

UNIVERSIDAD DE CASTILLA - LA MANCHA
Facultad de Medicina. Campus de Ciudad Real

Departamento de Ciencias Médicas



**ALTERACIONES DE LA ESTRUCTURA Y
FUNCIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE PARKINSON.
ESTUDIO CON ECOCARDIOGRAFÍA Y
GRUPO CONTROL**

TESIS DOCTORAL
Jesús Piqueras Flores

Directores:
Dra. Julia Vaamonde Gamo
Dr. Álvaro León Moreno Reig

Ciudad Real
2016

Dra. Julia Vaamonde Gamo, doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra y Jefe de Servicio de Neurología del Hospital General Universitario de Ciudad Real, informa:

Que Don Jesús Piqueras Flores ha realizado bajo nuestra dirección y de forma conjunta con el Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Castilla-La Mancha, el trabajo titulado:

“ALTERACIONES DE LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON. ESTUDIO CON ECOCARDIOGRAFÍA Y GRUPO CONTROL” y que a mi criterio dicho trabajo cumple con la estructura y los cánones de calidad requeridos por la normativa vigente y muestra una correcta correspondencia entre los objetivos planteados y los resultados obtenidos. Resultados que son de gran relevancia desde el punto de vista científico con varias aportaciones tanto a revistas como a congresos de ámbito internacional.

Por todo ello, autorizo la presentación de la Tesis Doctoral.

Ciudad Real, a 1 de Octubre de 2016

D. Álvaro León Moreno Reig, doctor en medicina y cirugía por la Universidad de Córdoba, médico adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario de Ciudad Real, informa:

Que Don Jesús Piqueras Flores ha realizado bajo nuestra dirección y de forma conjunta con el Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Castilla-La Mancha, el trabajo titulado:

“ALTERACIONES DE LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON. ESTUDIO CON ECOCARDIOGRAFÍA Y GRUPO CONTROL” y que a mi criterio dicho trabajo cumple con la estructura y los cánones de calidad requeridos por la normativa vigente y muestra una correcta correspondencia entre los objetivos planteados y los resultados obtenidos. Resultados que son de gran relevancia desde el punto de vista científico con varias aportaciones tanto a revistas como a congresos de ámbito internacional.

Por todo ello, autorizo la presentación de la Tesis Doctoral.

Ciudad Real, a 1 de Octubre de 2016

AGRADECIMIENTOS

Quiero manifestar mi agradecimiento al grupo de personas que han participado en este trabajo resumido en esta memoria.

A Alicia González, por sus ideas tan originales, su enorme ayuda y gran disponibilidad. A Ana López, por su gran profesionalidad, su conocimiento, atención a los pacientes y por el esfuerzo realizado. Al Dr. Álvaro Moreno y a la Dra. Julia Vaamonde, por su confianza, gran apoyo, entusiasmo y tutela para llevar a cabo este proyecto de tesis doctoral. Sin ellos, esta investigación no habría sido posible.

Quiero también mostrar mi agradecimiento al Servicio de Neurología del Hospital General Universitario de Ciudad Real, por su atención y su buena disposición, y a la Asociación de pacientes con enfermedad de Parkinson de Ciudad Real, por su colaboración y ayuda recibida.

Al Dr. Alfonso Jurado, por sus consejos, crítica y su enseñanza en conocimientos de investigación científica.

A Andrea Moreno, por su ayuda en este trabajo.

Al Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario de Ciudad Real, por su colaboración y cesión de los equipos de la Unidad de Imagen Cardíaca, y a todos los facultativos integrantes del mismo, por su enseñanza y apoyo personal y profesional.

Finalmente, quiero mostrar de forma especial mi reconocimiento y agradecimiento a mi familia.

A María, mi mujer, mi mayor bendición y regalo. Su apoyo ha sido esencial en esta tarea y no hubiera podido llevarla a cabo sin ella.

A mis padres, a quienes debo lo que soy, por estar siempre disponibles y por su incondicional ayuda. A mi abuelo, por enseñarme lo que es el trabajo y a disfrutar con él. A mi hermano, por ser ejemplo de esfuerzo y gusto por lo que significa la universidad y la investigación.

Al resto de mi familia, porque dan sentido a mi vida y hacen con su presencia que todo el trabajo sea más llevadero.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	1
1.1. <u>Recuerdo histórico de la enfermedad de Parkinson</u>	3
1.2. <u>Epidemiología y Etiología</u>	4
1.3. <u>Fisiopatología</u>	7
1.3.1. Disfunción de los ganglios basales	8
1.3.2. Neuropatología: alfa-sinucleína, cuerpos de Lewy y estadios de Braak	12
1.3.3. Patogenia de la degeneración neuronal	18
1.3.4. Fisiopatología de trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson	21
1.4. <u>Afectación cardiovascular en enfermedad de Parkinson. Estado actual</u>	25
1.4.1. Fármacos antiparkinsonianos y enfermedad cardiaca	26
1.4.2. Aterosclerosis y enfermedad de Parkinson	29
1.4.3. Sistema Nervioso Autónomo cardiovascular y enfermedad de Parkinson	32
1.4.4. Metabolismo proteico y disfunción mitocondrial en la enfermedad de Parkinson y en miocardiopatías	42
2. <u>HIPÓTESIS</u>	47
3. <u>OBJETIVOS</u>	51
4. <u>MATERIALES Y MÉTODOS</u>	55
4.1. <u>Selección de pacientes</u>	57
4.1.1. Criterios de inclusión	57
4.1.2. Criterios de exclusión	57
4.2. <u>Diseño del estudio</u>	58
4.3. <u>Análisis estadístico</u>	59
4.4. <u>Parámetros analizados</u>	60
5. <u>RESULTADOS</u>	73
5.1. <u>Características clínicas de los pacientes</u>	75
5.2. <u>Caracterización de los pacientes con enfermedad de Parkinson</u>	78
5.3. <u>Hallazgos electrocardiográficos en grupo experimental y grupo control</u>	82
5.4. <u>Parámetros ecocardiográficos en grupo experimental y grupo control</u>	85
5.4.1. Cuantificación de cavidades	85
5.4.2. Función sistólica y diastólica	89
5.4.3. Cuantificación de cavidades y función ventricular en pacientes sin hipertensión arterial ni diabetes mellitus	92

5.5.	<u>Correlación entre parámetros ecocardiográficos y severidad de la enfermedad de Parkinson</u>	93
5.6.	<u>Correlación de parámetros ecocardiográficos y síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson</u>	96
5.7.	<u>Clase funcional y ecocardiografía</u>	97
5.8.	<u>Parámetros ecocardiográficos y fármacos antiparkinsonianos</u>	100
5.9.	<u>Relación entre variables del ecocardiograma y electrocardiograma</u>	102
5.10.	Análisis Multivariante	103
5.10.1.	Modelo de regresión lineal múltiple	103
5.10.2.	Modelo de regresión logística para presiones de llenado elevadas de ventrículo izquierdo	105
5.10.3.	Modelo de regresión logística para presiones de llenado elevadas de ventrículo izquierdo en pacientes con enfermedad de Parkinson	106
6.	<u>DISCUSIÓN</u>	109
6.1.	<u>Electrocardiografía y enfermedad de Parkinson</u>	112
6.1.1.	Intervalo QT y enfermedad de Parkinson	112
6.1.2.	Electrocardiografía y subgrupos con mayor afectación ecocardiográfica en pacientes con enfermedad de Parkinson	115
6.2.	<u>¿Existe una miocardiopatía por enfermedad de Parkinson?</u>	117
6.2.1.	Insuficiencia cardíaca y clase funcional en enfermedad de Parkinson	117
6.2.2.	¿Hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica causa de mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca en enfermedad de Parkinson?	118
6.2.2.1.	<i>Caracterización de las alteraciones estructurales</i>	121
6.2.2.2.	<i>Caracterización de las alteraciones funcionales</i>	125
6.2.3.	¿Existe una explicación etiológica a estos hallazgos?	131
6.2.4.	Implicaciones en el diagnóstico	138
6.2.5.	Implicaciones en el tratamiento y en el pronóstico	140
6.3.	<u>Fármacos antiparkinsonianos e insuficiencia cardíaca</u>	142
6.4.	<u>Limitaciones</u>	145
7.	<u>CONCLUSIONES</u>	147
8.	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	151
9.	<u>ANEXOS</u>	171
9.1.	<u>Escala unificada para la enfermedad de Parkinson (UPDRS)</u>	173

9.2.	<u>Cuestionario NMSQuest de síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson</u>	179
9.3.	<u>Comunicación oral aceptada en la LXVII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Valencia, Noviembre de 2015</u>	180
9.4.	<u>Póster aceptado en el XXI Congreso Mundial de la enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. Milán, Diciembre de 2015</u>	182
9.5.	<u>Comunicación oral aceptada en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Zaragoza, Octubre de 2016</u>	185
9.6.	<u>Manuscrito enviado como artículo original a la Revista Española de Cardiología. Septiembre de 2016</u>	187

LISTADO DE ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

AI	Aurícula izquierda
ARA2	Antagonista del receptor de angiotensina 2
AS	Alfa-sinucleína
ASC	Área de superficie corporal
DDVI	Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo
DM	Diabetes mellitus
DSVI	Diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo
ECG	Electrocardiograma
EP	Enfermedad de Parkinson
FC	Frecuencia cardiaca
FEVI	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
GPe	Globo pálido externo
GPi	Globo pálido interno
GPR	Grosor parietal relativo
HO	Hipotensión ortostática
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia de ventrículo izquierdo
IC	Insuficiencia cardiaca
IC-FEP	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección de ventrículo izquierdo preservada
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
ILBD	Enfermedad incidental por cuerpos de Lewy
IMC	Índice de masa corporal
IMV	Índice de masa del ventrículo izquierdo
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNC	Sistema nervioso central
SNE	Sistema nervioso entérico
SNPS	Sistema nervioso parasimpático

SNS	Sistema nervioso simpático
SNpc	Sustancia nigra pars compacta
SNpr	Sustancia nigra pars reticulata
TAPSE	Excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo
TD	Tiempo de deceleración
TSVD	Tracto de salida de ventrículo derecho
TRIV	Tiempo de relajación isovolumétrica
VD	Ventrículo derecho
VDVI	Volumen telediastólico de ventrículo izquierdo
VI	Ventrículo izquierdo
VSVI	Volumen telesistólico de ventrículo izquierdo

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas del grupo experimental y del grupo control..

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular.

Tabla 3. Tratamiento farmacológico.

Tabla 4. Parámetros analíticos.

Tabla 5. Distribución de pacientes según su clase funcional NYHA (*New York Heart Association*).

Tabla 6. Distribución de los pacientes según estadio Hoehn y Yahr y edad.

Tabla 7. Frecuencia de uso de fármacos antiparkinsonianos.

Tabla 8. Resumen de las puntuaciones obtenidas del cuestionario PD NMSQuest.

Tabla 9. Parámetros electrocardiográficos.

Tabla 10. Parámetros ecocardiográficos referentes a cuantificación de cavidades y masa ventricular.

Tabla 11. Clasificación de los pacientes según el índice de masa ventricular para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda.

Tabla 12. Clasificación de los pacientes según presentaran remodelado ventricular izquierdo concéntrico o no en el grupo control y en el grupo de Parkinson.

Tabla 13. Parámetros del análisis de la función sistólica y función diastólica.

Tabla 14. Relación entre el índice de Tei y grado de disfunción diastólica.

Tabla 15. Patrón de llenado transmitral, grado de disfunción diastólica, presencia de presiones elevadas de llenado del ventrículo izquierdo.

Tabla 16. Ecocardiograma en pacientes sin hipertensión ni diabetes.

Tabla 17. Relación entre el remodelado concéntrico, hipertrofia ventricular izquierda y función sistólica con los estadios Hoehn y Yahr.

Tabla 18. Relación entre presiones de llenado del ventrículo izquierdo y los estadios de EP Hoehn y Yahr.

Tabla 19. Regresión lineal de parámetros ecocardiográficos con las puntuaciones totales y por secciones del PD NMSQuest.

Tabla 20. Relación de la clase funcional NYHA con la masa ventricular y el volumen de aurícula izquierda.

Tabla 21. Relación de la clase funcional NYHA con el patrón de llenado transmitral, con el grado de disfunción diastólica y con las presiones de llenado ventricular izquierdo.

Tabla 22. Comparación de parámetros ecocardiográficos entre pacientes en tratamiento con pramipexol y los que no tomaban este fármaco.

Tabla 23. Regresión lineal simple entre variables ecocardiográficas y la amplitud de voltajes mediante los criterios de Cornell y de Sokolow-Lyon.

Tabla 24. Análisis de medias de voltaje (por Cornell y Sokolow) en los pacientes según presentaran o no presiones elevadas de llenado del ventrículo izquierdo.

Tabla 25. Resultado de los análisis de regresión múltiple.

Tabla 26. Predictores de presiones elevadas de llenado de ventrículo izquierdo.

Tabla 27. Predictores de presiones elevadas de llenado de ventrículo izquierdo en pacientes con enfermedad de Parkinson.

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de las vías dopaminérgicas en los ganglios basales para la regulación del movimiento.

Figura 2. Modelo propuesto por Braak y colaboradores para explicar los diferentes estadios de la EP según la progresión de la aparición de AS y cuerpos de Lewy en las diferentes áreas del sistema nervioso.

Figura 3. Esquema de los diferentes mecanismos implicados en la degeneración neuronal y su interrelación.

Figura 4. Esquema del reclutamiento y diseño del estudio.

Figura 5. Patrones diastólicos según la morfología, cociente E/A, TD y TRIV.

