		2.82\pm-2.22	0-9
UPDRS II		12.64\pm-5.88	1-28
UPDRS III		29.98\pm-9.92	12-65
UPDRS IV		3.26\pm-2.89	0-13
PDQ39_SI		21.44\pm-13.04	2.56-69.23
	Movilidad	26.84\pm-21.25	0-87.50
	AVD	19.86\pm-17.83	0-83.33
	Bienestar emocional	25.85\pm-18.02	0-66.67
	Estigma	8.80\pm-15.27	0-56.25

	Soporte social	5.10+/-11.32	0-58.33
	Cognición	20.69+/-16.25	0-68.75
	Comunicación	19.01+/-17.98	0-66.67
	Discomfort físico	29.53+/-21.22	0-75
NMSS		42.65+/-24.70	2-119
	Cardiovascular	1.58 +/-2.40	0-13
	Sueño/Fatiga	6.16+/-6.40	0-30
	Humor/Cognición	7.34+/-7.48	0-29
	Alucinaciones	0.60+/-1.37	0-6
	Digestivo	5.04+/-4.33	0-20
	Urológico	5.85+/-6.32	0-31
	Función sexual	3.73+/-6.33	0-24
	Atención	3.58+/-4.15	0-22
	Miscelánea	8.73+/-6.36	0-25

Tabla 2: Características de la muestra de pacientes con enfermedad de Parkinson mostrando los valores de las variables.

Al realizar el análisis de correlación entre los SNM y la escala PDQ-39 se observaron correlaciones altamente significativas entre la puntuación PDQ39 -SI y los SNM (cc: 0,56, $p < 0,001$) y los síntomas motores (UPDRS III; cc: 0,44, $p < 0,001$) las escalas y la escala UPDRS-IV que mide las complicaciones de la medicación dopaminérgica (UPDRS IV; cc: 0,37, $p < 0,001$). La edad (cc: 0,13; ns) y el número de años de evolución de la enfermedad (cc: 0,24, $p = 0,014$) tenían menos influencia en la calidad de vida de los pacientes con EP. Dentro de los dominios de la escala NMSS, el estado de ánimo / cognición (cc: 0,54, $p < 0,001$) y el sueño / fatiga (cc: 0,44, $p < 0,001$) tuvieron la mayor correlación con PDQ39 -SI, mientras que se observaron menores coeficientes de correlación con la puntuación PDQ39 -SI para los siguientes dominios: miscelánea (cc: 0,17 ; ns) , urinario (cc: 0,24 , $p = 0,017$) , sexual (cc: 0,24 , $p = 0,017$) y la atención (cc: 0,24 , $p = 0,015$).

Para el análisis de la correlación entre los síntomas motores (UPDRS-III) y los dominios de la escala NMSS se agruparon los elementos de la UPDRS III en distintos subgrupos que reflejaban la rigidez, el temblor, la bradicinesia y los síntomas axiales, se observaron las siguientes correlaciones positivas: entre la puntuación NMSS y síntomas axiales (cc: 0,384, $p < 0,001$), bradicinesia (cc: 0,299, $p < 0,001$) y, en menor medida, la rigidez (cc: 0,194, $p < 0,05$). No se observó una relación entre los SNM medidos con esta escala y la presencia de temblor. La bradicinesia y los síntomas axiales se correlacionaron significativamente con el tracto gastrointestinal, urinario y dominios de estado de ánimo / cognición en la escala NMSS tal y como se observa en la **tabla 3**. La rigidez y el temblor exhibieron poca o ninguna correlación positiva con los distintos ámbitos que comprenden la escala NMSS.

	Cardiov.	Sueño	Humor	Aluc.	Atención	Digestivo	Urinario	Sexual	Miscel.	NMSS
Temblor	0.056	0.077	0.111	-0.056	0.080	0.089	0.255**	-0.102	-0.177	0.052
Rigidez	0.024	0.141	0.132	-0.32	-0.89	0.193	0.147	0.248*	-0.012	0.194*
Bradicinesia	0.072	0.151	0.238*	-0.029	0.083	0.318**	0.282**	0.131	0.029	0.299**
Síntomas axiales	0.161	0.220*	0.266**	-0.034	0.120	0.374**	0.406**	0.150	0.017	0.384**

Tabla 3: Se muestran las correlaciones entre los distintos dominios de la escala NMSS y los subgrupos de síntomas motores (temblor, rigidez, bradicinesia y síntomas axiales) de la escala UPDRS-III. * Significación estadística $p < 0.05$, ** Significación estadística $p < 0.01$.

Mediante un análisis de regresión lineal, incluyendo todas las variables y estableciendo la puntuación PDQ39-SI como la variable dependiente, se identificaron cuatro variables que contribuyeron al 48,2 % de la puntuación de la escala PDQ39 -SI ($F = 22,555$, $p < 0,001$). En orden de importancia fueron los siguientes NMSS (humor / cognición), UPDRS III, UPDRS IV y NMSS (sueño/fatiga). Los residuos se analizaron de una manera independiente y se observó la tendencia a una distribución normal (*tabla 4*).

	Variabla independiente	r^2	t	B (95%CI)	β	p
Modelo 1		0.29				
	NMSS (Humor/cognición)		6.47	0.943 (0.654;1.232)	0.541	<0.001
Modelo 2		0.38				
	NMSS (Humor/cognición)		5.54	0.791 (0.507;1.074)	0.454	<0.001
	UPDRS III		3.77	0.407 (0.193;0.621)	0.310	<0.001
Modelo 3		0.45				
	NMSS (Humor/cognición)		5.11	0.705 (0.431;0.979)	0.405	<0.001
	UPDRS III		3.80	0.390 (0.186;0.593)	0.297	<0.001
	UPDRS IV		3.41	1.177 (0.491;1.862)	0.260	0.001
Modelo 4		0.48				
	NMSS (Humor/Cognición)		4.12	0.588 (0.304;0.871)	0.337	<0.001
	UPDRS III		3.60	0.362 (0.162;0.562)	0.275	0.001
	UPDRS IV		3.12	1.059 (0.384;1.734)	0.234	0.002
	NMSS (sueño/fatiga)		2.50	0.410 (0.084;0.736)	0.201	0.014

Tabla 4: Regresión lineal múltiple para determinar el impacto de los diferentes SNM y motores en la calidad de vida de los pacientes con EP. B (IC 95%) coeficiente de regresión no estandarizado (IC 95%), b coeficiente de regresión estandarizado (beta).

El impacto en la calidad de vida de los SNM fue superior respecto a los síntomas motores, incluso de forma independiente dentro de los distintos grados de afectación motora, tal y como observamos en el *gráfico 1*.

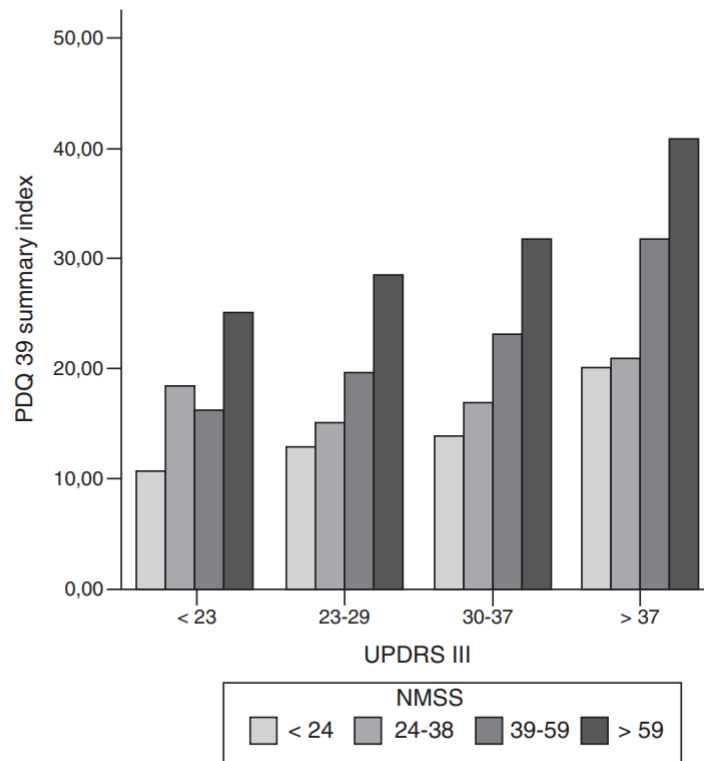


Gráfico 1: PDQ-39 según severidad motora (UPDRS-III) y síntomas no motores (NMSS).

6. 2. Resultados sobre el estudio de los síntomas disautonómicos en EP, MSA y PSP.

