

# Hipotensión ortostática en enfermedad de Parkinson

Rodrigo Gómez R.<sup>(1)</sup>, Lorena Hudson R.<sup>(1)</sup>, Pablo Venegas F.<sup>(1)</sup>, Sofía Guerrero B.<sup>(1)</sup>, Consuelo Silva C.<sup>(2)</sup>, Ximena Riquelme M.<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>*Departamento de Neurología y Neurocirugía, HCUCH.*

<sup>(2)</sup>*Capacitante Neurología, HCUCH.*

<sup>(3)</sup>*Unidad de Tratamiento Ataque Cerebrovascular, Departamento de Neurología y Neurocirugía, HCUCH.*

**SUMMARY** *The current concept of Parkinson's disease comprises a group of non-motor symptoms: neuropsychiatric disorders, sleep disturbances and dysautonomia, among others. Orthostatic hypotension is a frequent problem that impairs the patient's quality of life. We review the symptoms of this disorder, its pathogeny and the available diagnostic tools. We emphasize the early suspicion and show the treatment options, based on the available evidence and our experience.*

## CASO CLÍNICO

Paciente de 74 años, sexo masculino, portador de enfermedad de Parkinson (EP) de 12 años de evolución. Medicado con levodopa/carbidopa (250/25)  $\frac{3}{4}$  partes de comprimido cada 3 horas por 5 veces al día. Dentro del control habitual refiere ocasionalmente sensación de mareo mal definida que no asocia claramente a algún desencadenante. Durante los últimos tres meses ha presentado 2 episodios de pérdida de conciencia de breve duración, precedida por sensación de desvanecimiento, náuseas y sudoración. La última de ellas la asocia a haberse levantado de su cama para ir al baño. Su presión arterial acostado es de 170/90 mmHg (frecuencia de pulso 68x'), mientras que al ponerlo de pie a los 3 minutos se evidencia pre-

sión arterial de 80/50 (frecuencia de pulso 66x') sin síntomas acompañantes.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) afecta al 1% de la población mayor de 60 años, constituyendo la 2º enfermedad neurodegenerativa en frecuencia después de la enfermedad de Alzheimer. Sus características centrales son la presencia de bradicinesia más rigidez, temblor o alteración de los reflejos posturales, es decir, el diagnóstico se basa en las alteraciones motoras. Sin embargo, en los últimos años ha cobrado cada vez mayor importancia el estudio de síntomas no motores que afectan a estos pacientes tarde o temprano en la evolución de la enfermedad<sup>(1)</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1. Manifestaciones no motoras de la enfermedad de Parkinson**

<p><b>ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS</b></p> <p>Depresión Apatía Ansiedad Disfunción frontal de tipo disejecutivo Demencia Psicosis</p> <p><b>TRASTORNOS DEL SUEÑO</b></p> <p>Insomnio Somnolencia diurna excesiva Trastorno conductual del sueño REM</p> <p><b>DISFUNCIÓN AUTONÓMICA</b></p> <p>Hipotensión ortostática Constipación Disfunción urogenital Alteraciones sudoración y termorregulación</p> <p><b>OTROS</b></p> <p>Hiposmia. Dolor. Alteración de la visión de colores</p>
--

### LA DISAUTONOMÍA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Las primeras observaciones clínicas de alteraciones del sistema nervioso autónomo (SNA) en EP las hizo el mismo James Parkinson quien en su monografía original ya describía la disfagia, la sialorrea y la constipación<sup>(2)</sup>.

Se ha encontrado cuerpos de Lewy y/o inclusiones de  $\alpha$ -sinucleína en el sistema nervioso autónomo tanto a nivel central (hipotálamo, asta intermedio-lateral de médula espinal, núcleo dorsal motor del vago) como periférico (ganglios simpáticos, sistema nervioso entérico, plexos periféricos), siendo en la EP más significativo el compromiso de este último<sup>(3-10)</sup>. La expresión clínica de estos hallazgos es muy amplia y puede afectar a cualquier órgano inervado por el SNA: disfagia, constipación, urgencia e incontinencia urinaria, disfunción eréctil, hipotensión ortostática y postprandial, dishidrosis y trastornos de la termorregulación. Estas alteraciones pueden estar presentes al momento del diagnóstico

e incluso precederlo, si bien la frecuencia del problema aumenta con la progresión de la EP<sup>(11,12)</sup>.