Figura 6. Algoritmos empleados para la clasificación según el grado de disfunción diastólica y para valorar qué pacientes tenían presiones de llenado de VI elevadas.

Figura 7. Ilustración de medidas empleadas para el cálculo del índice de Tei.

Figura 8. Distribución de años de evolución de la enfermedad de Parkinson.

Figura 9. Distribución de la puntuación en la escala UPDRS.

Figura 10. Distribución de la puntuación en el cuestionario PD NMSQuest.

Figura 11. Distribución de los pacientes de ambos grupos según la duración de intervalo QT corregido clasificándolos como QTc largo si eran hombres y tenían duración mayor a 450 ms o mujeres con duración mayor a 460 ms.

Figura 12. Diagrama de “cajas y bigotes” de la distribución de los valores del intervalo QT corregido.

Figura 13. Diagrama de “cajas y bigotes” de la distribución de los valores de la suma de voltaje mediante el criterio de Cornell (suma de R en AvL y de S en V3) y de Sokolow-Lyon (suma de R en V5 y de S en V1) en el grupo experimental y el grupo control.

Figura 14. Porcentaje de pacientes en ambos grupos con grosor parietal relativo (GPR) aumentado.

Figura 15. Distribución de los pacientes de ambos grupos clasificados de acuerdo a la morfología ventricular valorando el grosor parietal relativo (GPR) y el índice de masa ventricular (IMV).

Figura 16. Distribución de pacientes según el grado de disfunción diastólica en grupo experimental y control.

Figura 17. Diagrama de “cajas y bigotes” de la distribución de los valores del grosor parietal relativo (GPR), del índice de masa del ventrículo izquierdo (IMV) y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por método de Simpson en los diferentes estadios Hoehn y Yahr.

Figura 18. Distribución de los pacientes con EP según presentaran presiones de llenado de VI elevadas con respecto a los diferentes estadios Hoehn y Yahr.

Figura 19. Gráfico de regresión lineal entre IMV y la puntuación obtenida en el cuestionario NMSQuest PD con respecto a los ítems que valoraban presencia de disautonomía.

Figura 20. Diagrama de “cajas y bigotes” de la distribución de los valores de volumen de aurícula izquierda y del índice de masa ventricular izquierdo (IMV) en los diferentes grados de clase funcional NYHA.

Figura 21. Diagrama de “cajas y bigotes” de los valores de volumen telesistólico de VI en los pacientes con EP que estaban en tratamiento con pramipexol y los que no tenían este fármaco.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

En esta introducción al trabajo de tesis doctoral se hará un resumen de los mecanismos que producen los síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson y la fisiopatología de la degeneración neuronal. A continuación se analizarán las relaciones entre la enfermedad de Parkinson y la enfermedad cardiovascular, y se presentará una revisión actualizada de los diferentes aspectos que unen esta enfermedad neurológica con la patología cardíaca.

1.1 Recuerdo Histórico de la enfermedad de Parkinson

Las primeras descripciones de pacientes con parkinsonismo en la literatura médica se han descubierto en escritos de medicina india antigua. Aproximadamente en el año 600 a.C. en el documento Susruta Samhita se describían pacientes con lentitud y acinesia y hay constancia de que los médicos indios desde el 300 a. C emplearon la planta *Mucuna pruriens*, la cual contiene levodopa, para tratar pacientes con enfermedades neurológicas. En los sucesivos siglos hay diferentes descripciones de cuadros clínicos parecidos a la enfermedad de Parkinson (EP) hasta el siglo XV, donde la medicina india definió un síndrome llamado “kampavata” que es muy similar a la EP (1,2).

En la medicina occidental Hipócrates y Galeno hicieron referencia a diferentes tipos de temblor pero sin relacionarlo con otros síntomas, y Leonardo da Vinci también describió pacientes con temblor que tenían movimientos anómalos involuntarios. Sin embargo, la definición de esta entidad se estableció en 1817 cuando James Parkinson la llamó “parálisis agitante” en su obra “Essay on the Shaking Palsy”. Este médico británico describió esta enfermedad como una entidad caracterizada por «movimientos involuntarios de carácter tembloroso, con disminución de la fuerza muscular que afectan a partes que están en reposo y que incluso provocan una tendencia a la inclinación del cuerpo hacia delante y a una forma

de caminar a pasos cortos y rápidos. Los sentidos y el intelecto permanecen inalterados» (Parkinson, 1817, p.1) (3). La descripción de la enfermedad es completa, pero no se mencionan ni los síntomas relacionados con la rigidez ni con las alteraciones cognitivas. Charcot en 1880 acuñó finalmente esta entidad como EP y añadió la rigidez como síntoma importante.

Desde su descripción hasta la época actual los avances en el conocimiento de la enfermedad de EP han sido exponenciales. En 1912 el patólogo Frederick Lewy encontró inclusiones citoplasmáticas en neuronas de ciertas regiones cerebrales en pacientes con EP (4). Posteriormente en 1919 Tretiakoff evidenció que la mayor pérdida de neuronas sucedía en la pars compacta de la sustancia nigra del mesencéfalo (5). En la década de 1960 se descubrió que esta enfermedad estaba producida por el déficit de dopamina y se llevaron a cabo los primeros ensayos clínicos con levodopa frente a placebo. Posteriormente se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas tanto farmacológicas como quirúrgicas. Además, en los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de aspectos fisiopatológicos, genéticos y sobre los trastornos no motores de esta enfermedad neurodegenerativa (6).

1.2. Epidemiología y etiología

La EP es la primera etiología de parkinsonismo, un síndrome caracterizado por temblor, bradicinesia, rigidez e inestabilidad, que también puede estar producido por fármacos, por enfermedad cerebrovascular, por enfermedades metabólicas como la enfermedad de Wilson, o por hidrocefalia entre otras causas (7).

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia después de la enfermedad de Alzheimer y tiene una prevalencia del 0,3% aproximadamente en mayores de cuarenta años, incrementándose con la edad (8), de forma que afecta al 1% de personas

mayores de 60 años y al 2% de mayores de 70 años (9). Cada año se diagnostican de Parkinson a 630.000 personas en Estados Unidos (10). En España se estima una incidencia del 8,2 por cada 100.000 habitantes/año y una prevalencia 1,7 por cada 100.000 habitantes (11,12). Dado el envejecimiento progresivo de la población occidental en las décadas próximas existirá un importante incremento de esta patología, estimándose que afectará a 10 millones de personas en el año 2030 (13). La mortalidad por cualquier causa en pacientes con EP es 2,2 veces mayor que en la población general, y es especialmente mayor en los pacientes con EP y demencia (14). Además, los pacientes en los que predominan los síntomas de acinesia y rigidez presentan peor pronóstico que en los que predomina el temblor sobre los síntomas previos (15). Existe mayor proporción de EP en el género masculino habiéndose sugerido algunas teorías para explicar la preponderancia masculina como la protección de los estrógenos, la mayor frecuencia de exposición a tóxicos en el trabajo, así como los genes recesivos de susceptibilidad en el cromosoma X (16,17).

Los pacientes con esta patología tienen el doble de costes médicos que los pacientes de similares características sin EP. La progresión, la naturaleza degenerativa y debilitante de esta enfermedad y el hecho de no poseer actualmente de un tratamiento modulador de la progresión de la enfermedad conlleva elevados costes directos e indirectos para el paciente, su familia y para la sociedad (18).

Con respecto a la etiología, la mayoría de casos de esta enfermedad (del 85 al 90%) son esporádicos y no existe una causa concreta (EP idiopática). Existe un componente genético que parece estar presente sobre todo cuando la enfermedad se inicia en menores de cincuenta años. Del 20 al 25% de pacientes con EP esporádico tienen al menos un familiar de primer grado con la enfermedad (19). Hay evidencia de que algunos genes y loci específicos son factores de riesgo para la EP y se han identificado 28 variantes de riesgo para

esta enfermedad en 24 loci, si bien estos pueden sobrestimar el riesgo individual y su significado clínico es cuestionable (20,21).

Se han identificado formas familiares monogénicas de EP - 5% del total de enfermos (22) - de herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X (designados como genes PARK1 hasta PARK13). Estas mutaciones pueden también estar presentes en casos de EP idiopática.

Las mutaciones en el gen SCNA, que codifica la proteína Alfa-sinucleína, producen las formas PARK1 (mutaciones missense, sin sentido) y PARK4 (mutación que provoca sobreexpresión). Ambas son de herencia autosómica dominante y se han descrito numerosos polimorfismos de este gen asociados con formas esporádicas de EP (23).

Las mutaciones en el gen LRKK2 (PARK8), que codifica la proteína Dardarina implicada en el transporte de vesículas y en el recambio proteico neuronal, son las más frecuentemente encontradas en EP monogénica, con síntomas que aparecen a partir de los 65 años (24).

El gen de la proteína Parkina también puede presentar mutaciones que provocan la enfermedad (PARK2) con herencia autosómica recesiva (25). Parkina pertenece al conjunto proteico ubiquitina-ligasa E3, que regula y potencia la ubiquitinización y degradación de proteínas en el proteosoma (26). A pesar de la descripción de más de cien mutaciones y polimorfismos en este gen, no todas tienen relación causal con la enfermedad (23).

También de herencia recesiva son las formas familiares debidas a mutaciones en el gen PINK1 (PARK6), que alteran una proteína kinasa mitocondrial implicada en la autofagia mitocondrial cuando hay disfunción de esta organela, así como las mutaciones del gen mitocondrial DJ-1 (PARK7) que tiene un efecto neuroprotector por su efecto antioxidante (27). Otras mutaciones como el gen de la glucocerebrosidasa (afectado en la enfermedad de

Gaucher) han sido descritas y está en estudio su causalidad y su implicación en esta patología (28).

Con respecto a los factores de riesgo descritos en la literatura científica, además de los antecedentes familiares se ha descrito que ser portador de los alelos 2 y 4 de la apolipoproteína E incrementa el riesgo de padecer EP, si bien los resultados en los diferentes estudios realizados son contradictorios (29). Hay evidencia de que la exposición a pesticidas (sobre todo los empleados en agua) son un factor de riesgo (30). Otros factores de riesgo discutibles sin evidencia científica demostrada son los lácteos, los disolventes orgánicos, los metales, campos magnéticos y tener antecedentes de traumatismo cráneo-encefálico entre otros.

Como factores protectores de la enfermedad se han descrito la ingesta de café, tabaquismo, la toma de ibuprofeno, los antioxidantes y la presencia de hiperuricemia. Otros más cuestionables son la ingesta de alcohol y la actividad física (31,32).

1.3 Fisiopatología

La característica anatomopatológica fundamental, con la consiguiente implicación fisiopatológica, aunque no exclusiva, en la EP es la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la porción compacta de la sustancia nigra del mesencéfalo (SNpc). Se han de perder en torno a un 60% de las 550.000 neuronas pigmentadas que tiene la SNpc en individuos normales para que aparezca la sintomatología de la enfermedad (33). Esta muerte neuronal está en relación con factores genéticos y ambientales donde el estrés oxidativo y el acúmulo de agregados proteicos en el citoplasma de estas neuronas tienen un papel crucial.

1.3.1. Disfunción de los ganglios basales (Figura 1)

Las neuronas dopaminérgicas de la SNpc liberan dopamina en las terminaciones axonales de los ganglios basales del cerebro, cuya función es regular la función motora (34). Debido a la depleción dopaminérgica en este sistema, se producen los síntomas motores de la enfermedad como la rigidez, el temblor, la bradicinesia y alteraciones en la marcha y la postura.

Los ganglios basales o sistema extrapiramidal están constituidos por núcleos de localización subcortical que comprenden la sustancia nigra (que incluye una parte reticulada – SNpr - y una compacta – SNpc -), el estriado (núcleos caudado y putamen), el globo pálido externo (GPe) e interno (GPi), el núcleo subtalámico y el núcleo ventrolateral del tálamo. Estos núcleos tienen múltiples conexiones entre ellos además de con el tronco del encéfalo y con la corteza cerebral, formando así una serie de circuitos subespecializados. Se han establecido cinco circuitos funcionales: el motor, óculo-motor, asociativo, límbico y órbito-frontal (35). Todos los circuitos están implicados en la EP, pero es el motor el que está relacionado con los síntomas cardinales de la enfermedad.

Dentro del circuito motor existen tres vías diferenciadas: una vía indirecta, una vía directa y una vía “hiperdirecta”. El movimiento se regula según el balance de activación e inhibición que se establece entre estas vías, y la dopamina tiene un papel fundamental en las dos primeras mediante los receptores dopaminérgicos D1 y D2. La activación neuronal es mediada por el neurotransmisor glutamato y la inhibición es mediada por el ácido gamma amino-butírico (GABA). Al estriado llegan axones procedentes de la corteza cerebral y de la SNpc (que es la única fuente de dopamina de los ganglios basales), y desde el estriado se inician la vía directa e indirecta. La liberación de dopamina desde la SNpc es tónica y sostenida.

La vía directa es monosináptica, está mediada por la sustancia P, y conecta el estriado con el GPi, con la SNpr y con el núcleo pedúnculo-pontino mediante axones que liberan GABA, cuya liberación es potenciada por la dopamina mediante los receptores D1 predominantes en esta vía (Figura 1).

La vía indirecta es polisináptica por lo que su conducción es más lenta. Desde el estriado parten axones que liberan GABA hasta el GPe. Este está conectado con el núcleo subtalámico liberando GABA también, y desde el núcleo subtalámico se proyectan axones que liberan glutamato y que hacen sinapsis con el GPi, SNpr y núcleo pedúnculo-pontino. La dopamina mediante los receptores D2 tiene influencia inhibitoria sobre esta vía.