En esta muestra de pacientes la edad media al diagnóstico de los pacientes con EP fue de 58,8 +/- 9,8 años, con un tiempo medio de evolución de 6,5 +/- 5,4 años (en el momento de rellenar el cuestionario) y la distribución por sexo fue de 62 hombres (55,4%) y 50 mujeres (44,6%). La edad media al diagnóstico de pacientes con MSA-p fue de 61,9 +/- 5,9 años con un tiempo medio de evolución de 4.0 +/- 1.7 años, este grupo estaba compuesto por 7 hombres (58,3%) y 5 mujeres (41,7%). Finalmente, entre los 11 hombres (55%) y 9 mujeres (45%) con PSP, la edad media al diagnóstico fue de 68,3 +/- 7.2 años y el tiempo de evolución de 5.0 +/- 2.4 años. La **tabla 5** recoge estos datos, los valores de todos los grupos en la UPDRS, así como las puntuaciones obtenidas en las escalas UMSARS y PSPRS (para los pacientes con MSA y PSP, respectivamente).

	EP	PSP	MSA-p
n	112	20	12
Edad (años)	58.8+/-9.8	68.3+/- 7.2	61.9+/-5.9
Duración enf. (años)	6.5+/-5.4	5.0+/-2.4	4.0+/-1.7
Género	62 hombres (55.4%); 50 mujeres (44.6%)	11 hombres (55%); 9 mujeres (45%)	7 hombres (58.3%); 5 mujeres (41.7%)
UPDRS I	2.5+/-2.2	4.6+/-2.1	4.8+/-1.5
UPDRS II	12.6+/-5.7	21.3+/-9.5	23.2+/-7.1
UPDRS III	28.7+/-9.6	45.7+/-6.2	40.7+/-16.9
UPDRS IV	3.7+/-2.2	1.4+/-1.4	2.5+/-0.8
UMSARS	--	--	Historical: 24.94+/-8.31 Motor: 26.94+/-10.74 Global: 3.35+/-1.36
PSPRS	--	43.21+/-16.88	--

Tabla 5: Se muestran los datos demográficos basales de los pacientes participantes con EP, PSP y MSA, así como los valores de las variables principales relacionadas con su enfermedad (UPDRS I-IV, UMSAR y PSPRS).

Se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en los valores en la escala SCOPA-AUT entre los pacientes con EP (14.75 +/- 8.09) y MSA (21.07 +/- 5.56), pero no con aquellos con PSP (15.53 +/- 7.49). Con respecto a los distintos dominios de la escala, se detectaron diferencias significativas ($p < 0,01$) entre los pacientes con EP y MSA para el tracto gastrointestinal (20.07 +/- 13.40 vs 34.92 +/- 14.91) y dominio urinario (30.21 +/- 21.55 vs 49.26 +/- 21.40). En las otras regiones, no se encontraron diferencias (**tabla 6**) A fin de comprobar las diferencias entre sexos, el análisis se llevó a cabo dividiendo a los pacientes en grupos según el sexo y no se encontraron diferencias en cualquier dominio, incluido el relativo a la función sexual.

Regiones	Media	DE	Intervalo de confianza 95%		Min.	Max.	
			Lower Bound	Upper Bound			
Digestivo	PD **	20.07	13.40	17.56	22.58	0.00	52.38
	MSA **	34.92	14.91	26.66	43.18	9.52	71.43
	PSP	22.81	20.55	12.90	32.71	0.00	71.43
	Total	21.95	15.22	19.46	24.44	0.00	71.43
Urinario	PD *	30.21	21.55	26.17	34.24	0.00	83.33
	MSA *	49.26	21.40	37.41	61.11	16.67	77.78
	PSP	37.72	22.19	27.02	48.41	5.56	66.67
	Total	33.14	22.29	29.50	36.79	0.00	83.33
Cardiov.	PD	10.32	16.04	7.31	13.32	0.00	66.67
	MSA	17.04	16.19	8.07	26.00	0.00	44.44
	PSP	12.28	19.21	3.02	21.54	0.00	66.67

Pupila	Total	11.26	16.51	8.56	13.96	0.00	66.67
	PD	19.94	30.50	14.23	25.65	0.00	100.00
	MSA	20.00	32.85	1.81	38.19	0.00	100.00
	PSP	28.07	35.60	10.91	45.23	0.00	100.00
Sexual	Total	21.00	31.32	15.88	26.13	0.00	100.00
	PD	22.17	32.76	16.04	28.31	0.00	100.00
	MSA	28.89	41.05	6.16	51.62	0.00	100.00
	PSP	13.16	24.58	1.31	25.01	0.00	83.33
Termor.	Total	21.69	32.78	16.33	27.05	0.00	100.00
	PD	18.68	18.22	15.26	22.09	0.00	66.67
	MSA	8.33	9.45	3.10	13.57	0.00	25.00
	PSP	10.09	12.90	3.87	16.31	0.00	41.67
	Total	16.50	17.30	13.67	19.33	0.00	66.67
SCOPA	PD *	14.75	8.09	13.24	16.26	0.00	33.00
AUT	MSA *	21.07	5.56	17.99	24.15	12.00	29.00
	PSP	15.53	7.49	11.92	19.13	4.00	28.00
	Total	15.50	7.98	14.20	16.80	0.00	33.00

Tabla 6: Valores de las distintas regiones o dominios en la escala SCOPA AUT de pacientes con EP, MSA-p y PSP. * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.

El análisis de regresión lineal para cada tipo de parkinsonismo no reveló relación entre las escalas UPDRS y SCOPA AUT salvo UPDRS I y II en pacientes con EP (37%, $F = 31.8$, $p < 0.001$) y UPDRS I en pacientes con PSP (32%, $F = 7.2$, $p = 0.02$).

En los pacientes con MSA, ninguna de las puntuaciones de las distintas secciones de la UMSARS fue significativa en el análisis de regresión lineal.

El análisis de correlación se llevó a cabo entre la dosis de levodopa (o dosis equivalente) y las distintas regiones de la escala SCOPA-AUT, controlando la situación motora, la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad; No se encontraron correlaciones

significativas. El cálculo para la dosis equivalente fue mediante la siguiente fórmula: L-DOPA (100 mg): 133 mg de liberación prolongada de L-Dopa, 75 mg de L-Dopa con entacapona, 5 mg ropirinol, 5 mg de rotigotina, 1 mg de pramipexol, 1 mg pergolide, 1mg lisuride, 10 mg de bromocriptina y 1 mg de cabergolina [13].

6.3. Resultados sobre el estudio de la tensión arterial e hipotensión ortostática en pacientes con EP.

Se incluyeron de forma prospectiva un total de 111 pacientes con EP (62 hombres y 49 mujeres) con una edad media de 67.80 +/- 8.62 años y una duración de enfermedad de 6.59 +/- 5.22 años. Éstas y otras variables se han incluido en la **tabla 7**. El diagnóstico se realizó en base a los criterios diagnósticos del banco de cerebros de la Sociedad de Parkinson de Reino Unido en Londres [63]. Todos ellos eran de raza caucasiana. La severidad de la enfermedad fue evaluada mediante los estadios de Hoehn y Yahr: 3 pacientes en estadio 1 (2.7%), 14 pacientes en estadio 1.5 (12.6%), 34 pacientes en estadio 2 (30.6%), 46 pacientes en estadio 2.5 (41,4%), 12 pacientes en estadio 3 (10.85%) y 2 pacientes en estadio 4 (1.8%).

Variable	Media ± DE o n (porcentaje)
Género	62 hombres (55.9%), 49 mujeres (44.1%)
Edad (años)	67.80 +/- 8.62
Duración de enfermedad (años)	6.59+/-5.22
Hipertensión arterial	46 (41.4%)
Diabetes mellitus	14 (12.6%)
Hipercolesterolemia	36 (33.4%)
Tratamiento antihipertensivo	48 (43.2%)
Terapia antiagregante/anticoagulante	6 (5.4%)
Ictus	4 (3.6%)
Cardiopatía isquémica	8 (7.2%)
Enfermedad arterial periférica	2 (1.8%)

Tabla 7: Frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular, prevalencia de las complicaciones cardiovasculares mayores y características de la muestra.

Los participantes del estudio fueron incluidos de igual forma en el registro nacional MAPAPRES de la Sociedad Española de Hipertensión (SEH-LELHA) firmando igualmente el consentimiento informado escrito específico de dicho estudio. Dicho estudio analiza en una gran muestra poblacional a nivel estatal en España el comportamiento de la TA y los factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, fuimos capaces de comparar los resultados de nuestros pacientes con la muestra publicada de 17.219 pacientes [48].