La prevalencia de trastornos autonómicos en EP varía del 14 al 80% en distintos estudios y según el criterio utilizado. Además es difícil aislar el efecto de la medicación (levodopa, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos) que si bien no es causal, sí puede influir en la presentación de estas alteraciones. También es importante diferenciar una EP con síntomas autonómicos precoces de una atrofia multisistémica (parkinsonismo atípico con falla autonómica precoz y severa). La serie de Verbaan comparó 420 pacientes con EP con 140 controles mediante una encuesta de autorreporte (SCOPA-AUT) y encontró diferencias significativas en todos los dominios del SNA estudiados: gastrointestinal, urinario, cardiovascular, termorregulación, sexual<sup>(12)</sup>. Magerkurth *C et al* reportaron presencia de síntomas significativos en la calidad de vida en el 50% de 141 pacientes encuestados, destacando la disfunción vesical (54%), el ortostatismo (53%) y la constipación (41%)<sup>(13)</sup>. Finalmente una minoría significativa de pacientes tendrá síntomas severos y discapacitantes, muchos de los cuales son potencialmente tratables.

### HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA EN EP

La hipotensión ortostática (HO) es la manifestación más frecuente de disautonomía en EP con una incidencia que en general se estima en un 40% (20 a 60%) y se debe sospechar incluso en pacientes con EP de corta evolución<sup>(11)</sup>.

En los pacientes EP con HO se ha demostrado una disminución de la inervación simpática cardíaca, en concordancia con el hallazgo de cuerpos de Lewy en el plexo cardíaco de pacientes EP. También existe una disminución de los niveles plasmáticos de catecolaminas en la posición de pie asociada a una alteración de la respuesta barorrefleja en cuanto a frecuencia cardíaca y vasoconstricción

periférica<sup>(14,15)</sup>. Todo esto lleva a que en posición de pie exista una caída progresiva de la presión arterial con un aumento modesto de la frecuencia cardíaca, lo que finalmente resulta en insuficiencia de flujo cerebral.

El diagnóstico requiere un alto nivel de sospecha y una entrevista detallada. Debemos considerar que hasta un tercio de los pacientes pueden no referir síntomas aun con caídas de presión ortostática presincopales (<80/50 mmHg) y que en el grupo de pacientes > 70 años, el 30% no recuerda una caída en los últimos 3 meses, aun habiendo sido presenciada por un familiar<sup>(16,17)</sup>. Asimismo debemos dar importancia incluso a síntomas en apariencia vagos (desconcentración, sensación de cabeza abombada, visión borrosa, etc.) que se asocian a períodos a veces prolongados de posición de pie (más de 15 minutos en algunos casos)<sup>(17,20)</sup>.

La hipotensión ortostática se define con una caída sostenida de PA >20 mmHg sistólica o más de 10 mmHg la diastólica, tras al menos 3 minutos de ponerse de pie<sup>(18)</sup>. Sin embargo, en EP la caída sistólica puede ser mayor a 100 mmHg y la hipertensión supina no descarta el diagnóstico. Un ejemplo frecuente en el policlínico es un paciente con PA del orden de 170/90 que cae a 70/40 a los 3 minutos de pie, sin que manifieste necesariamente sintomatología asociada (ver caso clínico). Un problema asociado es la hipotensión postprandial que puede ocurrir aun en la posición supina y puede manifestarse en ausencia de HO.