La vía hiperdirecta es la vía más recientemente descrita, es de acción excitatoria (glutamatérgica) y consiste en una conexión directa de neuronas de la corteza motora con el núcleo subtalámico sin hacer sinapsis en el estriado (36).

Las neuronas gabaérgicas de GPi, SNpr y núcleo pedúnculo-pontino hacen sinapsis en el núcleo ventrolateral del tálamo y desde este núcleo talámico parten neuronas que excitan a la corteza cerebral. La activación secuencial de estas tres vías en una acción motora hace posible el adecuado inicio, mantenimiento y final de un movimiento en concreto.

En la EP hay una reducción de neuronas dopaminérgicas que conectan la SNpc con el estriado y esto provoca que la vía indirecta esté hiperactiva y que la directa sea poco activa, es decir, hay una potenciación de la vía indirecta. De este modo, no se inhiben las neuronas gabaérgicas que van al GPe, disminuyendo el tono inhibitorio del GPe sobre el núcleo subtalámico, y así este núcleo está hiperactivo, aumentado su tasa de descarga y estimulando al GPi y a la SNpr provocando una inhibición del eje tálamo-cortical que explicaría la bradicinesia (37).

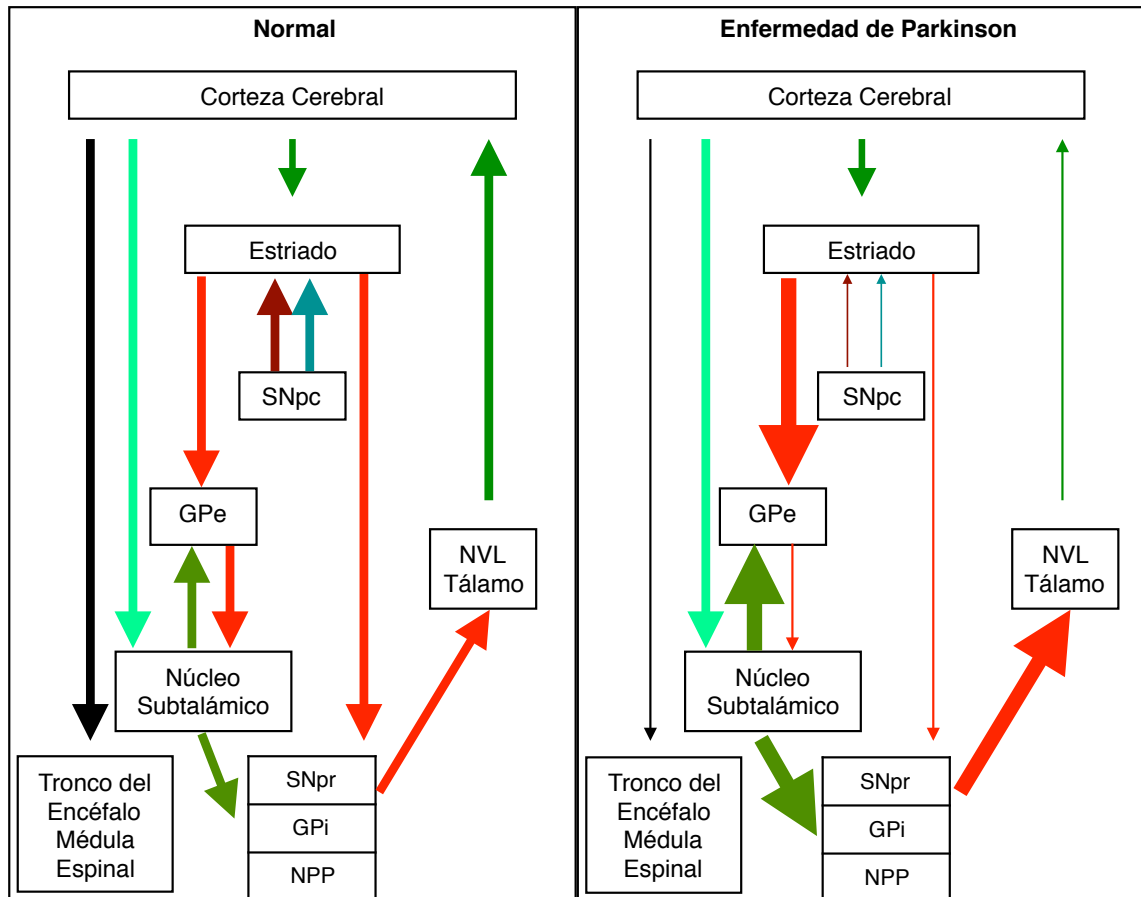
Además de la activación o inhibición neta de los ganglios basales, el patrón de descarga neuronal de estos núcleos también está alterado en la EP. Cuando hay una

disminución de los niveles de dopamina el patrón de liberación neuronal no es tónico ni constante sino que pasa a ser oscilatorio.

A pesar de la utilidad de este modelo en la EP, la fisiopatología motora de esta enfermedad es en realidad más compleja (38). Síntomas como el temblor pueden estar más en relación con la tasa de descarga neuronal y con circuitos entre los ganglios basales y cerebelo (39), y la rigidez podría explicarse por la alteración de amplias conexiones entre diferentes áreas cerebrales (40) .

La pérdida dopaminérgica en el núcleo putamen en pacientes con EP se estima en más del 80%, discrepando de la pérdida neuronal en la SNpc (aproximadamente del 60%). Se ha postulado que primero ocurre una pérdida en el núcleo putamen y posteriormente se podría producir la pérdida y degeneración en la SNpc de forma retrógrada, sin embargo otros autores explican esta diferencia por la pérdida de múltiples terminaciones axonales de las neuronas de la SNpc en el estriado existiendo varias terminaciones por cada cuerpo neuronal (33).

Debido al déficit de dopamina existen mecanismos compensadores que retrasan la aparición de síntomas. Existe un incremento de receptores D1 y D2 produciendo una hipersensibilidad dopaminérgica (41), hay un aumento de las dendritas de neuronas postsinápticas, disminuye la recaptación de la dopamina liberada en la sinapsis y hay una reducción de enzimas que degradan la dopamina. También hay incremento de las uniones gap entre neuronas del estriado y otros mecanismos aún poco conocidos (42).



- **Vía indirecta. Receptores D2: inhibición.**
- **Vía directa. Receptores D1: activación.**
- **Vía hiperdirecta.**

GPe: Globo pálido externo.
GPI: Globo pálido interno.
NVL: Núcleo ventrolateral.
NPP: Núcleo pedúnculo-pontino
SNpr: Sustancia nigra pars reticulata.
SNpc: Sustancia nigra pars compacta

Figura 1. Esquema de las vías dopaminérgicas en los ganglios basales para la regulación del movimiento.

1.3.2. Neuropatología: alfa-sinucleína, cuerpos de Lewy y estadios de Braak

En 1912, Fritz Heinrich Lewy identificó inclusiones en los cuerpos neuronales y terminaciones nerviosas (neuritas de Lewy) de algunas áreas cerebrales en pacientes con EP. En 1919, Konstantin Nikolaevich Tretiakoff encontró estos agregados en la sustancia nigra y los nombró cuerpos de Lewy, y hasta la década de 1990 no se encontró el principal componente de estos cuerpos, la Alfa-sinucleína (AS) (43). Se denominan sinucleinopatías a las patologías neurodegenerativas en las que se encuentran agregados proteicos de AS en el tejido nervioso como sucede en la EP, la demencia por cuerpos de Lewy y en la atrofia multisistémica.

Los cuerpos de Lewy son inclusiones intracitoplasmáticas redondeadas, eosinofílicas, con un halo periférico y que contienen agregados de proteínas. La presencia de estos cuerpos intraneuronales se asocia con procesos neurodegenerativos y de forma característica se encuentran en la sustancia nigra y otras áreas cerebrales en pacientes con EP. Sin embargo, no pueden considerarse marcadores específicos de esta enfermedad ya que pueden encontrarse en el 10% de pacientes sanos por envejecimiento cerebral, además de estar presentes en otras enfermedades como la demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, en la parálisis supranuclear progresiva o en la demencia frontotemporal (44,45).

Los cuerpos de Lewy están formados en su mayoría por filamentos de AS aunque también puede encontrarse ubiquitina, sinfilina-1 y otras proteínas del citoesqueleto. La AS es una proteína que se encuentra en las terminales presinápticas, de la cual existen tres isoformas, si bien la más conocida es la forma “completa” que consta de 140 aminoácidos y que se localiza en el citosol o en las mitocondrias neuronales. Según la evidencia disponible parece que su función es la regulación del ciclo del reciclado de las vesículas sinápticas interactuando con el citoesqueleto y modulando la actividad de la enzima fosfolipasa D2,

una enzima localizada en la membrana plasmática implicada en la formación y tráfico de vesículas para la liberación de neurotransmisor (46). En condiciones normales y de forma nativa, la AS se encuentra no plegada e interacciona mediante su extremo amino-terminal con los fosfolípidos de membrana formando una estructura helicoidal que altera la estructura de la bicapa lipídica y favorece la formación de pequeñas vesículas en el terminal presináptico (47). Participa además en la formación de los complejos “Snare” que hacen posible la fusión entre las vesículas y la membrana celular, también tiene relación con el aparato de Golgi y la AS que está ubicada en la membrana mitocondrial podría tener un efecto inhibitorio de la cadena respiratoria (48).

La génesis de los cuerpos de Lewy se ha puesto en relación con el plegamiento anómalo de la AS, con su exceso de síntesis y/o con su eliminación ineficiente. En las enfermedades que se asocian con depósitos de AS, esta molécula presenta una serie de cambios post-transcripcionales favoreciendo su agregación con otras moléculas de AS y otras proteínas como la ubiquitina. Esto provoca el cambio conformacional de la AS pasando a una forma fosforilada y adoptando una conformación protofibrilar que forma oligómeros con estructura de placas beta de amiloide. Estos agregados incrementan los radicales libres produciendo daño neuronal (49).

No todas las neuronas tienen la misma predisposición a formar cuerpos de Lewy ya que las neuronas con axones largos y menos mielinizados parecen ser las más expuestas a la formación de estos cuerpos. A pesar del posible efecto citotóxico de los cuerpos de Lewy, se ha postulado que las neuronas que muestran estas formaciones son las que intentan evadir la citotoxicidad aislando las estructuras fibrilares (50).

Se han identificado mutaciones del gen de la AS (SNCA) en familias con EP y demencia por cuerpos de Lewy. Las mutaciones “missense” (mutaciones PARK1) que ocasionan un aminoácido incorrecto en el extremo amino-terminal y las mutaciones que

sobreexpresan este gen (mutaciones PARK4) se han demostrado como causa de dichas enfermedades, provocando una presentación más severa y más precoz que en la EP esporádica (51). Además, se ha identificado que las variaciones de la secuencia de la región reguladora del gen SNCA son el factor de riesgo genético más importante en la EP idiopática (23).

Existe correlación inversa entre la acumulación de AS en la sustancia nigra y la intensidad del transporte de dopamina al estriado, pero esta correlación no se ha encontrado con los cuerpos de Lewy, por lo que la acumulación de AS tiene relación causal con la depleción dopaminérgica en los pacientes de Parkinson (52).

Amplios estudios de cerebros humanos normales y con EP han demostrado que las inclusiones de AS aparecen no solo en la sustancia nigra, sino además en otras áreas del SNC y también fuera de él como en el sistema nervioso autónomo (SNA), formado por el sistema nervioso simpático (SNS), el sistema nervioso parasimpático (SNPS) y el sistema nervioso entérico (SNE).

En la EP estas inclusiones emergen con un orden predecible en diferentes partes del sistema nervioso ya que la aparición de AS en el cerebro sigue un orden caudo-cefálico que afecta no solo al sistema dopaminérgico nigroestriado, sino también al sistema noradrenérgico, serotoninérgico, glutamatérgico o colinérgico (53). Braak y colaboradores distinguieron seis etapas según la localización donde aparecía la AS y la progresión de la EP (54) (Figura 2).

En la etapa 1, las primeras estructuras en las que aparece AS en el cerebro son en el bulbo olfatorio, el núcleo motor dorsal del nervio glossofaríngeo y vago y el plexo entérico - SNE- (terminaciones nerviosas del nervio vago). Se han objetivado depósitos de AS en el plexo de Meissner del intestino grueso en pacientes con enfermedad de Parkinson varios años antes de que apareciera la afectación motora (55). Además de la afectación del SNPS,

el SNS también está afectado desde estadios precoces aunque esta disfunción, a diferencia de la disfunción parasimpática, no se traduce necesariamente en síntomas en las fases tempranas de la EP (56).

En la etapa 2, los hallazgos patológicos se encuentran en núcleos del tronco del encéfalo que están implicados en la regulación del ciclo vigilia-sueño (locus ceruleus, núcleo caudal del rafe y el núcleo de la formación reticular gigantocelular). Es en la etapa 3 cuando se afectan la amígdala (subnúcleo central) y la SNpc además del núcleo pedúnculo-pontino. Generalmente es en algún momento durante esta etapa cuando aparecen los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson – bradicinesia y al menos una de las tres características principales, que son: rigidez, temblor de reposo o trastorno de la marcha, tal como se describen en el primer estadio de Hoehn y Yahr (57) -. En esta etapa empieza a aumentar la cantidad de cuerpos de Lewy en el SNC.