La información que se recogió, fue la siguiente: edad, sexo, edad al debut, duración de enfermedad, tipo y dosis de medicación antiparkinsoniana, medicación empleada para los distintos factores de riesgo cardiovascular o posibles efectos sobre la tensión arterial, talla, peso, índice de masa corporal, diámetro abdominal, existencia previa de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, abuso alcohol) y por último antecedentes de lesión crónica secundaria a HTA sobre órganos diana y especialmente de cardiopatía isquémica y de ictus cerebral. Se realizaron varias mediciones mediante escalas de valoración clínica: escala motora UPDRS III administrada junto la SCOPA AUT a todos los pacientes. Además, se analizaron los valores del resto de subescalas UPDRS I (estado mental), II (actividades de la vida diaria) y IV (complicaciones motoras).

A todos los pacientes se les realizó el estudio de monitorización ambulatoria de la tensión arterial mediante holter según el protocolo del registro nacional MAPAPRES de la Sociedad Española de Hipertensión (SEH-LELHA) [48]. Se utilizó un monitor y software de Spacelabs Medical ®. El registro era de 24 horas de duración sin modificaciones del estilo de vida o medicación administradas previamente. A la hora de calcular la carga de la presión arterial se propusieron de referencia según la SEH-LELHA: >135/85 mmHg durante el periodo diurno o activo y >110/70 mmHg durante el periodo nocturno o reposo.

El holter de TA se repitió hasta obtener un porcentaje de lectura válido superior a 70%. Igualmente se realizó el despistaje de HO con la medición de TA tras mínimo 20 minutos de reposo en decúbito y supino y tras tres minutos de bipedestación. Se aceptó la existencia de la misma si los valores de la TA sistólica decrecía 20 o más mmHg o la TA diastólica 10 o más mmHg en el caso de pacientes no hipertensos y 30 o más mmHg de TA sistólica en el caso de pacientes previamente hipertensos conocidos siguiendo los criterios diagnósticos de consenso publicados [36].

Para la comparación de la medicación antiparkinsoniana se calculó la dosis equivalente a la L-DOPA (100 mg) de otros fármacos dopaminérgicos de la misma forma que en la muestra de pacientes del anterior estudio.

Mediante la monitorización ambulatoria durante 24 horas de la TA se obtuvo una carga media de HTA durante el periodo diurno o activo de 34.20 % +/- 27.2 y 71.3% +/- 30.8 durante el periodo de descanso o nocturno. La TA durante el periodo activo diurno era de 124.10 +/-19.8 mmHg de sistólica y 75.6 +/- 12.1 mmHg de diastólica. Por otro lado, en el periodo de descanso nocturno era de 118.80 +/-17.7 mmHg de sistólica y 69.30 +/- 10.4 mmHg de diastólica. El decremento medio de la TAS fue de 5.02 +/-7.8 mmHg y de 0.07 +/-8.2 mmHg para la diastólica. Estos valores se encuentran reflejados en la tabla 10. La prevalencia de HO fue del 40.5% presentando la misma un total de 45 pacientes. Los patrones circadianos de TA observados fueron 23.4 % (26) dipper, 5.4% (6) dipper extremo 47.7% (53) non dipper y 23.4% (26) patrón riser.

En su conjunto el 71.1% no tuvo un adecuado ritmo circadiano fisiológico. Este porcentaje es claramente superior al reportado en el estudio de la población control donde el *nondipping* alcanzaba la cifra del 52%. Además, existía una carga de HTA nocturna superior como se muestra en la **tabla 8**.

Variable	Media \pm DE o n (%)
Lecturas válidas	84.5 \pm 15.9
Patrón dipper	27 (23.1%)
Patrón non dipper	56(47.9%)
Patrón riser	23(19.6%)
Patrón dipper extremo	7 (6%)
Decremento TAS (mmHg)	5.02 \pm /-7.8
Decremento TAD (mmHg)	0.07 \pm /-8.2
TA, media 24h (mmHg)	TAS 123.1 \pm 16.5 TAD 73.9 \pm 9.7
TA, media periodo diurno (mmHg)	TAS 124.4 \pm 19.9 TAD 75.9 \pm 12.1
TA, media periodo nocturno (mmHg)	TAS 118.9/18.7 TAD 63.4 \pm 10.8
Carga TA diurna	34.6 \pm 27.5
Carga TA nocturna	71.1 \pm 30.5
Hipotensión ortostática	47 (40.2%)

Tabla 8: Principales variables de la lectura ambulatoria de la TA y prevalencia de HO.

Un total de 45 (40.5%) pacientes cumplía criterios de HO según los criterios explicados. La prevalencia de patrones non dipper o riser fueron superiores en este grupo respecto a aquellos que no padecían HO (77.8% vs. 66.7%; $p=0.2$). Sin embargo, a la hora de separar a pacientes entre hipertensos (46 pacientes 41.4%) y no hipertensos (65 pacientes 58.6%) no se observaba esta diferencia, por lo que la HO se trata de un factor determinante para el patrón de ritmo circadiano, en comparación a la HTA (*gráfico 2*). Nuestro grupo de pacientes recibían para la TA un total de 0.59 \pm /-0.8 drogas antihipertensivos mientras que en el grupo control era de 1.4 \pm /-1.3.

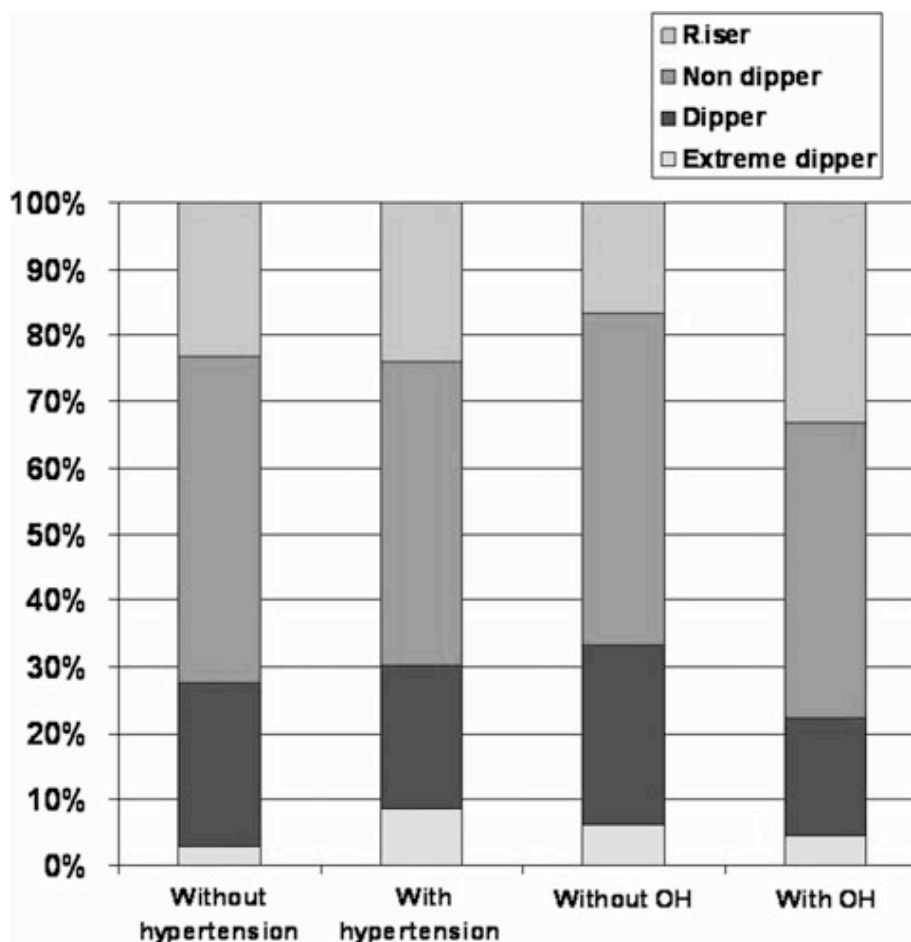


Gráfico 2: Patrones circadianos de la TA en paciente con/sin HTA y con/sin HO.

El análisis de correlación entre los ítems cardiovasculares de la escala SCOPA AUT (ortostatismo, mareo y síncope) y la presencia de HO no mostró relación estadísticamente significativa, tampoco entre el resto de dominios, así como entre el nondipping y los valores de la escala SCOPA AUT.