El examen de elección es el *tilt test*<sup>(18)</sup>. A nuestro juicio, sin embargo, la prueba de ortostatismo en la cabecera del paciente mantiene su valor, aunque tomando en cuenta su sensibilidad limitada al momento de interpretarla. El examen de detección de emisión de fotón único (PET) con el trazador metaiodobenzilguanidina (MIBG) resulta de utilidad para diferenciar una EP con componente HO precoz de una atrofia multisistémica, demostrando

una disminución de captación desde etapas tempranas en EP, lo que no ocurre en casos de atrofia multisistémica. Por lo mismo este examen ha sido postulado como biomarcador de detección precoz de EP<sup>(19)</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA HO EN EP

El tratamiento debe considerar equilibrar presiones supinas con presiones de bipedestación, así como el ritmo circadiano de la presión arterial. Resulta de utilidad el autorregistro de presión supina y de pie, así como el tiempo desde posición de pie hasta la aparición de síntomas importantes.

### Medidas generales

1. Identificar y eventualmente modificar fármacos que empeoren el cuadro: antihipertensivos, diuréticos, levodopa.
2. Ingesta liberal de agua y sodio.
3. Evitar decúbito horizontal (pérdida de volumen intravascular por natriuresis). Del mismo modo es recomendable elevar la cabecera de la cama.
4. Observar aparición de hipotensión postprandial.
5. Evitar exposición a calor prolongado, maniobra de Valsalva (manejo constipación), ejercicio prolongado (se recomienda natación).
6. Educación familiar en estos aspectos.

El tratamiento farmacológico debe reservarse sólo para aquellos pacientes sintomáticos, ya que muchos de los fármacos pueden aumentar la presión supina. Existen escasos ensayos clínicos controlados que evalúen la efectividad de las terapias farmacológicas específicamente en pacientes EP.

**Fludrocortisona:** la fludrocortisona en dosis bajas (0,1 mg al día) produce una sobrexpresión de receptores alfa en la vasculatura y retención de volumen y se recomienda combinarlo con aumento de

ingesta salina. Es esperable la aparición de edema y aumento de peso (2 a 3 kg) y debemos monitorear una eventual hipocalemia. En cualquier caso no se debe superar los 0,5 mg al día, su uso conjunto con midodrina tendría un efecto sinérgico<sup>(20)</sup>.

**Midodrina:** el alfa 1-agonista midodrina inicia su efecto presor en 1 hora y la mantiene por aproximadamente 4 horas. Esto lo convierte en una buena opción para pacientes en que tenemos identificados los momentos en que aparece el problema, especialmente postprandial (por ejemplo, predesayuno, prealmuerzo y precena). La dosis va de 2,5 – 30 mg, en 3 tomas, incremento progresivo según respuesta. Se ha demostrado su utilidad en cuadros de HO neurogénica no EP, tales como falla autonómica primaria<sup>(21)</sup>. Su uso requiere cierta precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión y no dar dosis nocturna ya que se prevé alza tensional por decúbito.

**Domperidona:** Schoffer comparó manejo general, más domperidona (30 mg al día) o fludrocortisona (0,1 mg al día) en 17 pacientes EP con HO. Se utilizó una escala de reporte subjetivo por parte del paciente y el examinador, y el *tilt test*. Los autores describen que tanto domperidona como fludrocortisona disminuyen significativamente las molestias, mientras que en el *tilt test* la domperidona tiene una tendencia a disminuir más efectivamente la caída de presión arterial<sup>(22)</sup>. Su mecanismo de acción sería bloqueando el efecto de la dopamina a nivel periférico, la cual a su vez compite con la noradrenalina en el sistema nervioso simpático. En nuestra experiencia la domperidona ha resultado de utilidad con mínimos efectos adversos.

**Otras:** los antidepresivos duloxetina y venlafaxina producen una activación indirecta de receptores alfa y aparecen como una opción interesante en pacientes EP con trastornos del ánimo e HO. También se ha utilizado la combinación de domperidona y fludrocortisona para casos de difícil manejo. Singer *et al* evaluó el efecto de piridostigmina en dosis única matinal de 60 mg en 17 pacientes con HO neurogénica, 3 de ellos con EP. Los resultados del estudio fueron significativos en cuanto a un incremento en la presión ortostática en relación a placebo y una disminución en la caída de presión arterial en el *tilt test*, con disminución de los síntomas de ortostatismo y sin incremento en la presión arterial supina<sup>(23)</sup>. La piridostigmina aumenta la disponibilidad de acetilcolina en la neurona simpática preganglionar, aumentando de esta manera la liberación de catecolamina por parte de la neurona postganglionar. El efecto neto es un aumento de la resistencia vascular periférica.