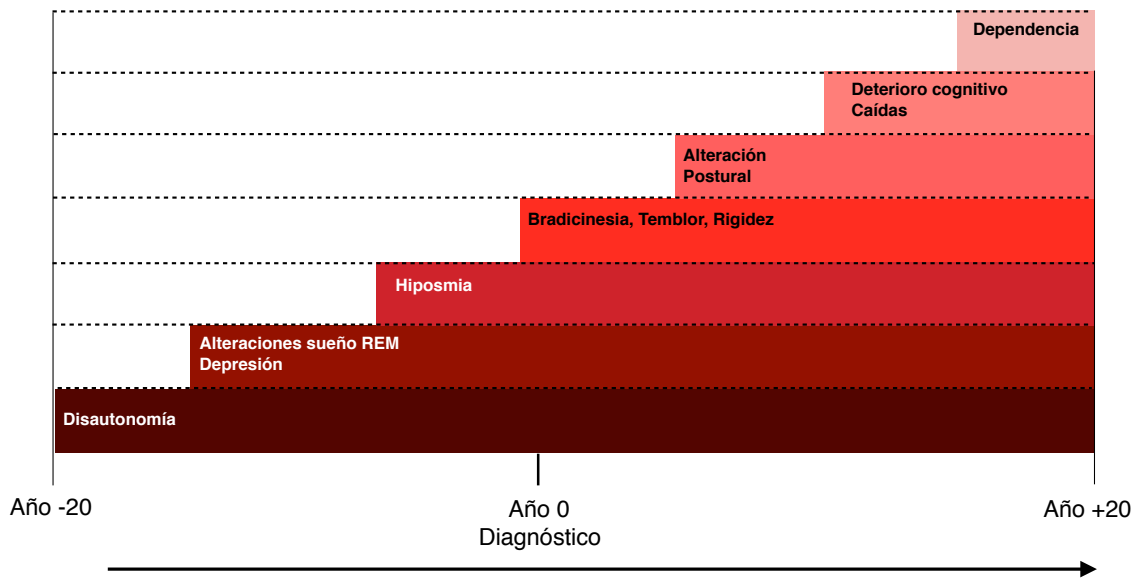
Posteriormente, la patología empeora y las inclusiones de AS llegan a la corteza temporal (etapa 4). Se afectan también en este estadio los núcleos accesorios de la amígdala, el mesocórtex o corteza paralímbica y el tálamo (núcleo intralaminar).

Durante las etapas 5 y 6, las neuritas de Lewy y los cuerpos de Lewy aparecen en la corteza límbica y áreas corticales asociativas como la corteza prefrontal (etapa 5) y finalmente la corteza motora y sensorial primaria (etapa 6), que sustentan muchos de los problemas cognitivos asociados con la EP avanzada (54,56).

La validez de los estadios previamente descritos ha sido cuestionada porque en el 10-20% de pacientes se han encontrado variaciones en la presentación de esta distribución. En algunos casos no se ha encontrado la distribución caudo-craneal y en otros pacientes se ha encontrado la presencia de AS en el mesencéfalo antes que en los núcleos del bulbo raquídeo. Además, no se ha encontrado un patrón asimétrico en la distribución de los hallazgos patológicos como sí sucede en los aparición de los síntomas (58,59).

La progresión de la enfermedad desde la aparición temprana de AS en neuronas postganglionares del plexo mientérico hasta la afectación del SNC no está aclarada así como la transmisión de la degeneración neuronal entre las diferentes áreas del sistema nervioso. Es posible que exista una progresión retrógrada desde el plexo mientérico hasta el núcleo dorsal del vago o bien que la progresión sea anterógrada desde este núcleo hasta las neuronas postganglionares (43). Se ha demostrado que con el paso de los años, las neuronas fetales implantadas en el estriado de pacientes con EP acaban desarrollando cuerpos de Lewy, por lo que existe una transmisión y difusión de las inclusiones de AS entre las células nativas y las trasplantadas (60). Una explicación propuesta para la propagación interneuronal de la enfermedad es la transmisión priónica. Tras un primer evento que daría lugar a un mal plegamiento de la AS, que tiene predisposición a agregarse en amiloide, existiría una transmisión que modificaría proteínas contiguas y después a otras proteínas en neuronas adyacentes y de este modo se propagaría la enfermedad. Aunque el factor desencadenante que causa el mal plegamiento y la agregación de la proteína diana es desconocido, la enfermedad de Parkinson es un modelo para el estudio de estos mecanismos, y también para probar tratamientos específicos dirigidos al ensamblaje de AS y a la propagación en la fase pre-motora de la enfermedad (61).

Estadios de Braak



Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Estadio 5	Estadio 6
Bulbo Olfatorio Nervio Vago Núcleo Dorsal del Vago Plexo entérico Plexo parasimpático Plexo simpático	Núcleos del Rafe Núcleos de formación reticular pontina Locus ceruleus	Sustancia Nigra Núcleos Amigdalares	Mesocórtex Tálamo Amígdala	Corteza asociativa	Corteza motora y sensorial primaria

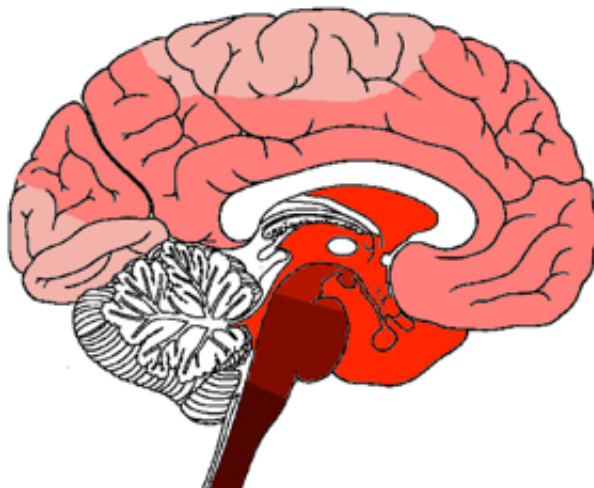


Figura 2. Modelo propuesto por Braak y colaboradores para explicar los diferentes estadios de la EP según la progresión de la aparición de AS y cuerpos de Lewy en las diferentes áreas del sistema nervioso (Modificado de Braak et al., 2003).

1.3.3. Patogenia de la degeneración neuronal

Los mecanismos de neurodegeneración en la EP aún no son bien entendidos y parecen ser el resultado de la confluencia de múltiples vías (Figura 3). La muerte neuronal viene dada por una cascada de eventos en los que participan anomalías genéticas, proteicas (fallos en su síntesis, plegamiento y eliminación), estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, inflamación y características del microambiente.

Por diferentes mecanismos la AS pierde su función y cambia su estructura, acumulándose en oligómeros. Por ello se altera la regulación en la liberación de vesículas presinápticas que contienen dopamina, lo que incrementa los niveles dentro del citosol de este neurotransmisor provocando un aumento del estrés oxidativo neuronal que es favorecido por la presencia de disfunción mitocondrial. Los sistemas de eliminación de proteínas anómalas se saturan por el acúmulo de proteínas con estructura anómala y tendrán una función deficiente en la degradación proteica. En conjunto, todos estos procesos acabarán produciendo la muerte celular.

Proteotoxicidad: tanto las mutaciones que provocan la síntesis anómala (PARK1) como las que provocan una síntesis desproporcionada (PARK4) de AS provocan su mal función y su acúmulo en oligómeros, que por otro lado no son eliminados adecuadamente. El sistema ubiquitina-proteosoma, encargado de la conjugación y posterior hidrólisis de la AS en el proteosoma, puede fracasar por diferentes motivos. Las mutaciones en el gen Parkina (PARK2) que conllevan un incorrecto funcionamiento de la ubiquitina-ligasa E3, errores en la ubiquitina C-terminal hidrolasa –UCLH1- y las mutaciones en genes DJ-1 o PINK1 que potencian la acción de Parkina, provocan la saturación del sistema ubiquitín-proteosoma y la eliminación ineficaz de AS y de las proteínas y organelas dañadas. Además, la eliminación por enzimas lisosomales y la función de las chaperonas, que son enzimas encargadas de restituir la estructura correcta de la proteína, también están alteradas en la EP

(62,63). Todo esto hace que la AS se acumule y pase a tener una forma protofibrilar e insoluble, y así pierda su función provocando errores en el ciclado de vesículas y daños en la membrana citoplasmática (64).

Radicales libres y disfunción mitocondrial: en la sustancia nigra de los pacientes con EP el estrés oxidativo está aumentado (65). Las neuronas dopaminérgicas están expuestas a estrés oxidativo por el propio metabolismo de este neurotransmisor. La dopamina puede metabolizarse mediante la enzima monoaminoxidasa (MAO) o auto-oxidarse y formar dopamina-quinona y neuromelanina, una molécula cuyos niveles están aumentados en la sustancia nigra en la EP. La neuromelanina acumula metabolitos tóxicos de catecolaminas, metales reactivos y radicales libres, por lo que inicialmente tiene un papel protector en la célula, pero cuando la célula muere y sale al espacio extracelular potencia la inflamación y el daño local (66).

Ambas vías del metabolismo de la dopamina producen radicales libres como el peróxido de hidrógeno y aniones superóxido. Además de los mecanismos antioxidantes celulares, el principal mecanismo para evitar el daño por radicales libres es la internalización de la dopamina en vesículas, donde la molécula es estable por el bajo pH y donde no se degrada por la ausencia de MAO (67). Si se produce un daño de estos mecanismos y/o la dopamina citoplasmática aumenta (como sucede si falla el sistema de vesículas presinápticas) o si existen condiciones que incrementen el estrés oxidativo (disfunción mitocondrial, presencia de proteínas con plegamiento anormal, trastornos genéticos o tóxicos ambientales) se produce el daño celular por la oxidación de proteínas, lípidos y ADN.

Por otra parte, la concentración de hierro está aumentada en las neuronas de la SNpc. El hierro es un cofactor en la síntesis de diferentes neurotransmisores y favorece la formación de aniones superóxido y otras especies de oxígeno reactivo. El incremento de los niveles de este metal favorece el daño neuronal y lo perpetúa, pero aún no se conoce bien si este

fenómeno es una causa inicial o un fenómeno secundario en la degeneración neuronal (67,68).

Alteraciones en el transporte y liberación de dopamina: En la EP se producen errores en el sistema de almacenamiento y liberación de dopamina que conlleva un incremento de la concentración de este neurotransmisor en el citoplasma y al exceso de estrés oxidativo. La AS, que está implicada en la regulación del transporte y liberación de vesículas presinápticas, se encuentra alterada y acumulada de forma anómala. Por otra parte, existe evidencia de que los microtúbulos, que forman parte del citoesqueleto neuronal y que sirven de guía para el transporte vesicular, pueden presentar alteraciones en la EP. Las proteínas Parkina y Dardarina, codificadas por genes implicados en la patogenia de EP, estabilizan la estructura de los microtúbulos y tubulina (69). También se ha objetivado que neurotoxinas empleadas en modelos animales de EP, como el 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), provocan anomalías en el almacenamiento vesicular de la dopamina al unirse y bloquear el transportador vesicular de monoaminas (VMAT2), cuya función principal es bombear dopamina hacia el interior de la vesícula y mantener una baja y estable concentración citosólica de dopamina (70,71).

Microambiente: en la EP se ha detectado un aumento de las citoquinas inflamatorias y estas podrían perpetuar el daño tisular y gliosis. Algunos antiinflamatorios e inhibidores de la ciclooxigenasa, enzima implicada en la síntesis de prostaglandinas, parecen reducir el riesgo de EP y enfermedad de Alzheimer (72). Por otro lado, se ha descrito que la función anómala de los astrocitos también está implicada en la neurodegeneración (73).

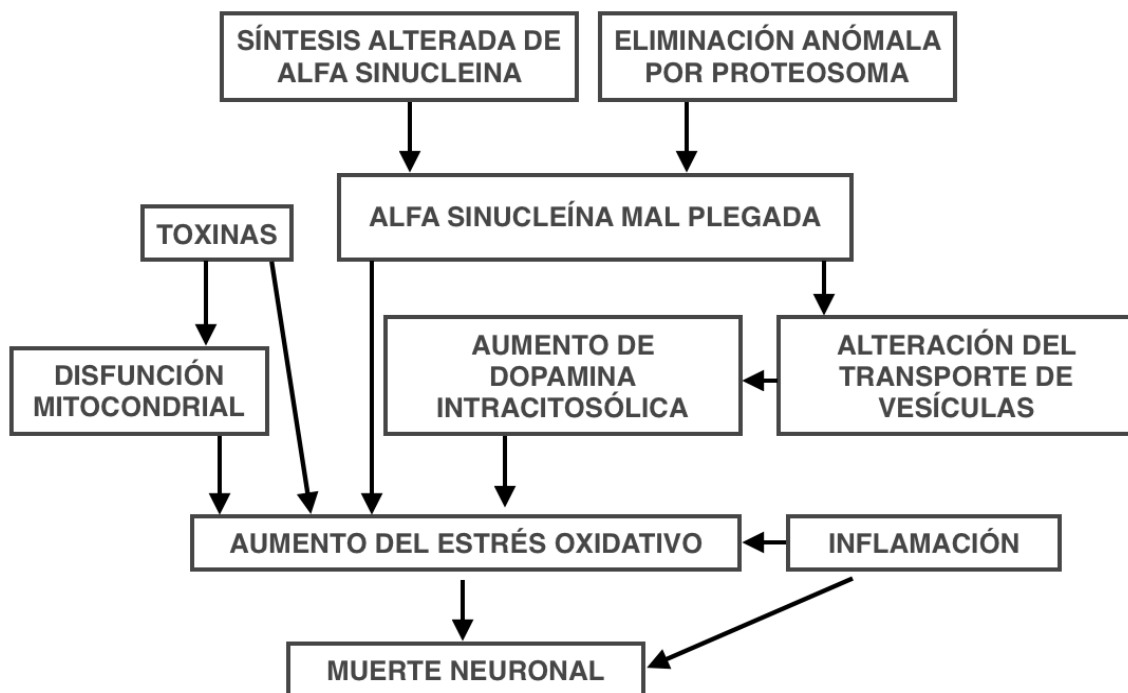


Figura 3. Esquema de los diferentes mecanismos implicados en la degeneración neuronal y su interrelación.