Los valores totales en la escala SCOPA AUT fueron de 15,53 +/- 7,37. Dimensión digestiva: 3,83 +/- 2,84. Dimensión urinaria: 4,93 +/- 3,51. Dimensión hemodinámica: 0,90 +/- 1,35. Dimensión termorreguladora: 2,07 +/- 2,06. Dimensión pupilomotora: 0,64 +/- 0,889 y dimensión sexual 1,16 +/- 1,83.

Ninguno de los pacientes incluidos recibía tratamiento específico para la HO, de hecho, los síntomas evaluados mediante SCOPA AUT no mostraron mayor sintomatología en el

grupo con HO respecto al grupo sin HO. Del grupo de pacientes con HO, 11 pacientes (24.4%) describieron sintomatología, pero sin síncope, mientras que, en el grupo de pacientes sin HO, 25 pacientes (37.7%) presentaron sintomatología y cuatro presentaron al menos un síncope.

Sí existió una correlación estadísticamente significativa entre el incremento de la TAD en el periodo nocturno y la caída de la misma en las maniobras de detección de HO (cc: -0.21; p=0.03). No se observaron diferencias significativas entre el incremento de la TAS y la evaluación de HO.

Sí se encontró correlación entre la duración de la enfermedad desde el diagnóstico de EP y el incremento nocturno tanto de la TAS (cc=0.25; p=0.008) como la TAD (cc=0.27; p=0.04) en el mapa de TA.

En el apartado de la medicación antiparkinsoniana, un total de 17 pacientes (15.3%) recibían tratamiento con agonistas dopaminérgicos en monoterapia, 33 pacientes (29.7%) recibían L-Dopa en monoterapia y 61 pacientes (55%) recibían terapia combinada. La media diaria de dosis equivalente de L-dopa (LEDD) fue de 642.99±349.91mg. Mientras que no se hallaron diferencias entre los distintos grupos terapéuticos (agonistas en monoterapia, L-dopa en monoterapia o combinada), sí se detectó una relación entre el menor decremento de la TAS (cc: -0.25; p=0.007) y TAD (cc: -0.331; p<0.001) a la noche en aquellos pacientes que recibían dosis más altas de LEDD. Por tanto, los pacientes con patrón riser o non dipper recibían dosis más altas de tratamiento dopaminérgico.

Por último, se estudió la relación entre el endofenotipo motor (escala UPDRS III), severidad clínica evaluada mediante escala Hoehn y Yahr y el patrón de ritmo circadiano de la TA. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos según la escala Hoehn y Yahr y el patrón circadiano o con la presencia de HO.

Mientras que los valores en la escala UPDRS III eran similares en los distintos grupos clasificados según su patrón circadiano (dippers 27.9 ± 7.3 , non dippers 29.6 ± 8.0 , Risers 29.8 ± 7.8), 55 pacientes (49.5%) tenían temblor de reposo en la exploración física. Estos pacientes tenían con más frecuencia un patrón de ritmo circadiano fisiológico (pacientes con temblor 34.5% dipping vs. 23.2% en pacientes sin temblor; $p=0.08$) tal y como se observa en el **gráfico 3**. No existían diferencias en la escala H&Y relacionadas con el endofenotipo clínico.

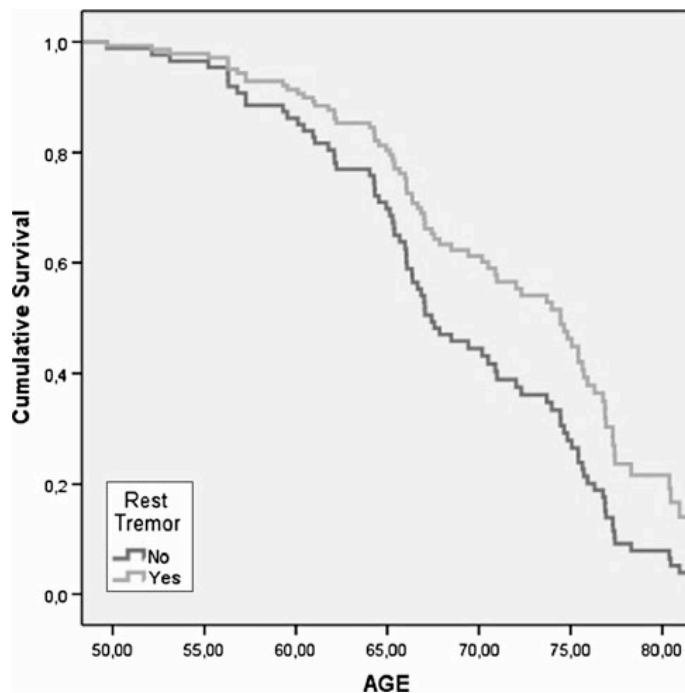


Gráfico 3: Curva de supervivencia, calculada mediante regresión de Cox, sobre el correcto patrón de ritmo circadiano entre pacientes con y sin temblor.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, nuestro grupo era claramente mayor, edad media 67.80 ± 8.62 vs 59.3 ± 13.1 , lo que suponía un aumento del riesgo cardiovascular no modificable, pero tenían menos FRCV modificables. Sin embargo, existe un dato llamativo y es que, a pesar de presentar un menor índice de masa corporal:

27.67 +/- 4.1 vs 28.9 +/- 4.6 con obesidad y sobrepeso en el 72.2% vs 81.5, la obesidad central o abdominal era mayor en nuestros pacientes 48.2% vs 39.2%.

Se realizaron tablas de contingencia para el estudio de la relación entre los patrones circadianos de la TA y los eventos vasculares (ictus isquémico y cardiopatía isquémica) y lesión sobre los órganos diana (insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal crónica, arteriopatía periférica, cardiopatía hipertensiva o hipertrofia ventricular izquierda) sin encontrar diferencias significativas entre las mismas.

6.4. Resultados sobre los hallazgos de gammagrafía cardiaca en los pacientes con EP y MSA.

En particular, no se encontró correlación significativa entre el ratio C/M en la gammagrafía cardiaca con 123-y-MIBG y las puntuaciones en la escala de SCOPA-AUT, ya sea para los pacientes con EP, o para aquellos con MSA-p.

Los pacientes con EP presentaban un ratio C/M tardío claramente inferior respecto a los pacientes con MSA 1.29+/-0.21 vs 1.91+/-0.29, ver *tabla 9*.

En los pacientes con MSA-p, existió una correlación entre las puntuaciones en el componente histórico de la UMSAR (Parte I) y el retraso en el ratio C/M (CC: 0,9, p =0,03) y no se encontró correlación significativa para el resto de las variables.

En los pacientes con EP, la única variable que correlacionó con la hipocaptación en gammagrafía fue la edad al momento del diagnóstico (CC: -0,42, p = 0,043).

	EP	MSA
N pacientes	25	5
MIBG: C/M tardío	1.29+/-0.21*	1.91+/-0.29*
UMSAR		
<input type="checkbox"/> Historical		23.20+/-8.93
<input type="checkbox"/> Motor		22.20+/-7.85
<input type="checkbox"/> Global disability		3.20+/-2.05

UPDRS Part III	30.24+/-12.07	--
SCOPA-AUT	15.96+/-7.94	17.0+/-4.09

Tabla 9: Valores de ratio C/M tardío en los dos grupos. Se muestran además los valores de UPDRS-III, UMSAR y SCOPA AUT * p=0.04.

Para analizar la relación entre la gammagrafía cardiaca, TA e HO se estudió un subgrupo de pacientes de dicha muestra (tercer estudio). El valor medio del ratio tardío C/M fue de 1.35+/-0.2, presentando un total de 14 pacientes un ratio tardío (4h) inferior a 1.44, punto de corte en nuestro servicio de medicina nuclear compatible con denervación simpática cardiaca con alta sensibilidad. Los pacientes con ratio C/M tardío >1.44 tuvieron los siguientes patrones: 4 (50%) dipper y 4 (25%) non dipper y 2 (25%) fue patrón riser. Sin embargo, de los pacientes con gammagrafía 123-Y-MIBG cardiaca claramente patológica: 8 (57.1%) presentaban un patrón non dipper y 3 (21.4%) riser. Por tanto, el grupo con corazón más denervado presentaba nondipping en un 78.5% vs 50% (ver **gráfico 4**) aunque este dato no fue significativo estadísticamente. Se analizaron las captaciones o ratios con las distintas variables recogidas en el holter de TA y la HO. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el miocardio denervado y el decremento de la TAD ($p<0.01$) y la carga de HTA nocturna ($p<0.01$) y cifras de TAS durante el período nocturno ($p<0.05$). No se halló relación estadísticamente significativa entre la denervación simpática y la presencia de HO.