## CONCLUSIÓN

Las manifestaciones de la EP no se restringen a los trastornos del movimiento. Y problemas tales como la depresión, disomnia y trastornos autonómicos deben ser oportunamente pesquisados y tratados. La hipotensión ortostática es un problema frecuente y que altera significativamente la calidad de vida de los pacientes. Un alto índice de sospecha, identificar el perfil de las fluctuaciones en la presión arterial, medidas generales no costosas y eventualmente manejo farmacológico pueden ser efectivos en controlar este problema.

## REFERENCIAS

1. Djaldetti R, Lev N, Melamed E. Lesions outside the CNS in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:793-800.
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Whittingham and Rowland, 1817.
3. Yoshimura N, Shoji M, Matsui T. An autopsy case of Parkinson's disease manifesting hyperphagia and dysphagia followed by severe achalasia (disorder of motility) of the esophagus. *No To Shinkei* 1982;34:741-6.
4. Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. *Gastroenterology* 1984;87:848-56.
5. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
6. Den HJ, Bethlem WJ. The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:283-90.
7. Eadie MJ. The Pathology of certain medullary nuclei in Parkinsonism. *Brain* 1963;86:781-92.
8. Langston JW, Forno LS. The hypothalamus in Parkinson disease. *Ann Neurol* 1978;3:129-33.
9. Nakajima R, Takahashi K, Nakamura H, Otomo E, Kameyama M. A quantitative study on the intermediolateral cells of the thoracic cord in degenerative diseases of the nervous system (author's transl). *Rinsho Shinkeigaku* 1981;21:581-6.
10. Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: distribution of Lewy bodies and monoamine neuron system. *Acta Neuropathol* 1976;34:311-9.
11. Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 2006;16:46-54.
12. Korchounov A, Kessler KR, Yakhno NN, Damulin IV, Schipper HI. Determinants of autonomic dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2005;252:1530-6.
13. Verbaan DJ, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:333-41.
13. Magerkurth CR, Schnitzer, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 2005;15:76-82.
14. Goldstein DS, Eldadah BA, Holmes C, Pechnik S, Moak J, Saleem A *et al.* Neurocirculatory abnormalities in Parkinson disease with orthostatic hypotension: independence from levodopa treatment. *Hypertension* 2005;46:1333-9.
15. Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman LV, Cannon RO 3rd. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med* 2000;133:338-47.
16. Cummings SR, Nevitt MC, Kidd S. Forgetting falls. The limited accuracy of recall of falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:613-6.
17. Arbogast SD, Alshekhlee A, Hussain Z, McNeeley K, Chelimsky TC. Hypotension unawareness in profound orthostatic hypotension. *Am J Med* 2009;122:574-80.
18. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;46:1470.

19. Takatsu H, Nishida H, Matsuo H, Watanabe S, Nagashima K, Wada H *et al.* Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med* 2000;41:71-7.
20. Davies IB, Bannister RG, Sever PS, Wilcox CS. Fludrocortisone in the treatment of postural hypotension: altered sensitivity to pressor agents [proceedings]. *Br J Clin Pharmacol* 1978;6:444-5.
21. Kaufmann H, Brannan T, Krakoff L, Yahr MD, Mandeli J. Treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure with a peripheral alpha-adrenergic agonist (midodrine). *Neurology* 1998;38:951-6.
22. Schoffer KL, Henderson RD, O'Maley K, O'Sullivan JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1543-9.
23. Singer WT, Opfer-Gehrking L, McPhee BR, Hilz MJ, Bharucha AE, Low PA. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1294-8.

#### **CORRESPONDENCIA**



Dr. Rodrigo Gómez Rahmann  
Departamento de Neurología y Neurocirugía  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
Fono: 978 8260 – 9 913 13011  
E-mail: ragomann@yahoo.com