1.3.4. Fisiopatología de los trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson

A diferencia de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson no solo afecta al sistema nervioso central sino también al sistema nervioso periférico (SNP) y al SNA como ponen de manifiesto los estudios de neuropatología y las diferentes fases evolutivas de la EP (54,74). En los últimos años, la EP ha pasado a ser considerada una enfermedad multisistémica en lugar de ser vista como una enfermedad aislada del SNC y se han establecido los síntomas no motores de la EP junto con los síntomas motores clásicos (56). Se ha demostrado la presencia de depósitos de AS en los plexos mientéricos del colon hasta 20 años antes de la aparición de la afectación del sistema nigroestriado y de los síntomas motores de la enfermedad. Esta afectación y degeneración del SNP y del SNA

origina un espectro muy amplio de sintomatología que es común en los pacientes con EP. Los síntomas no motores de la EP están presentes en la mayoría de los pacientes y afectan de forma importante a su calidad de vida (75). Son de gran relevancia porque muchos de ellos aparecen años antes de la afectación motora, proporcionando información sobre el origen de la enfermedad y favoreciendo la creación de herramientas para su diagnóstico precoz.

Los síntomas no motores son debidos a disfunción del sistema olfatorio (hiposmia y alteraciones del gusto), disfunción autonómica con alteraciones gastrointestinales (disfagia, estreñimiento, hipersalivación, gastroparesia), cutáneas (alteraciones de la sudoración), urogenitales (urgencia miccional, impotencia), cardiovasculares (hipotensión ortostática, síncope), disfunción sensorial (dolor, sensaciones anormales), disfunción visual (diplopia, visión borrosa), alteración de los núcleos reguladores del ciclo vigilia-sueño (insomnio, alteraciones del sueño REM), y a disfunción neuropsiquiátrica con aparición de depresión, ansiedad, alucinaciones y deterioro cognitivo entre otros síntomas (76). Las alteraciones del olfato, el estreñimiento y las alteraciones del sueño REM aparecen en fases precoces de la enfermedad y preceden a los síntomas motores, mientras que las alucinaciones y la demencia aparecen en fases tardías. Otros como la depresión parecen no tener relación con los estadios de la EP (77).

La disfunción olfatoria, que está presente en el 50 al 75% de los pacientes, es frecuentemente preclínica y es debida a la presencia de AS y cuerpos de Lewy en el epitelio olfatorio, bulbo olfatorio y en núcleos implicados en el olfato del SNC (78). La afectación de los núcleos del puente del tronco del encéfalo (núcleos del rafe, de la formación reticular y el locus ceruleus) y de sus conexiones explica los trastornos del sueño como el insomnio o la disfunción en el sueño REM (caracterizada por la pérdida de atonía durante esta fase del

sueño). La disfunción del sueño REM se ha propuesto como un marcador precoz en la EP y está presente en la mitad de los pacientes con EP.

En cuanto a la sintomatología digestiva, hasta el 70-80% de los pacientes aquejan estreñimiento y en menor porcentaje pueden tener gastroparesia (retraso en el vaciamiento gástrico sin que exista obstrucción mecánica) o disfagia. El estreñimiento se produce por el enlentecimiento del tránsito del colon y por disfunción anorrectal. La afectación del núcleo dorsal del vago en el bulbo raquídeo, el núcleo pontino que controla el ritmo del colon y el daño de neuronas del SNPS y del SNS pre y postganglionares, de ganglios parasimpáticos del plexo sacro y de los plexos entéricos de Auerbach y Meissner explican los trastornos digestivos, aunque la edad y la medicación de los pacientes también puede influir (79).

Por la afectación de áreas de plexos sacros y núcleos cerebrales que controlan la micción también se producen trastornos genitourinarios hasta en la mitad de los pacientes. Estos síntomas son urgencia miccional, aumento de frecuencia miccional e impotencia entre otros (80).

La afección del plexo simpático cardiaco y de la porción medular de la glándula suprarrenal, en donde se han encontrado depósitos de Lewy, explican la presencia de hipotensión ortostática y otros trastornos cardiovasculares (81).

Las alteraciones y déficits sensoriales están producidos por el daño de los mecanismos reguladores del dolor en el tronco del encéfalo, en los ganglios basales y por la denervación cutánea (82). En torno al 30-60% de los pacientes presentan alteraciones de sudoración por alteración del SNA cutáneo, de las cuales la hiperhidrosis es la más frecuente. Se han demostrado acúmulos de AS fosforilada en nervios de la dermis e hipodermis en pacientes con EP (83).

Otro grupo de síntomas muy importantes son los síntomas neuropsiquiátricos como los trastornos del ánimo, ansiedad, deterioro cognitivo y las alucinaciones. La afectación del

sistema serotoninérgico y la afectación de la corteza orbitofrontal puede explicar las alteraciones del estado del ánimo, mientras que el deterioro cognitivo se relaciona con el daño del hipocampo, amígdala y corteza cerebral asociativa en las fases finales de la enfermedad (56,76).

No se conoce con exactitud si el daño del SNA empieza antes o a la misma vez que el daño en el SNC, y tampoco si la afectación en el SNA periférico sigue el mismo patrón secuencial como sucede en el SNC (progresión caudocraneal desde el núcleo dorsal del vago pasando por el mesencéfalo, mesocórtex hasta llegar a la corteza asociativa y primaria). La aparición de AS en los plexos del SNE, ganglios y plexos del SNS y del SNPS sugiere una propagación topográfica en orden cronológico en las fases pre-motoras de la EP, por lo que el proceso neurodegenerativo puede ser secuencial y predecible (54,74). Al afectarse el núcleo dorsal del vago en el primer estadio de Braak, existe la hipótesis de que la patología inicial surja en la periferia del SNPS y ascienda hasta este núcleo del bulbo raquídeo. El tracto digestivo está afectado desde las etapas iniciales de la EP tanto por los síntomas como por los hallazgos neuropatológicos encontrados (54). Por otro lado, el SNS también se altera desde etapas iniciales y el daño de la médula espinal por AS podría también explicar un deterioro ascendente y precoz por este sistema (84). Se ha propuesto que el desencadenante inicial de la EP sea un patógeno neurotrófico en la mucosa intestinal y/o nasal que penetre en los plexos nerviosos iniciando la afectación neuronal y provocando cambios moleculares que llevarían a la formación de agregados de AS que se transmitirían hasta el SNC (74,85). Estudios animales recientes han demostrado la propagación de la AS desde el tracto gastrointestinal hasta el cerebro de forma retrógrada por el nervio vago (86).

Actualmente los síntomas no motores de la EP y la presencia de denervación simpática cardíaca en estudios de medicina nuclear están incluidos dentro de los criterios clínicos diagnósticos de la EP de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (87).

1.4. Afectación cardiovascular en enfermedad de Parkinson. Estado actual

Existen varias conexiones entre la EP y la patología cardiovascular. Por ejemplo, son muestra de esta relación la disfunción valvular y cardíaca de algunos fármacos antiparkinsonianos, la disautonomía cardiovascular presente en la mayoría de pacientes con Parkinson, o la similitud entre algunos mecanismos moleculares implicados en la neurodegeneración en la EP y en la disfunción de cardiomiocitos en algunas miocardiopatías.

La insuficiencia cardíaca (IC) es una patología cuya prevalencia se incrementa con la edad al igual que sucede en la EP, afectando aproximadamente al 8,4% de personas por encima de 75 años (88). Actualmente es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados, con una mortalidad a 5 años tras el diagnóstico de IC que llega hasta el 45-60% (89). Se ha identificado que la IC es un fuerte predictor de mortalidad en los pacientes con EP, que por otro lado tienen una mortalidad mayor de la esperada por su edad (90).

Un estudio transversal objetivó que en pacientes con EP la prevalencia de IC era el doble que la observada en pacientes sin EP de similares características. Se observó que la prevalencia de fallo cardíaco en la EP era casi del 20% mientras que en el grupo sin EP fue del 9% (similar a la prevalencia de IC descrita en otros estudios para pacientes de ese grupo de edad), sin relacionarse con la presencia de hipertensión arterial, enfermedad coronaria o diabetes (91). También se ha descrito un aumento de riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y de infarto agudo de miocardio en pacientes con EP, sin que se asocie a otros factores de riesgo (92,93). El incremento de prevalencia de IC o de infarto de miocardio en la EP puede explicarse por la interacción de varios factores como son la denervación simpática y parasimpática del corazón, los fármacos antiparkinsonianos, y posiblemente también por mecanismos moleculares que producen una función inadecuada del control proteico, de la función mitocondrial y del estrés oxidativo.

1.4.1. Fármacos antiparkinsonianos y enfermedad cardiaca

En el tratamiento de la EP el pilar básico es la levodopa suministrada junto con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (carbidopa o benserazida) para evitar su metabolismo periférico y favorecer la llegada del fármaco al SNC, ya que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica. En el SNC la levodopa se transforma en dopamina y así contrarresta el déficit dopaminérgico que existe en el cerebro de pacientes con EP y que provoca los trastornos motores de la enfermedad. La administración crónica de levodopa conlleva efectos secundarios motores y pérdida de su eficacia y así con el paso de los años aparecen discinesias y fluctuaciones motoras (como los fenómenos on-off y wearing-off).

Dado que la EP es una enfermedad crónica y degenerativa de larga duración, se han desarrollado fármacos que puedan sustituir a la levodopa o disminuir su dosis para retrasar su pérdida de eficacia y evitar la aparición de efectos secundarios. Un grupo de estos fármacos son los agonistas de receptores dopaminérgicos que se pueden subdividir en derivados de la ergotamina y los que no son ergotamínicos, de desarrollo más reciente. Estos fármacos se emplean fundamentalmente en EP más leves y en estadios iniciales. Dentro de los agonistas ergotamínicos se encuentran bromocriptina, lisuride, cabergolina y pergolide. La apomorfina, el pramipexol, el ropinirol y el pridedilo pertenecen al grupo de agonistas no ergotamínicos y son los que actualmente más se emplean.

El uso de agonistas dopaminérgicos derivados de la ergotamina se ha relacionado con aumento de riesgo de aparición de insuficiencia valvular cardiaca significativa en comparación con otros fármacos, como se puso de manifiesto en el trabajo de Zanettini y colaboradores (94). En este estudio se realizó ecocardiografía transtorácica a 155 pacientes bajo tratamiento con agonistas dopaminérgicos (64 pacientes con pergolide, 49 con cabergolina, 42 con derivados no ergotamínicos) y a 90 sujetos de grupo control. Los pacientes que tomaban pergolide o cabergolina tuvieron más frecuencia de insuficiencia

valvular (mitral, aórtica o tricuspídea) y de mayor grado (moderada o severa) que el resto de grupos. Además, el grado de insuficiencia era mayor en pacientes que llevaban más tiempo con tratamiento y con mayor dosis de fármaco. En los pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos (ergotamínicos y no ergotamínicos) se objetivó también un aumento significativo del área de tenting mitral (área entre el anillo mitral y valvas mitrales) en comparación con el grupo control - el área de tenting mitral se relaciona de forma directa con la insuficiencia mitral funcional por déficit de coaptación de las valvas (95) -. El mecanismo de la insuficiencia valvular producida por agonistas ergotamínicos se explica por la fibrosis de las valvas y del aparato subvalvular provocado por la estimulación de receptores serotoninérgicos 5HT-2B. Por todo ello, los autores concluyen aconsejando el seguimiento ecocardiográfico en pacientes bajo tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

En relación a la evidencia disponible con respecto a los agonistas no ergotamínicos (96), una revisión sistemática reciente ha evaluado los estudios disponibles que han buscado relación entre IC e insuficiencia valvular con los agonistas dopaminérgicos. En esta revisión ratifican los hallazgos del estudio de Zanettini, encontrando fuerte evidencia de que cabergolina y pergolide incrementan el riesgo de insuficiencia valvular cardiaca con efecto dosis dependiente, y además se objetiva un incremento del riesgo de padecer IC en pacientes con EP que están en tratamiento con pramipexol, un agonista dopaminérgico no ergotamínico (de 2150 pacientes que tomaban pramipexol, 91 tuvieron IC). Existen varios estudios de casos y controles que también han encontrado esta relación, sobre todo en pacientes más ancianos y en las primeras semanas de tratamiento con pramipexol (97,98). También hay casos descritos en la literatura científica de pacientes en tratamiento con pramipexol que desarrollan IC con disfunción sistólica y dilatación de ventrículo izquierdo (VI) reversible al suspender el fármaco (99).

Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados en un estudio realizado con ecocardiografía bidimensional y strain (método empleado para la cuantificación de la contractilidad miocárdica). En él, se estudiaron 55 pacientes con EP, 18 en tratamiento con pramipexol y 13 con ropinirol, y no se detectaron alteraciones de la contractilidad global valorada por strain global ni disfunción sistólica en ningún grupo (100).