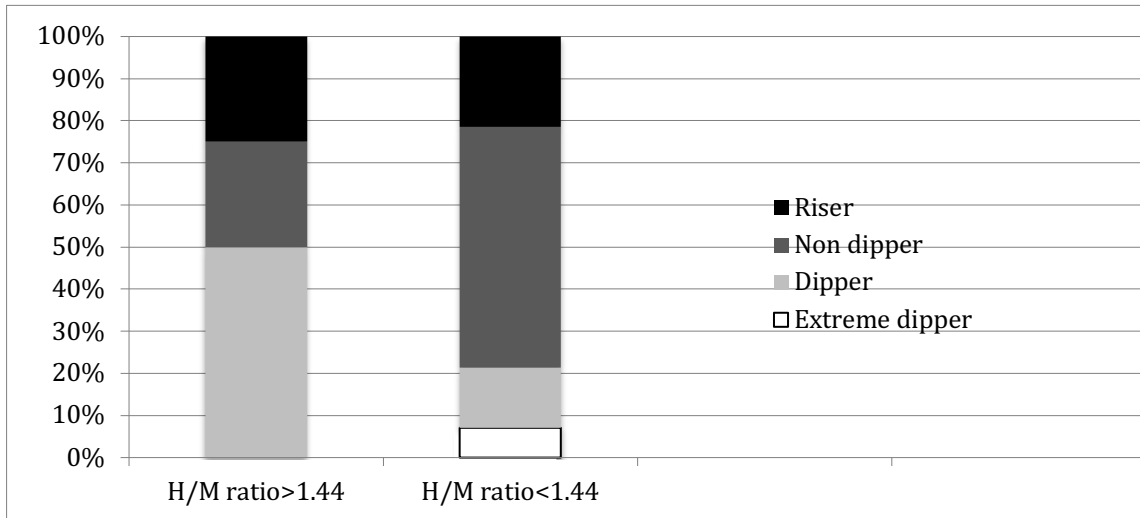


Gráfico 4: Distribución de patrones de ritmo circadianos de TA en pacientes con EP según el ratio C/M tardío.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

Los trastornos del sueño/fatiga y del ánimo/cognitivo aparecen en el 88,3 y 80,6% de los pacientes con EP de la serie estudiada, siendo además los SNM con mayor impacto en la calidad de vida. Los SNM se han estudiado de una forma holística, mediante la escala NMSS [70] y se ha evaluado el peso que tienen con respecto a los síntomas motores, medidos mediante la escala UPDRS III y IV. Sobre lo mencionado de los SNM, los trastornos del ánimo y de la esfera cognitiva son los que más influyen sobre la calidad de vida de los pacientes con EP, por encima incluso de los síntomas motores [4,6,101]. De estos últimos, son los síntomas axiales como la inestabilidad y los trastornos de la marcha y las fluctuaciones motoras los que más deterioran la calidad de vida en estos pacientes [5]. Dentro de los SNM, la apatía es muy prevalente (16-48%) [102] con un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes con EP [103] y está, a su vez, relacionada igualmente con los síntomas axiales [104].

Del enorme peso de los SNM, resalta la importancia en la identificación y tratamiento de estos síntomas, más allá de optimizar la situación motora de los pacientes. Es decir, si se quiere obtener la mayor calidad de vida posible, no se alcanzará el objetivo si no se aborda la clínica del paciente de una forma integral e incluso, se prioriza el tratamiento de los SNM.

En este estudio se han identificado además dos endofenotipos clínicos, uno de ellos con predominancia de síntomas axiales (inestabilidad y trastornos de la marcha) asociado a una mayor frecuencia de SNM, en especial, la apatía, los trastornos del ánimo-cognitivos y los síntomas disautonómicos como los urinarios y digestivos. El segundo endofenotipo se presenta en pacientes con un temblor prominente y que manifiestan menos SNM, ya que no había una correlación significativa entre la puntuación NMSS y los elementos de la UPDRS III que abordan específicamente los síntomas de temblor.

Los pacientes con inestabilidad de la marcha y dificultad para andar tienen mayor deterioro cognitivo y motor al compararlo con pacientes con EP sin estas características [17, 105, 106]. La presencia de ambos tipos de síntomas, cognitivos y axiales (con respecto a la marcha), no parecen ser dependientes de las vías dopaminérgicas, como se demuestra por la poca o ninguna respuesta a los fármacos dopaminérgicos. Sin embargo, si parecen estar relacionados con la neurodegeneración de los núcleos colinérgicos como el núcleo pedunculopontino en el caso de trastornos de la marcha [107,108], y en el núcleo basal de Meynert y la corteza cerebral en relación con el deterioro cognitivo [109,110]. Además de estas diferencias, este primer endofenotipo marca un patrón de afectación diferente en relación con el número de años de enfermedad, observando que en aquellos en los que predominan los síntomas axiales, a diferencia de los que son más dependientes de un déficit dopaminérgico, como la bradicinesia o rigidez, muestran un mayor deterioro lineal desde los primeros años de evolución de la enfermedad [111].

Se ha detectado además un aumento de los síntomas disautonómicos (urinarios o digestivos) en los pacientes con una mayor presencia de los síntomas axiales [112]. No se observó, sin embargo, una asociación entre los síntomas cardiocirculatorios y los síntomas axiales a pesar del hecho de que se había establecido anteriormente una relación entre los dos grupos de síntomas [113].

Por otro lado, profundizando en el segundo endofenotipo, en un estudio previo, los pacientes con temblor prominente mostraban una disminución en la afectación del SNV según la gammagrafía cardíaca [114], una menor incidencia de deterioro cognitivo [17] y una menor frecuencia de trastornos de conducta del sueño REM [115], lo que refleja una vía diferente del proceso neurodegenerativo al primer endofenotipo en el que predominan los trastornos axiales y los SNM.

Es necesario indicar que la mayor limitación de este estudio es que no se han incluido

pacientes con estadio clínico avanzado debido a su incapacidad por alteración grave del lenguaje o demencia para contestar a las cuestiones recogidas, pues ello, impide el estudio de la distribución de los SNM en la EP muy avanzada.

Por tanto, en este primer estudio, desde un abordaje global y utilizando escalas específicas para la valoración de manera cuantitativa de los SNM, se aporta el conocimiento de que el mayor peso en la calidad de vida de los pacientes con EP recae en los síntomas cognitivos y del estado de ánimo y en menor medida en los trastornos del sueño. Además, define al menos dos subgrupos clínicos o endofenotipos claramente diferenciados, uno con predominancia de síntomas axiales con gran afectación de SNM y otro tremórico con una significativa menor presencia de estos síntomas. Se considera importante esta subdivisión a la hora de valorar la eficacia terapéutica de nuevos fármacos ya que sobre ambos subgrupos puede subyacer una menor afectación de vías dopaminérgicas al compararse con los cuadros clásicos de EP en los que predomina la bradicinesia.

Siguiendo con el segundo estudio, se observa que el SNV se afecta con frecuencia en los pacientes con EP [52] pudiendo preceder a la afectación de la sustancia negra y otros núcleos del troncoencéfalo [54,55]. Desde el estudio de los estadios de la enfermedad de Braak y col. ya se indica la afectación precoz del SNV [56-57].

La escala SCOPA AUT [72] resultó útil para la medición de los síntomas disautonómicos tanto en los pacientes con EP como en pacientes con MSA-p y PSP. Los más comunes en las enfermedades estudiadas fueron los relacionados con el sistema genitourinario y digestivo y en cambio, los síntomas neuroculatorios, fueron los menos comunes.

A la hora de comparar las distintas entidades, se encontraron diferencias significativas en la intensidad de los síntomas entre los pacientes con EP y los pacientes MSA-p; observando que los signos son más graves, precoces e intensos en el segundo grupo. No

se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con EP y PSP, si bien, se confirmó la presencia de síntomas disautonómicos en pacientes con PSP.

Otro hecho importante en este estudio, es que no se hallaron correlaciones significativas entre la intensidad de los síntomas de disautonomía y las dosis del tratamiento para la EP. Este hallazgo apoya los resultados de Goldstein et al. que postula que la función autonómica es independiente de la medicación dopaminérgica [116].

A un subgrupo de pacientes con EP y con MSA-p se les realizó un estudio con gammagrafía cardiaca. Los valores del ratio C/M tardío en los pacientes con MSA-p fueron claramente superiores respecto al de pacientes con EP. En estos últimos, el ratio estaba disminuido, indicando una denervación simpática cardiaca, aunque no existió correlación con los síntomas disautonómicos medidos por la escala SCOPA AUT, al igual que ocurrió también con los pacientes con MSA-p. En el caso de pacientes con MSA, en su mayoría los valores del ratio fueron normales, tal y como era esperable debido a la afectación disautonómica central y no de las estructuras simpáticas postganglionares [117]. Teniendo en cuenta que solo 1 de los 5 pacientes mostró una alteración de la gammagrafía cardiaca, se puede recomendar el uso de la gammagrafía para el diagnóstico diferencial entre EP y MSA [86,87].

Se presentó la ausencia de una correlación entre las puntuaciones obtenidas en la escala SCOPA AUT, la medicación dopaminérgica (dosis diaria dopaminérgica equivalente) y la hipocaptación del radiotrazador 123-Y-MIBG en la gammagrafía cardiaca, lo que apoya la teoría de que la denervación cardiaca no se relaciona con la HO en estos pacientes [85]. En el caso de pacientes con MSA-p, existió una correlación entre las puntuaciones en el componente histórico de la UMSAR (Parte I) y la hipocaptación en gammagrafía y en el caso de pacientes con EP, la única variable que se correlacionó fue la edad al momento del diagnóstico.

Por último, en el tercer estudio, se observó que la inversión del ritmo circadiano de la TA en la mayoría de los pacientes con EP fue el hallazgo principal. En general, el 71,1 % de estos pacientes no presentaba un ritmo circadiano adecuado. Esta frecuencia fue significativamente mayor que en la población de control en la que el 52,0 % de los sujetos presentaba dicha alteración. Los hallazgos no se explican por una mayor prevalencia de enfermedad arterial, HTA ni terapia antihipertensiva. De hecho, salvo la edad, los factores de riesgo modificables eran menos frecuentes entre el grupo de pacientes con EP. La única excepción fue la obesidad abdominal, que estaba aumentada (48,2% vs 39,2%). Es importante añadir que ésta, está considerada como un factor de riesgo independiente tanto para ictus como otras enfermedades cardiovasculares [118,119].

La ausencia de la caída nocturna de la TA y la HO, con la consiguiente alteración del patrón pueden explicar el aumento de la mortalidad cardiovascular de las personas con síndromes extrapiramidales [46,120]. Está descrito que los pacientes con trastorno del movimiento y patrón no dipper o riser en el holter de TA de 24 h tienen una mayor prevalencia de trastornos autonómicos [121] siendo la variación nocturna en la TA diastólica el marcador más importante de estos hallazgos en la serie estudiada. En pacientes con EP e insuficiencia autonómica, la HTA nocturna conduce a natriuresis y poliuria, que, a su vez, pueden causar agravamiento de la HO durante la mañana [120, 122] agravando aún más la inversión del ritmo circadiano y sus consecuencias.

Adicionalmente, la carga alta de la TA nocturna se asocia con una mayor prevalencia de daño a órganos terminales [123]. En el estudio, la presencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular fue mayor entre los pacientes con EP que en los pacientes del grupo control (10,8 vs 8 %), por lo que este hecho es de suma importancia. Hay que recalcar que en cuanto a la enfermedad encefalovascular, se ha descrito también que la

alteración del ritmo circadiano es un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis carotídea [124].

En la búsqueda de razones que justifiquen los hechos anteriores, se puede pensar que la hipersensibilidad de los receptores alfa-adrenérgicos secundaria a la denervación simpática del sistema vascular podría contribuir a la HTA en decúbito supino con el consecuente daño tisular y dificultad de su detección [62]. Otros factores potencialmente implicados en la carga de TA podrían ser la actividad barorrefleja defectuosa, la retención de líquidos nocturna o la farmacoterapia para la HO [125].

En cambio, los pacientes del grupo de control tomaban más fármacos para la HTA, por lo que los fármacos antihipertensivos no parecen jugar un papel tan claro en la inversión del ritmo circadiano de la TA, al menos en el caso de los pacientes con EP.

Aproximadamente entre el 30 y el 40 % de los pacientes con EP tienen HO [126]. A partir de estos datos, se podría especular que la pérdida del ritmo circadiano de la TA es un signo temprano de disautonomía en estos pacientes. Un punto interesante es que los pacientes con dosis más altas de tratamiento dopaminérgico mostraron una mayor inversión en el ritmo circadiano de la TA, controlando las variables de situación motora, edad y tiempo desde el inicio de la enfermedad. Este hecho debe tenerse en cuenta en pacientes con un alto riesgo cardiovascular o alteración del ritmo circadiano de la TA. Si bien la L-dopa parece no tener influencia sobre la gravedad de la HO o disautonomía [116], sí parece ser el caso de la alteración del ritmo circadiano de la TA. Tras la evaluación realizada en este estudio se halló esta relación entre dosis altas de tratamiento dopaminérgico e inversión del ritmo circadiano de la TA.

En cuanto a las variables medidas por escalas clínicas, no se encontró relación entre las puntuaciones de la UPDRS III y el patrón circadiano de la TA en el holter 24h, aunque sí se observó una menor tendencia a dicha alteración entre aquellos pacientes con

endofenotipos más tremóricos al igual que ocurría en el primer estudio con los SNM.

En el grupo de pacientes de este tercer estudio a los que se realizó una gammagrafía cardiaca, se observó que un 63% tenía valores patológicos o por debajo del punto de corte. Los pacientes con corazón más denervado presentaban nondipping en un 78.5% vs 50% de los que tenían la inervación cardiaca preservada, aunque este dato no fue significativo estadísticamente. Se analizaron las captaciones o ratios con las distintas variables recogidas en el holter de TA y la HO encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre el miocardio denervado y el decremento de la TAD, la carga de HTA nocturna y las cifras de TAS durante el periodo nocturno, hecho ya publicado previamente por otro grupo [127]. Nuevamente no se halló relación estadísticamente significativa entre la denervación simpática y la HO como indicador de disautonomía.

En conclusión, se ha presentado un estudio amplio de la TA en pacientes con EP, aunque se deben realizar estudios de seguimiento para evaluar el impacto real de dicha alteración del ritmo circadiano de la TA en pacientes con EP y las consecuencias positivas de una posible adecuación del tratamiento. Además de la contención del tratamiento dopaminérgico, tras el estudio realizado se concluye que para mejorar el ritmo circadiano sería útil el correcto tratamiento de la HO, dada su relación [128], y el uso de antihipertensivos en monodosis nocturna en caso de HTA nocturna como en el caso de la población hipertensa [129].

8. CONCLUSIONES DE LA TESIS:

- 1) El estudio del SNV es de gran utilidad en el campo de los trastornos del movimiento.
- 2) Los síntomas disautonómicos son frecuentes en la EP y otros parkinsonismos, además afectan a la calidad de vida junto al resto de SNM de forma muy importante, con más peso que los síntomas motores.
- 3) Los síntomas disautonómicos en pacientes con MSA respecto a los pacientes con EP son más severos y acontecen con menos años de evolución.
- 4) Los síntomas disautonómicos no guardan relación con los síntomas motores, severidad clínica, 123-Y-MIBG cardiaco o alteraciones de la TA como la inversión del ritmo circadiano o HO.
- 5) La inversión del ritmo circadiano fisiológico de la TA o nondipping es frecuente en la EP (71.1%) y se asocia además a la HO y al tratamiento dopaminérgico. Las dosis altas de tratamiento dopaminérgico pueden ayudar a la pérdida del patrón fisiológico.
- 6) El estudio de gammagrafía cardiaca mediante 123-Y-MIBG es útil en el campo de los trastornos del movimiento. En el caso de la EP existe una denervación simpática que se asocia con el nondipping, la edad y la duración de la enfermedad y no así con la HO. Se corrobora su utilidad para el diagnóstico diferencial entre MSA y EP.
- 7) Existen al menos dos fenotipos clínicos, uno de predominio tremórico en el que las alteraciones de la TA y los SNM son menos frecuentes y las formas no tremóricas con más nondipping y trastornos no motores. En el caso del fenotipo

con prominencia de síntomas axiales se potencia la disfunción del SNV.

8) Los cambios hemodinámicos en la EP comportan un mayor riesgo cardiovascular. Es necesario profundizar en dicho campo para prevenir dichas complicaciones.