Con la evidencia descrita la agencia americana del medicamento (FDA) ha emitido un comunicado sobre el riesgo potencial del pramipexol y el riesgo de IC en pacientes con EP (101). Aún se desconocen los mecanismos exactos por los que el fármaco produce insuficiencia cardíaca, pero no parece que sea debido a la acción sobre el receptor 5HT-2B, como sucedía con la cabergolina y pergolide, ni tampoco que esté relacionado con los edemas que produce el fármaco como efecto secundario. El pramipexol es agonista de los receptores D2, D3 y D4 además de ser agonista del receptor alfa 2 adrenérgico (102). Una hipótesis de la disfunción sistólica miocárdica provocada por este fármaco es que el agonismo sobre el receptor alfa 2 reduzca el tono adrenérgico y así disminuya la contractilidad miocárdica. Son necesarios más estudios y ensayos aleatorizados para corroborar este riesgo de IC y conocer el mecanismo por el que se produce.

Otro fármaco que se ha relacionado con miocardiopatía es el entacapone. Este fármaco es un inhibidor de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) la cual metaboliza catecolaminas, por lo que su administración incrementa la biodisponibilidad de la adrenalina, noradrenalina y dopamina. Existe descripción de miocardiopatía de estrés en pacientes bajo este tratamiento debido al incremento de noradrenalina y adrenalina en el músculo cardíaco y podría explicar la mayor incidencia de infarto agudo de miocardio en el ensayo clínico STRIDE-PD en pacientes con EP que estaban en tratamiento con entacapone (103,104).

Además de los agonistas ergotamínicos, se ha propuesto una relación entre la levodopa y el riesgo cardiovascular por la elevación de homocisteína secundaria a este

fármaco. La hiperhomocisteinemia es un marcador de riesgo cardiovascular y el tratamiento con levodopa ha demostrado aumentar los niveles de homocisteína (105). Si bien el tratamiento de la hiperhomocisteinemia es discutible dado que no se ha demostrado beneficio cardiovascular, parece que los niveles altos se relacionan con mayor riesgo cardiovascular (106). Un estudio reciente con ecocardiografía en pacientes con EP y tratamiento con levodopa ha propuesto una correlación entre la hiperhomocisteinemia secundaria al tratamiento con el incremento del grosor aórtico y la disfunción diastólica (107).

1.4.2. Aterosclerosis y enfermedad de Parkinson

Numerosos estudios han evaluado si existe relación causal entre los factores de riesgo cardiovascular o la enfermedad cardiovascular con la EP. Se ha postulado que pueda existir una relación causal entre el síndrome metabólico con la EP. El síndrome metabólico está caracterizado por el incremento de resistencia a la insulina, predominio de partículas densas de colesterol, obesidad, hipertensión y disfunción endotelial con un incremento del estrés oxidativo aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares y tumores. Por otra parte, el estrés oxidativo y el aumento de especies reactivas de oxígeno están implicados en la fisiopatología de la EP. Evidencia reciente sugiere que los componentes del síndrome metabólico pueden contribuir en la fisiopatología de la EP (108).

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, la relación entre la diabetes mellitus y la EP ha sido estudiada desde hace varias décadas. Una revisión sistemática que analizó todos los estudios epidemiológicos hasta el 2011 concluyó que la evidencia era insuficiente (31), sin embargo un meta-análisis de estudios de casos y controles publicado en 2014 encontró que los pacientes con diabetes mellitus podrían tener mayor riesgo de desarrollar EP, si bien existía bastante heterogeneidad en los estudios por lo que se necesitan más datos

que analicen esta relación (109). Se ha encontrado una posible explicación fisiopatológica que relacione estas dos enfermedades. Estudios moleculares han demostrado que la amilina, que es una proteína liberada en el páncreas en la diabetes y que provoca agregados y muerte de células pancreáticas, puede provocar el cambio conformacional de la proteína AS cerebral y favorecer así la formación de agregados proteicos (110).

Con respecto a la hipercolesterolemia, algunos estudios sugerían que los niveles plasmáticos elevados de colesterol total o de colesterol-LDL estaban relacionados con la EP (111,112), sin embargo otros estudios han encontrado riesgo incrementado de EP tanto en pacientes con niveles plasmáticos de LDL-colesterol bajos como en pacientes que estaban en tratamiento con estatinas, rebatiendo los hallazgos descritos en estudios previos que proponían un efecto protector de estatinas en la EP (113).

La hipertensión arterial, otro de los factores de riesgo de aterosclerosis y de enfermedad cardiovascular más prevalente en nuestro medio, es una patología con un comportamiento diferente en la EP. Como ya se ha descrito, hasta el 30% de los pacientes con EP pueden presentar hipotensión ortostática (HO) pero paradójicamente la mitad de estos pacientes presentan hipertensión arterial cuando adoptan decúbito supino (114). También es frecuente que exista hipotensión arterial postprandial encontrándose hasta en el 60% de pacientes de EP con disautonomía (115). Además en los pacientes con EP es común que exista el fenómeno de presión arterial “non-dipper”, es decir, que la cifras de presión arterial no desciendan en las horas de la noche y permanezcan patológicamente elevadas. Esto sucede tanto en pacientes con HO como en los que no tienen HO. En un estudio se encontró este fenómeno en torno al 40% de pacientes con EP, pero en otro se objetivó una prevalencia de hasta el 88% (116,117). El fenómeno “non-dipper” es un factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular (118). Tanto la HO como el fenómeno “non-dipper” son provocados por la disautonomía cardiovascular de la EP. Por ello parece

recomendable tratar la hipertensión en pacientes con EP con fármacos de vida media más corta y administrarlo entre comidas además de antes de dormir, haciendo hincapié en la vigilancia de las cifras de presión arterial nocturnas (119). Se ha descrito que los calcioantagonistas reducen el riesgo de EP y parece que los inhibidores de la angiotensina, a pesar de los resultados iniciales, no tienen este efecto (120,121).

En cuanto a si existe relación causal entre la hipertensión y la EP, en los estudios epidemiológicos llevados a cabo no hay evidencia concluyente de que la hipertensión arterial sea un factor de riesgo de EP (119).

Se han realizado múltiples estudios que analizan la enfermedad cerebro y cardiovascular en pacientes con EP. En un reciente estudio observacional longitudinal se ha objetivado que los pacientes con EP tienen un riesgo mayor que la población general para desarrollar ictus isquémico, aunque estudios más antiguos habían encontrado resultados contradictorios si bien en su mayoría eran estudios transversales. Cabe destacar que la mortalidad relacionada con el ictus fue mayor en los pacientes con EP que en los que no tenían EP (122). Otro trabajo del mismo grupo ha encontrado mayor incidencia de infarto agudo de miocardio en pacientes con EP (93). Esta hipótesis se planteó previamente aunque con resultados poco concluyentes.

El posible incremento de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular podría explicarse por el aumento de radicales libres que favorecería la aterosclerosis y que es uno de los factores de muerte neuronal en la EP, provocando inflamación tanto central como sistémica. Además de la hipertensión supina y el fenómeno “non-dipper”, la HO se ha propuesto como factor de riesgo tanto para ictus isquémico como para eventos coronarios porque reduce la perfusión cerebral y la perfusión coronaria diastólica (123–125).

1.4.3. Sistema Nervioso Autónomo cardiovascular en la enfermedad de Parkinson

El SNA, también conocido como sistema vegetativo, es la parte del sistema nervioso que actúa de forma involuntaria recibiendo información del medio interno y de las vísceras controlando su función. Una parte del SNA está destinada a la regulación del sistema cardiovascular modificando la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca, las resistencias de los vasos sanguíneos y así regula la presión arterial. Tanto el SNPS como el SNS inervan al corazón y a los vasos sanguíneos, aunque estos últimos son inervados fundamentalmente por el SNS, excepto los capilares que no tienen inervación. El control del sistema cardiovascular se lleva a cabo por medio de una serie de áreas neuronales del tronco encefálico llamado “centro vasomotor” localizado en el bulbo raquídeo y tercio distal del puente. Este recibe y procesa información de barorreceptores cardíacos y arteriales, del centro respiratorio bulbar y de áreas corticales, amígdala, hipotálamo, mesencéfalo y puente (126).

Tanto el SNS como el SNPS cardiovascular están constituidos por neuronas aferentes, por centros reguladores y por neuronas eferentes. En el SNS, las neuronas aferentes recogen la información del plexo cardíaco por los nervios cardíacos medio e inferior, traspasan los ganglios cervicales y/o torácicos y las aferencias llegan a la médula espinal, donde hacen sinapsis en el asta dorsal, ascendiendo después las conexiones hasta el sistema espinotalámico, tálamo y córtex cerebral. Los centros reguladores del SNS están dispersos y se encuentran principalmente entre el bulbo raquídeo y la médula espinal. En el bulbo raquídeo existen dos áreas neuronales más definidas, una llamada ventral-lateral-caudal encargada de efectuar una respuesta vasodilatadora y otra ventral-lateral-rostral, que lleva a cabo una respuesta vasoconstrictora, a través de neuronas eferentes preganglionares que envían la información hacia el corazón, vasos sanguíneos y médula adrenal.

Las neuronas eferentes preganglionares localizadas en las astas intermedio-laterales de la médula espinal envían sus axones por raíces cervicales y torácicas (de la primera a la quinta). Las que salen a niveles cervicales hacen sinapsis en los ganglios cervicales superior, medio y estrellado (o inferior). Las que salen por niveles torácicos llegan a la cadena ganglionar paravertebral donde hacen sinapsis y otras van directas al corazón. Las neuronas postganglionares parten hacia el corazón formando el nervio cardiaco superior, medio e inferior, y luego se ramifican junto con las terminaciones del SNPS para constituir el plexo cardiaco superficial y profundo, formando incluso agregados celulares y ganglios. Las neuronas del SNS liberan noradrenalina provocando un aumento de la permeabilidad del calcio y sodio y así producen un aumento de la frecuencia cardiaca al acortar la fase 0 del potencial de acción del nodo sinusal (cronotrópico positivo), un aumento de la velocidad de conducción auriculoventricular (dromotrópico positivo) e incrementan la contractilidad (inotrópico positivo) pudiendo elevar el gasto cardiaco hasta el doble o el triple.

En cuanto al SNPS, las neuronas aferentes envían sus conexiones hasta el núcleo del tracto solitario en el bulbo raquídeo, y de ahí parten al centro vasomotor y a otras áreas reguladoras. Las neuronas eferentes se localizan en el núcleo ambiguo y el núcleo dorsal del vago y sus eferencias forman el nervio vago. Por un lado, las fibras neuronales que salen desde el núcleo ambiguo son mielinizadas y de tipo B, y por otro lado, hay fibras amielínicas desde el núcleo dorsal del vago, tipo C. Las neuronas del núcleo ambiguo ejercen mayor acción parasimpática y son más potentes que las del núcleo dorsal del vago. Todas estas fibras salen del cráneo por el agujero rasgado, discurren entre la carótida y yugular interna hasta dar ramas al corazón en un fascículo superior y otro medio que llegan al plexo cardiaco. Es en el plexo cardiaco donde hacen sinapsis y las neuronas postganglionares ejercen su acción mediante acetil colina. El nervio vago derecho cardiaco actúa sobre la aurícula derecha y el nodo sinusal, donde aumenta la salida de potasio, hiperpolarizando a la célula

y alejando el umbral del potencial de acción, por lo que tienen efecto cronotrope negativo. El nervio vago izquierdo actúa sobre la aurícula izquierda y además en el nodo auriculoventricular enlenteciendo la velocidad de conducción (dromotrope negativo) y reduciendo la excitabilidad de las fibras auriculoventriculares (127,128).

¿Cómo se afecta el SNA cardiovascular en la EP?

Aunque James Parkinson describió en su ensayo síntomas de pacientes con estreñimiento, disfagia o sialorrea, no ha sido hasta las últimas dos décadas cuando han aparecido hallazgos histopatológicos que mostraban AS y de cuerpos de Lewy en el SNA. La afectación de este sistema provoca un amplio conjunto de síntomas que están presentes hasta en el 80% de los enfermos con EP (3,129). Dentro de la disautonomía en pacientes con EP y otras sinucleinopatías la afectación del SNA cardiovascular es frecuente, tanto por la afectación del SNS como del SNPS (130), aunque muchos de los pacientes no manifiestan síntomas. En todos los pacientes que presentan HO, que son alrededor del 30-40% de los que tienen EP (131), el 100% presentan denervación cardíaca simpática en estudios de medicina nuclear (132). De los pacientes con EP y que no presentan HO, la mitad de pacientes presentan también denervación cardíaca. De la otra mitad, existe un porcentaje que presenta denervación parcial con afectación de cara inferior y apical (133), y un porcentaje pequeño que no presenta denervación cardíaca, si bien el carácter de esta enfermedad es progresivo y pueden presentar afectación en la evolución (134).