9. BIBLIOGRAFÍA:

- [1]: Vijiaratnam, N., Simuni, T., Bandmann, O. et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*. 2021. 20(7), 559–572.
- [2]: Yang Z, Xie Y, Dou K, et al. Associations of striatal dopamine transporter binding with motor and non-motor symptoms in early Parkinson's disease. *Clin Transl Sci*. 2023 Jun;16(6):1021-1038.
- [3]: Lorenzl S, Nübling G, Perrar KM, Voltz R. Palliative treatment of chronic neurologic disorders. *Handb Clin Neurol* 2013; 118:133-9.
- [4] Gomez-Esteban JC, Tijero B, Somme J et al. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258:494-499.
- [5] Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lezcano E et al. Influence of motor symptoms upon the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2007;57:161-165.
- [6] Barone P, Antonini A, Colosimo C et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1641-1649.
- [7] Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:399-406.
- [8] Pasto P, Tolosa E. La enfermedad de Parkinson: diagnóstico y avances en el conocimiento de la etiología y en el tratamiento. *Medicina Integral*. 2001. 37(3):104-117.

- [9] Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2012;11:429-442.
- [10] Asimakopoulos P, Caslake R, Harris CE et al. Changes in quality of life in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:716-718.
- [11] Happe S, Berger K. The association of dopamine agonists with daytime sleepiness, sleep problems and quality of life in patients with Parkinson's disease--a prospective study. *J Neurol* 2001;248:1062-1067.
- [12] Isacson D, Bingefors K, Kristiansen IS et al. Fluctuating functions related to quality of life in advanced Parkinson disease: effects of duodenal levodopa infusion. *Acta Neurol Scand* 2008;118:379-386.
- [13] Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896-908.
- [14] Uitti RJ. Treatment of Parkinson's disease: focus on quality of life issues. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18 Suppl 1:S34-36.
- [15] Speelman AD, van de Warrenburg BP, van Nimwegen M et al. How might physical activity benefit patients with Parkinson disease? *Nat Rev Neurol* 2011;7:528-534.
- [16] Martinez-Martin P, Deuschl G. Effect of medical and surgical interventions on health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:757-765.
- [17] Burn DJ, Rowan EN, Allan LM et al. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:585-589.

[18] Cubo E, Bernard B, Leurgans S et al. Cognitive and motor function in patients with Parkinson's disease with and without depression. Clin Neuropharmacol 2000;23:331-334.

[19] Cubo E, Martin PM, Martin-Gonzalez JA et al. Motor laterality asymmetry and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. Mov Disord 2010;25:70-75.

[20]: Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. Neurobiol Dis. 2012 Jun;46(3):572-80.

[21]: Goldstein DS. Differential responses of components of the autonomic nervous system. Handb Clin Neurol. 2013;117:13-22.

[22]: Swalpa U, Gautron L. Molecular anatomy of the gut-brain axis revealed with transgenic technologies: implications in metabolic research. Front Neurosci. 2013; 7: 134.

[23]: Burnstock G. Cotransmission in the autonomic nervous system. Handb Clin Neurol. 2013;117:23-35.

[24]: Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. Handb Clin Neurol. 2013;117:45-57.

[25]: Senard JM, Rouet P. Dopamine beta-hydroxylase deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2006 Mar 30;1:7.

[26]: Jones, Stephen E. Imaging for autonomic dysfunction. Cleveland Clinic journal of medicine, 2011, vol. 78, no Suppl 1, p. S69-S74.

[27]: Kaufmann H, Goldstein DS. Autonomic dysfunction in Parkinson disease. Handb Clin Neurol. 2013; 117:259-78.

- [28]: Wenning GK, Geser F, Krismer F et al; European Multiple System Atrophy Study Group. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar;12(3):264-74.
- [29]: Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003 May;26(5):1553-79.
- [30]: Etienne M, Weimer LH. Immune-mediated autonomic neuropathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006 Jan;6(1):57-64.
- [31]: Nunes MC, Dones W, Morillo CA, et al; Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 27;62(9):767-76.
- [32]: Mathias CJ, Low DA, Iodice V, et al. Postural tachycardia syndrome--current experience and concepts. *Nat Rev Neurol.* 2011 Dec 6;8(1):22-34.
- [33]: Aydin MA, Salukhe TV, Wilke I, Willems S. Management and therapy of vasovagal syncope: A review. *World J Cardiol.* 2010 Oct 26;2(10):308-15.
- [34]: Zhao S, Tran VH. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls. 2023. StatPearls (Internet).
- [35]: Chaudhuri KR. Autonomic dysfunction in movement disorders. *Curr Opin Neurol.* 2001 Aug;14(4): 505-11. Review.
- [36]: Freeman R, Wieling W, Axelrod FB et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011 Apr;21(2):69-72.
- [37]: Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Familial dysautonomia (Riley-Day

syndrome): when baroreceptor feedback fails. *Auton Neurosci*. 2012 Dec 24;172(1-2):26-30.

[38]: Cragg J, Krassioukov A. Autonomic dysreflexia. *CMAJ*. 2012 Jan 10;184(1):66.

[39] Berganzo K, Tijero B, Blanco E et al. Medication adjustment in a diabetic patient with orthostatic hypotension and nocturnal arterial hypertension. *Neurologia*. 2011 Jun;26(5):311-2.

[40] Palma JA, Gomez-Esteban JC, Norcliffe-Kaufmann L, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go? *Mov Disord*. 2015 Apr 15;30(5):639-45.

[41]: Soler EP, Ruiz VC. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences. *Curr Cardiol Rev*. 2010 Aug;6(3):138-49.

[42]: Willis AW, Schootman M, Kung N. et al. Predictors of Survival in Patients With Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2012 Jan 2.

[43] Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, et al. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003 42(2):136–142.

[44]: Michael Plaschke, Peter Trenkwalder, Herbert Dahlheim et al. Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure responses to head-up tilt tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Hypertens*. 1998 Oct;16(10):1433-41.

[45]: Pathak A., Senard JM. Blood pressure disorders during Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Neurother*. 2006 Aug;6(8):

1173-80.

[46]: Jones CD, Loehr L, Franceschini N, et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities' study. *Hypertension* 2012. 59(5):913–918.

[47]: Schmidt C, Berg D, Prieur S, et al. Loss of nocturnal blood pressure fall in various extrapyramidal syndromes. *Mov Disord* 2009. 24(14):2136–2142.

[48]: Gorostidi M, Sobrino J, Segura J et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20,000-patient database in Spain. *J Hypertens*, 2007. 25(5):977–984.

[49]: Tsutomu K, Imamura T, Tomoda F, et al. Factors Associating with Non-Dipping Pattern of Nocturnal Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension. *J Clin Med*. 2023. 12(2):570.

[50]: Qiu C, Hu G, Kivipelto M, et al. Association of blood pressure and hipertensión with the risk of Parkinson disease: the National FINRISK Study. *Hypertension* 2011. 57(6):1094–1100.

[51] Gaig C, Compta Y, Heidebreder A, et al. Frequency and Characterization of Movement Disorders in Anti-IgLON5 Disease. *Neurology*. 2021 Aug 11;97(14):e1367–81.

[52]: Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003;250 Suppl 1:I28-30.

[53]: Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D. Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*

2004;63:1093-1095.

[54]: Tijero B, Gomez-Esteban JC, Llorens V, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes nigrostriatal loss in the E46K mutation of the alpha-synuclein gene (SNCA). *Clin Auton Res*. 2010. 20 (4):267-9.

[55] : Goldstein DS, Sharabi Y, Karp BI, et al. Cardiac sympathetic denervation preceding motor signs in Parkinson disease. *Clin Auton Res* 2007;17:118-121.

[56]: Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002;249 Suppl 3:III/1-5.

[57]: Minguéz-Castellanos A, Chamorro CE, Escamilla-Sevilla F, et al. Do alpha-synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders?: a cohort study. *Neurology* 2007;68:2012-2018.

[58]: Oh ES, Lee JH, Seo JG, Sohn EH, Lee AY. Autonomic and cognitive functions in Parkinson's disease (PD). *Arch Gerontol Geriatr*. 2010 Mar 9.

[59]: Aziz NA, Anguelova GV, Marinus J, van Dijk JG, Roos RA. Autonomic symptoms in patients and pre-manifest mutation carriers of Huntington's disease. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1068-74.

[60]: Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How common are complications of Parkinson's disease? *J Neurol* 2002;249:419-423.

[61]: Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:333-341.

- [62]: Sommer S, Aral-Becher B, Jost W. Nondipping in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011; 2011:897586.
- [63]: Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Mar;55(3):181-4.
- [64]: Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163:94-98.
- [65]: Gilman S, Low P, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. American Autonomic Society and American Academy of Neurology. *Clin Auton Res* 1998;8:359-362.
- [66]: Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.
- [67]: Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p. 153—63, 293-304.
- [68]: Wenning GK, Tison F, Seppi K et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord* 2004;19:1391e402.
- [69]: Golbe LI, Ohman-Strickland PA. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain* 2007;130:1552e65.
- [70] Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007;22:1901-1911.
- [71]: Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH et al. International multicenter

pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006 Jul;21(7):916-23.