La neurodegeneración del SNA cardiovascular ha quedado demostrada tanto en estudios histopatológicos como en estudios clínicos y mediante técnicas de imagen. En enfermos de EP se ha objetivado la presencia de agregados de AS y cuerpos de Lewy en tejido cardíaco (grasa epicárdica, músculo miocárdico o plexo cardíaco) (135,136), así como pérdida de terminaciones nerviosas simpáticas en el corazón valorado mediante análisis

inmunohistoquímico tras la demostración de una menor inmunorreactividad a tirosina-hidroxilasa, una enzima implicada en la síntesis de catecolaminas (137). En la EP, también se ha encontrado AS en otras áreas del SNA cardiovascular, como el núcleo dorsal del vago, el nervio vago, en neuronas del asta intermedio-lateral de la médula, en la médula adrenal, en ganglios simpáticos (cervicales y de la cadena paravertebral torácica), en neuronas simpáticas preganglionares y en neuronas postganglionares del plexo cardiaco (136,138–141). Esta afectación parece que se inicia en fases muy tempranas en los primeros estadios de Braak antes que la sintomatología motora. Se ha descrito AS en tejido nervioso epicárdico en la mayoría de pacientes con enfermedad de cuerpos de Lewy incidental (ILBD) (142,143), entidad acuñada para definir a los pacientes asintomáticos con hallazgo incidental de cuerpos de Lewy en muestras histológicas que probablemente representa una fase presintomática de EP (144). Además de ser precoz, la afectación del SNA cardiaco sucede desde áreas distales hacia proximales, es decir, desde terminaciones axonales en el plexo cardiaco hacia el cuerpo neuronal de los ganglios y posteriormente hacia la médula y el tronco encefálico. En ILDB, que sería una fase muy precoz de EP, la denervación epicárdica es leve encontrando AS en terminales axonales del epicardio y en menor grado en ganglios paravertebrales. En pacientes con EP, ya no se encuentra AS en terminales axonales porque existe denervación axonal y sí se objetivan de forma más manifiesta agregados de AS en los ganglios paravertebrales (139,145). Esto refleja el carácter centrípeto de la progresión del daño del SNA cardiovascular. También existe evidencia de que la disfunción autonómica cardiovascular, al menos reflejada como denervación simpática, es independiente de la depleción dopaminérgica aunque sí que se correlaciona con otros síntomas no motores (146,147). En conclusión, la afectación del SNA cardiovascular en EP sucede precozmente en la fase pre-motora, con una progresión centrípeto (de estructuras distales a proximales) y de forma independiente al daño dopaminérgico en el SNC.

No se conoce bien la patogenia de la denervación autonómica cardiovascular. Una de las hipótesis propuestas para explicar el daño de estas neuronas, que no son dopaminérgicas, es la teoría de citotoxicidad por alteración de almacenamiento vesicular de catecolaminas, aunque no explicaría la afectación del SNPS. La presencia de AS anómala, alteraciones genéticas y la presencia de ciertas toxinas podría provocar ineficacia en la recaptación y almacenamiento de catecolaminas en vesículas, incrementando su concentración en el citoplasma y provocando auto-oxidación e incremento del estrés oxidativo y con ello el daño celular (134).

Clínica de la disfunción autonómica cardiovascular en la EP:

La fisiopatología de la clínica provocada por la denervación autonómica cardíaca se basa en tres aspectos: la pérdida de neuronas noradrenérgicas cardíacas presente prácticamente en todos los pacientes, en la denervación noradrenérgica extra-cardíaca, y finalmente en la disfunción del barorreflejo por fallo en el SNS y SNPS (134). La principal manifestación clínica es la HO, presente en un tercio de los pacientes con EP y que se define como la caída de la presión sistólica 20 mmHg o más y 10 mmHg o más de la presión diastólica en 5 minutos de bipedestación tras 15 minutos en decúbito supino (131,148). La HO puede producir síncope ortostático, mareo, inestabilidad o presíncope por hipoperfusión cerebral, y es debida al fallo del barorreflejo al no producir aumento compensatorio adecuado de las resistencias vasculares periféricas con la bipedestación (149). La HO puede aparecer antes de presentar síntomas motores, pero también después de ellos (150).

Además de HO, los pacientes pueden presentar hipertensión arterial supina, hipotensión postprandial, labilidad de cifras de presión arterial y alteración de la regulación circadiana de la presión arterial (117,134). No se conoce exactamente la prevalencia de la hipotensión postprandial, pero se puede estimar en torno al 60% de pacientes con EP (115).

Esta se define como la presión arterial sistólica menor a 90 mmHg o la caída de la misma de 20 mmHg o más en las dos horas tras una comida, y se produce por fallo del barorreflejo y por un menor tono simpático ocasionando una regulación anómala del flujo sanguíneo ante el acúmulo esplácnico de la sangre por la digestión (151). En cuanto a la hipertensión arterial supina está muy relacionada con el fenómeno “non-dipper” observado en pacientes con EP, que es un factor de riesgo cardiovascular independiente y de lesión de órgano diana (118). Su prevalencia en la EP es del 77,8% de los pacientes con HO y del 66,7% en los que no tienen HO (152). La hipertensión supina, definida como la presión arterial acostado mayor a 140/90 mmHg, se produce por la actividad adrenérgica residual y por supersensibilización a catecolaminas tras la actividad del día y propicia la aparición de HO diurna al promover la natriuresis nocturna (153).

Otros de los síntomas cardiovasculares son la fatiga y la incapacidad de realizar ejercicio relacionados con la incompetencia cronotropa, es decir, la incapacidad de taquicardización con el ejercicio. La incompetencia cronotropa se define como la incapacidad de alcanzar en ejercicio el 85% de la frecuencia cardiaca máxima del individuo (que normalmente se calcula como 220 menos la edad del paciente). Esta entidad se ha propuesto como marcador precoz de EP ya que un estudio mostró que pacientes sin enfermedad neurológica con incompetencia cronotropa en test de esfuerzo desarrollaban con más frecuencia EP en la evolución que los que presentaban adecuada taquicardización (154). La fatiga está presente en el 40% de pacientes con EP y su presencia se correlaciona con disautonomía cardiaca y denervación simpática (155–157). Se ha objetivado que los pacientes con puntuaciones más altas en escala de fatigabilidad presentan mayor denervación simpática cardiaca, mayor presencia de HO y mayor reacción a la infusión de dobutamina o noradrenalina, indicativo de mayor supersensibilidad a catecolaminas secundaria al daño del SNS en el corazón (158,159). En cuanto a la incapacidad de ejercicio, aparte del menor

aumento de frecuencia cardiaca, se ha objetivado menor incremento de contractilidad miocárdica en el test de esfuerzo en pacientes con denervación cardiaca (160).

Por otra parte, la actividad eléctrica del corazón también presenta anomalías en pacientes con EP y afectación del SNA. En el electrocardiograma (ECG), se ha encontrado que los pacientes con EP presentan mayor duración del intervalo QT corregido por frecuencia cardiaca (QTc) (161). Este intervalo refleja la duración de la despolarización y de la repolarización miocárdica y es un predictor de mortalidad cardiovascular. Aunque la relación con arritmias ventriculares en la EP aún no es bien conocida, podría explicar la muerte súbita en estos pacientes (162). El incremento del intervalo QTc se correlaciona con el estadio Hoehn y Yahr (161), es independiente del tratamiento que tenga el paciente, y no tiene relación con la medicación antiparkinsoniana aunque el uso de antidepresivos o antipsicóticos puede incrementar su duración (163,164). El incremento del intervalo QTc está provocado por un desbalance entre SNS y SNPS, y es debido probablemente al menor efecto adrenérgico en el potencial de acción, ya que las catecolaminas reducen la duración del potencial de acción y el periodo refractario (165).

Diagnóstico de disfunción del SNA en EP:

Para el estudio de la disfunción autonómica cardiovascular en la EP existen diferentes herramientas diagnósticas tanto clínicas como técnicas de imagen. Los test clínicos validados para el estudio de los diferentes componentes del SNA cardiovascular son el análisis de respuesta de la frecuencia cardiaca ante la maniobra de Valsalva, la valoración de arritmia sinusal respiratoria, la valoración de ortostatismo con mesa basculante, el estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, los test farmacológicos y la medición de catecolaminas en respuesta a estas maniobras.

El estudio de la arritmia sinusal respiratoria, que es el descenso de la frecuencia cardiaca con la inspiración, es una aproximación a la función eferente del nervio vago en el nodo sinusal, y en pacientes con EP sin tratamiento se ha objetivado la disminución de este fenómeno tanto de forma basal como con la respiración profunda (166,167). El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se basa en la variación entre la onda R y la siguiente onda R en el ECG o holter, tanto de forma basal como con diferentes maniobras, y es una herramienta que ha demostrado reflejar el estado “cardiovagal” y el balance entre el SNS y SNPS en el corazón (130,134). En pacientes con EP y afectación del SNA cardiovascular, el coeficiente de variación R-R es menor y la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se ha correlacionado con el deterioro del barorreflejo (168) y con el grado de denervación simpática valorado por técnicas de imagen nuclear (130). Además, se ha objetivado que el descenso de este parámetro aumenta con la progresión y empeoramiento de la EP (169), estando más alterado en el fenotipo rígido-acinético de la enfermedad (170). Los individuos sanos que lo presentan tienen mayor riesgo de padecer EP (171), y se ha demostrado como un parámetro predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica (172).

La maniobra de Valsalva es la prueba más relevante para estudiar la función vegetativa cardiaca en fases iniciales de la EP. Mientras se registra continuamente la frecuencia cardiaca y la presión arterial, el paciente está en decúbito supino y realiza una espiración forzada durante 20 segundos, con un incremento de la presión intra-abdominal e intra-torácica que produce un descenso de la precarga cardiaca y activación refleja del SNS. Mientras se realiza esta maniobra se estudian dos fases: en la fase 1 debido a la activación simpática se incrementa el volumen sanguíneo circulante periférico y sube la presión arterial, con un descenso reflejo de la frecuencia cardiaca. Después, en la fase 2 precoz, por la reducción de la precarga baja la presión arterial y sube la frecuencia cardiaca, y

posteriormente, en la fase 2 tardía, se activa la respuesta vasopresora con aumento de resistencias vasculares periféricas y de nuevo sube la tensión arterial. Una vez finalizada la espiración, se expanden los vasos intratorácicos y baja la presión arterial durante unos segundos (fase 3). Finalmente, en la fase 4, el tono vascular permanece aumentado por las catecolaminas circulantes y con la recuperación de la precarga se produce un aumento final de la presión arterial (“overshoot”) activándose el SNPS de forma compensatoria provocando bradicardia. En la fase precoz de la EP la presión arterial tarda más en recuperarse desde la fase 3 a la fase 4 debido al deterioro del SNS. En los pacientes con EP más evolucionada se objetiva también afectación del SNPS además de la del SNS, valorando el índice de Valsalva. Este índice es el cociente entre el R-R mayor en la fase 4 (bradicardia) dividido entre el R-R menor en la fase 2 (taquicardia), y dada la afectación del SNA existe escasa variación por lo que el cociente está en torno a uno (134,173).

Otras herramientas útiles para la valoración autonómica cardiovascular son la medición de niveles de catecolaminas en plasma con la maniobra de Valsalva, la valoración del ortostatismo con mesa basculante, o ante estímulos farmacológicos valorando los niveles de noradrenalina.

El mejor método de estudio de la innervación noradrenérgica cardíaca son las técnicas de medicina nuclear como la gamma-grafía o la tomografía por emisión de positrones (PET) que detectan la captación de trazadores específicos y pueden cuantificar la denervación simpática del corazón además de localizarla topográficamente. Los principales radioligandos validados para valorarlo son el Iodo $^{123/125}$ Meta-yodo-benzil-guanidina ($I^{123/125}$ -MIBG), Tc 99m -FBPBAT que se detectan mediante tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), y 6 18 F-Fluorodpamina (18 F-FDA) y 11 C-meta-hidroxi-fedrina (11 C-MHED) valorados con PET(174). La técnica más empleada y sobre la que se han realizado más estudios es el SPECT miocárdico con I^{123} -MIBG, una molécula que es un falso

neurotransmisor análogo de la noradrenalina que se capta mediante un transportador de membrana en la terminaciones sinápticas de las neuronas noradrenérgicas cardíacas. La denervación postganglionar simpática del corazón se traduce en la ausencia o reducción de la captación de I^{123} -MIBG siempre que el flujo coronario sea adecuado y no existan fármacos como los beta-bloqueantes que pueden modificar la captación. El índice semicuantitativo más empleado para valorar el grado de afectación es el cociente corazón – mediastino (ratio H/M), que se obtiene en la fase precoz y tardía del estudio. Otro parámetro usado es la tasa de lavado de trazador, que indica la diferencia de MIBG entre la fase precoz y tardía comparando las dos imágenes (175).

En general, los pacientes con EP y síntomas o signos de disautonomía cardiovascular presentan menor acumulación de I^{123} -MIBG y mayor tasa de lavado mientras que los resultados son más dispares entre los pacientes que no muestran datos de disautonomía (174). Se ha demostrado denervación miocárdica en fase pre-motora de la EP (176), en todos los pacientes con EP y HO y en la gran mayoría de los que no tienen HO (132,133). No se ha objetivado aún una correlación significativa con la severidad de la EP, aunque existen estudios que sugieren empeoramiento del ratio H/M con estadios más avanzados y en los pacientes en los que predomina el fenotipo rígido-acinético (177). La valoración de la captación miocárdica regional ha demostrado que el área más afectada por la denervación es la región miocárdica lateral (178), y podría correlacionarse mejor con la severidad de la EP ya que se ha objetivado que hay un porcentaje de pacientes con hipocaptación en regiones apicales e inferiores que podrían estar en estadios iniciales y posteriormente evolucionarían a una afectación global (134).

Dado que la denervación simpática cardíaca existe en la mayoría de pacientes con EP, el SPECT miocárdico con I^{123} -MIBG es una herramienta útil para el diagnóstico diferencial de la EP y el parkinsonismo vascular (179). Un meta-análisis valoró que el ratio

H/M tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 90% y al 80% respectivamente para diferenciar la EP de otros parkinsonismos y otros trastornos como la atrofia multisistémica o la parálisis supranuclear progresiva (180).

1.4.4. Metabolismo proteico y disfunción mitocondrial en la enfermedad de Parkinson y en miocardiopatías

Aunque el corazón y el cerebro difieren enormemente en su estructura y función, ambos comparten algunas características muy relevantes. Ambos carecen de capacidad mitótica y tienen una escasa tasa de regeneración celular y por otra parte presentan una elevada demanda energética que depende de la función mitocondrial, la cual es esencial en los dos órganos (181). La disfunción mitocondrial, el incremento del estrés oxidativo, la degradación de las organelas dañadas o envejecidas y el control metabólico proteico son elementos fisiopatológicos de la neurodegeneración en la EP y también en algunas miocardiopatías, por lo que la EP y algunas enfermedades del miocardio comparten mecanismos fisiopatológicos comunes (182).