[72]: Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord.* 2004 Nov;19(11):1306-12.

[73]: Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Frades-Payo B et al. Longitudinal Parkinson's Disease Patient Study, Estudio Longitudinal de Pacients con Enfermedad da Parkinson Group. Independent validation of the scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic (SCOPA-AUT). *Eur J Neurol.* 2010 Feb;17(2):194-201. Epub 2009 Sep 23.

[74] Carod-Artal FJ, Ribeiro Lda S, Kummer W, Martinez-Martin P. Psychometric properties of the SCOPA-AUT Brazilian Portuguese version. *Mov Disord.* 2010 Jan 30;25(2):205-12.

[75]: Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Villar-Velarde A et al. [Metric properties of clinimetric indexes for non-motor dysfunction of Parkinson's disease in Mexican population]. *Rev Invest Clin.* 2010 Jan-Feb;62(1):8-14.

[76]: Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Apr 15;24(5):635-46. Review.

[77]: Martínez-Martín P, Frades Payo B, Fontán Tirado C. et al. Valoración de la calidad de vida en la enfermedad de Parkinson mediante el PDQ-39. Estudio piloto. *Neurologia.* 1997 Feb;12(2):56-60.

[78]: Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's

Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997 Sep;26(5):353-7. doi: 10.1093/ageing/26.5.353. PMID: 9351479.

[79]: Chin KY, Panerai RB. Comparative study of Finapres devices. *Blood Press Monit*. 2012 Aug;17(4):171-8.

[80]: Mohan C, Van Zundert AA. Intraoperative Valsalva maneuver: a narrative review. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2018. Vol 65 :578-585.

[81] Nakajima K, Yoshita M, Matsuo S, et al. Iodine-123-MIBG sympathetic imaging in Lewy-body diseases and related movement disorders. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Dec;52(4):378-87.

[82]: Taki J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med*. 2004 Sep;18(6):453-61.

[83]: Rascol O, Schelosky L. 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord*. 2009;24 Suppl 2:S732-41.

[84]: Haensch CA, Lerch H, Jorg J, Isenmann S. Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:134-137.

[85]: Papapetropoulos S, Argyriou AA, Chroni E. No correlation between the clinical severity of autonomic symptoms (SCOPA-AUT) and electrophysiological test abnormalities in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:430-431.

- [86]: Treglia G, Cason E, Stefanelli A et al. MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism: a meta-analysis. *Clin Auton Res*; 2011.
- [87]: King AE, Mintz J, Royall DR. Meta-analysis of (123) I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Mov Disord* 2011; 26(7):1218e24.
- [88]: Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, et al. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999;53:1020-1025.
- [89]: Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, et al. Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:890-897.
- [90]: Hamada K, Hirayama M, Watanabe H, et al. Onset age and severity of motor impairment are associated with reduction of myocardial 123I-MIBG uptake in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:423-426.
- [91]: Orimo S, Amino T, Itoh Y, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol.* 2005;109:583–588.
- [92]: Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol.* 2007;17:24–30.
- [93]: Quattrone A, Bagnato A, Annesi G, et al. Myocardial 123metaiodobenzylguanidine uptake in genetic Parkinson's disease. *Mov Disord.*2008 Jan;23(1):21-7.
- [94]: Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, et al. Differentiation of Parkinson's disease and

multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci* 2000;175:3-12.

[95]: Umemura A, Oeda T, Hayashi R, et al. Diagnostic accuracy of apparent diffusion coefficient and 123I-metaiodobenzylguanidine for differentiation of multiple system atrophy and Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013 Apr 17;8(4):e61066.

[96]: Kurata T, Kametaka S, Ohta Y et al. PSP as distinguished from CBD, MSA-P and PD by clinical and imaging differences at an early stage. *Intern Med*. 2011;50(22):2775-81.

[97]: Takeuchi J, Shimada H, Ataka S, et al. Clinical features of Pittsburgh compound-B-negative dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(2):112-20.

[98]: Nagayama H, Ueda M, Yamazaki M, et al. Abnormal cardiac [(123)I]-metaiodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2010 Aug 15;25(11):1744-7.

[99]: Adachi T, Kitayama M, Wada-Isoe K, et al. Autopsy-confirmed progressive supranuclear palsy with decreased uptake of metaiodobenzylguanidine. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Aug;115(8):1555-7.

[100]: Nakamura T, Hirayama M, Yamashita F, et al. Lowered cardiac sympathetic nerve performance in response to exercise in Parkinson's disease. *Mov Disord*;25:1183-1189.

[101]: Hinnel C, Hurt CS, Landau S et al. Nonmotor versus motor symptoms: How much do they matter to health status in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27:236-41.

[102]: Garcia-Ramos R, Villanueva C, del Val J, Matias Guiu J. Apatía en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2010;25:40-50.

- [103]: Benito-León J, Cubo E, Coronell C, ANIMO Study Group. Impact of apathy on health-related quality of life in recently diagnosed Parkinson's disease: The ANIMO study. *Mov Disord*. 2012;27:211—8.
- [104]: Cubo E, Benito-León J, Coronell C, Armesto D, ANIMO Study Group. Clinical correlates of apathy in patients recently diagnosed with Parkinson's disease: The ANIMO study. *Neuroepidemiology*. 2012;38:48-55.
- [105]: Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2001;58:1611—5.
- [106]: Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*. 2007;130:1787-98.
- [107]: Kotagal V, Muller ML, Kaufer DI et al. Thalamic cholinergic innervation is spared in Alzheimer disease compared to parkinsonian disorders. *Neurosci Lett* 2012;514:169-172.
- [108]: Lewis SJ, Barker RA. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:333-338.
- [109]: Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000;54:407-411.
- [110]: Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006;253:242-247.
- [111]: Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical

phase: potential markers. *Lancet Neurol* 2009;8:1158-1171.

[112]: Balash Y, Peretz C, Leibovich G et al. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors. *J Neurol* 2005;252:1310-1315.

[113]: Matinolli M, Korpelainen JT, Korpelainen R et al. Orthostatic hypotension, balance and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:745-751.

[114]: Spiegel J, Hellwig D, Farmakis G et al. Myocardial sympathetic degeneration correlates with clinical phenotype of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1004-1008.

[115]: Kumru H, Santamaria J, Tolosa E et al. Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2007;8:779-783.

[116]: Goldstein DS, Eldadah BA, Holmes C, et al. Neurocirculatory abnormalities in Parkinson disease with orthostatic hypotension: independence from levodopa treatment. *Hypertension* 2005;46:1333-1339.

[117]: Benarroch EE. New findings on the neuropathology of multiple system atrophy. *Auton Neurosci* 2002;96:59e62.

[118]: Winter Y, Rohrmann S, Linseisen J. et al. Contribution of obesity and abdominal fat mass to risk of stroke and transient ischemic attacks. *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3145-51.

[119]: de Hollander EL, Bemelmans WJ, Boshuizen HC et al. The association between waist circumference and risk of mortality considering body mass index in 65- to 74-year-olds: a meta-analysis of 29 cohorts involving more than 58 000 elderly persons. *Int J Epidemiol*. 2012 Mar 31. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22467292.

- [120]: Plaschke M, Trenkwalder P, Dahlheim H et al. Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure responses to head-up tilt tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Hypertens*. 1998. 16(10):1433–1441.
- [121]: Kurata T, Kametaka S, Ohta Y et al. PSP as distinguished from CBD, MSA-P and PD by clinical and imaging differences at an early stage. *Intern Med* 2011. 50 (22):2775–2781.
- [122]: Wilcox CS, Aminoff MJ, Slater JD. Sodium homeostasis in patients with autonomic failure. *Clin Sci Mol Med* 1977. 53(4):321–328.
- [123]: Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987. 5(1):93–98.
- [124]: Vasunta RL, Kesäniemi YA, Ylitalo A, Ukkola O. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis in a middle-aged population: OPERA Study. *Am J Hypertens*. 2012 Jan;25(1):60-6.
- [125]: Maule S, Papotti G, Naso D et al. Orthostatic hypotension: evaluation and treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007. 7(1):63–70.
- [126]: Velseboer DC, 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(10):724–729.
- [127]: Manabe Y, Fujii D, Kono S et al. Systemic blood pressure profile correlates with cardiac ¹²³I-MIBG uptake in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 Aug 15;307(1-2):153-6.

[128]: Voichanski S, Grossman C, Leibowitz A et al. Orthostatic hypotension is associated with nocturnal change in systolic blood pressure. *Am J Hypertens*. 2012 Feb;25(2):159-64.

[129]: Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 6;58(11):1165-73.