El sistema ubiquitín-proteosoma y los mecanismos de autofagia son dos sistemas bien estructurados y coordinados que se encargan de que las proteínas u organelas dañadas o alteradas se degraden para evitar el daño y la muerte celular. El sistema ubiquitín-proteosoma es muy específico y consiste en una serie de enzimas llamadas ubiquitín-ligasas que señalan a las proteínas añadiéndoles múltiples moléculas de ubiquitina para que sean reconocidas por el proteosoma, que es un centro catalítico que degrada estas proteínas con proteasas. La autofagia es la segunda forma de degradar proteínas y organelas anómalas mediante la formación de vesículas de doble membrana que se fusionan con lisosomas degradando su contenido por las enzimas lisosomales.

En las neuronas dopaminérgicas, el fallo del sistema ubiquitín-proteosoma y lisosomal provoca que las proteínas mal plegadas no puedan ser degradadas y se acumulan en el citoplasma provocando daño celular por toxicidad. Las miocardiopatías hereditarias, tanto hipertrófica como dilatada, se producen por mutaciones de genes de proteínas sarcoméricas del cardiomiocito, y muchas de estas mutaciones producen una disfunción del sistema ubiquitina-proteosoma y del sistema de autofagia (183). Se ha demostrado un descenso de actividad del proteosoma en la miocardiopatía hipertrófica provocada por la mutación del gen MYBPC3, que es la mutación más frecuente de esta miocardiopatía (184). Las mutaciones de la desmina (CryAB) o de la laminina A/C (LMNA) que provocan miocardiopatía dilatada también provocan deterioro de la ubiquitinación y de la degradación proteica en el proteosoma (183). Además, la reactivación de la autofagia para degradar en vesículas las proteínas anómalas ha demostrado aminorar los efectos sobre el miocardio de la mutación de la laminina (185).

Estudios recientes han demostrado que proteínas implicadas en la EP juegan un papel importante en la protección de las células miocárdicas ante la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. En las neuronas dopaminérgicas las proteínas Parkina (gen PARK2), PINK1(gen PARK6) y DJ-1(gen PARK7) previenen la muerte celular manteniendo el control de calidad de proteínas y la función correcta de las mitocondrias protegiendo del estrés oxidativo. En el miocardio parece que estas proteínas tienen una función similar aunque queda por conocer mejor su repercusión clínica. La mutación de los genes que codifican estas proteínas o los implicados en su regulación producen EP hereditaria y también están implicadas en la EP esporádica en el caso de mutaciones de novo (28).

La proteína Parkina se puede encontrar en varios órganos, entre ellos el cerebro y corazón (186). Forma parte del sistema de ubiquitinación, ya que es una ubiquitín-ligasa E3 que transfiere ubiquitina a diferentes sustratos y los marca para que sean reconocidos para

su degradación. Cuando una mitocondria está dañada, Parkina ubiquitina selecciona a estas mitocondrias a través de la proteína PINK1. PINK1 es una kinasa que está dentro de la mitocondria y se activa cuando hay daño mitocondrial fosforilando proteínas mitocondriales como Mitofusina-2. Mitofusina-2 fosforilada es un receptor para Parkina en mitocondrias dañadas, la cual añade ubiquitina a su estructura y así posteriormente activa su degradación, fragmentación y mitofagia (187). Estudios de cardiomiocitos de mosca *Drosophyla* knockout para Parkina y de ratones knockout para mitofusina-2 han puesto de manifiesto alteraciones en la forma y función de las mitocondrias acumulándose mitocondrias disfuncionantes que provocaban daño miocárdico. Además, las mitocondrias dañadas que no eran eliminadas por el déficit de Parkina y/o Mitofusina-2 afectaban a otras mitocondrias de cardiomiocitos al fusionarse de forma anormal con ellas. Todo ello producía en estos animales miocardiopatía dilatada (181,188). Por otro lado, corazones de ratón con deficiencia de Parkina sometidos a un infarto de miocardio de forma artificial mostraron mayor daño por isquemia, mayor tamaño de la cicatriz del infarto, peor remodelado ventricular y mayor mortalidad (189). Por lo tanto, Parkina influye en el mantenimiento de la función mitocondrial en cardiomiocitos y en la protección cardíaca frente al estrés.

La proteína PINK1, que también se ha aislado en miocardio, protege del estrés oxidativo y promueve la apoptosis en caso de daño celular además de favorecer la mitofagia de mitocondrias senescentes y dañadas. En corazones de ratones knockout para PINK1 se demostró un aumento de especies reactivas de oxígeno, y cuando eran sometidos a oclusión coronaria, el tamaño del infarto era mayor. Se ha objetivado disminución de los niveles de esta proteína en corazones en fase final de IC y también parece jugar un papel en el correcto desarrollo del miocardio en el periodo postnatal (190).

Otra proteína cuya mutación provoca EP hereditaria es la proteína DJ-1, que está presente en múltiples tejidos, tiene propiedades antioxidantes, efectos antiapoptóticos y

participa en la cadena respiratoria y en el recambio mitocondrial. Se ha detectado incremento de los niveles de esta proteína en el miocardio de corazones con miocardiopatía dilatada isquémica posiblemente debido a la sobre-expresión de este gen ante el estrés (191). El corazón de ratones knockout para este gen no mostró cambios estructurales ni histológicos, pero cuando este corazón era sometido a un estrés la respuesta del miocardio era peor y más acentuada que en los ratones con DJ-1, presentando mayor susceptibilidad al estrés oxidativo y mayor apoptosis celular. Ante la isquemia provocada, el daño por isquemia y reperfusión era mayor, con mayor necrosis y fibrosis, y cuando se sometía al corazón a una mayor postcarga por constricción aórtica, el miocardio desarrollaba mayor hipertrofia (192).

En conclusión, existe evidencia creciente sobre el papel protector en el corazón que tienen las proteínas implicadas en la genética de la EP aunque se necesitan más estudios para conocer mejor los mecanismos que expliquen la conexión entre esta enfermedad y la enfermedad cardiovascular. Además, el conocimiento de los mecanismos de acción de estas proteínas ofrece nuevas líneas de investigación para el desarrollo de moléculas que modulen las vías de la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo y así ofrecer nuevas alternativas terapéuticas para la isquemia miocárdica o la IC (193).

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con EP tienen mayor prevalencia de IC sin que se conozca actualmente el motivo. Un gran porcentaje de pacientes con EP presentan denervación autonómica cardíaca sin conocer la repercusión sobre la estructura y la función cardíaca. Además, estudios pre-clínicos han demostrado la existencia de mecanismos fisiopatológicos moleculares comunes entre la EP y la disfunción miocárdica. Sin embargo, existe muy escasa evidencia científica sobre la función y estructura cardíaca valorada mediante ecocardiografía en pacientes con EP que además las comparen con personas sin esta enfermedad.

Por este motivo desarrollamos este estudio con la hipótesis de que los pacientes con EP presentan diferencias en los parámetros ecocardiográficos de volumen, masa y función ventricular respecto a individuos sanos. Estas diferencias podrían justificar la mayor prevalencia de IC en estos pacientes. Además, el ECG podría discriminar al grupo de enfermos con alteraciones ecocardiográficas más importantes y con peor evolución.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio son:

Objetivo principal:

- Evaluar y caracterizar los parámetros ecocardiográficos en pacientes con EP, con especial interés en aquellos relativos a dimensiones, masa y función del ventrículo izquierdo y compararlos con un grupo control de sujetos sanos.

Objetivos secundarios:

- Evaluar las alteraciones del ECG en enfermos de Parkinson y compararlos con un grupo control.
- Definir si en estos pacientes los fármacos anti-parkinsonianos pueden alterar los parámetros ecocardiográficos.

MATERIALES Y MÉTODOS

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Selección de pacientes

Se reclutaron pacientes de la consulta de Parkinson y trastornos del movimiento del Servicio de Neurología del Hospital General Universitario de Ciudad Real desde Diciembre de 2014 hasta Diciembre de 2015. Como grupo control se reclutó a los acompañantes de los pacientes, preferentemente a sus hermanos, o en su defecto, a su cónyuge. Los controles debían ser mayores de edad, no tener criterios de exclusión, no presentar EP y firmar el consentimiento informado.

4.1.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de EP realizado en base a los Criterios Diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB)(194,195).
- Haber firmado el consentimiento informado y ser mayor de edad.

4.1.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes que presentaban otro tipo de parkinsonismos.
- Tener cardiopatía isquémica.
- Pacientes portadores de prótesis valvulares.
- Pacientes con enfermedad valvular significativa (enfermedad valvular moderada o severa conocida o diagnosticada en el momento del estudio)
- Tener diagnóstico de miocardiopatía de cualquier etiología conocida en el momento de la inclusión.

Se incluyeron en el análisis a 50 pacientes con EP y 50 pacientes del grupo control que cumplían los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión. Seis pacientes del grupo de EP y 5 del grupo control presentaban criterios de exclusión cuando se realizó la entrevista clínica o la ecocardiografía por lo que no fueron analizados.

4.2. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional de diseño transversal, analítico, en el que se estudió a una cohorte de pacientes con EP y se comparó con un grupo control. El análisis de las medidas del electrocardiograma y del ecocardiograma fue ciego. Es decir, no se conocía el grupo al que pertenecía el paciente cuando se realizaron las medidas en dichas pruebas.

El protocolo realizado para el estudio de los pacientes fue el siguiente: inicialmente, los pacientes eran valorados por un neurólogo quien realizaba las escalas pertinentes y recogía datos demográficos, clínicos, así como los antecedentes personales y medicación. También se realizaba la toma de presión arterial y se medía y pesaba a los pacientes. Posteriormente los pacientes del grupo experimental y los del grupo control, de forma ciega, pasaban a otra sala donde se les realizaba electrocardiograma y ecocardiograma llevado a cabo por cardiólogos.

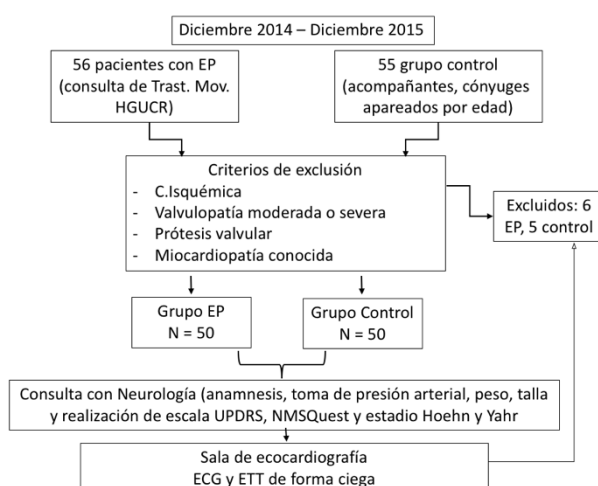


Figura 4. Esquema del reclutamiento y diseño del estudio. *ECG* (electrocardiograma); *ETT* (ecocardiograma torácico); *NMSQuest* (cuestionario de síntomas no motores de la EP); *UPDRS* (Escala Unificada para la enfermedad de Parkinson).

4.3. Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado en tres fases. El programa utilizado para realizar los cálculos estadísticos fue el software IBM SPSS Statistics 21 para Macintosh.

4.3.1. Análisis descriptivo:

Las variables cuantitativas se han resumido mediante estadísticos de *tendencia central* (la media para las variables con distribución normal y la mediana para el resto de variables) y estadísticos de *dispersión* (la desviación típica acompañando a la media para las variables con distribución normal y la amplitud intercuartil acompañando a la mediana para el resto de variables). La normalidad de las distribuciones se ha contrastado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

4.3.2. Análisis bivariante:

Para realizar el contraste de hipótesis se emplearon pruebas paramétricas si existía una distribución normal y con $n > 30$. Para comparar los grupos de EP y control en el conjunto de variables analizadas (parámetros clínicos, de laboratorio, electrocardiográficos y ecocardiográficos) se ha utilizado la prueba t de Student para muestras independientes cuando la comparación se realizaba en una variable cuantitativa. Como test no paramétrico en esta situación se ha empleado el test de U de Mann-Whitney. Para la comparación de variables categóricas se ha utilizado la prueba ji-cuadrado y si el número de efectivos era inferior a 5, empleamos la prueba exacta de Fisher.

Para comparar los diferentes grados de clase funcional (NYHA) con los diferentes parámetros ecocardiográficos y en los diferentes estadios Hoehn y Yahr de los pacientes con EP se ha utilizado el estadístico F del ANOVA de un factor completamente aleatorizado

(variables cuantitativas) y la prueba ji-cuadrado (variables categóricas). Para el análisis post hoc en la comparación múltiple de medias se utilizó el método de Tukey.

4.3.3. Análisis multivariante:

La relación entre múltiples variables se ha estudiado aplicando modelos de regresión. Se ha realizado un modelo de regresión lineal múltiple con las variables dependientes cuantitativas ecocardiográficas en el total de la muestra y un modelo de logística con la variable dependiente dicotómica tener presiones elevadas de llenado de ventrículo izquierdo en el grupo de EP y en la muestra total. Se analizaron las variables independientes que mostraban relación significativa en el análisis bivariante y aquellas que clásicamente se han relacionado con la disfunción diastólica: hipertensión arterial, diabetes mellitus, índice de masa corporal, sexo, edad, estar en tratamiento con inhibidores del eje renina-angiotensina o betabloqueantes, tener EP y el estadio Hoehn y Yahr (en el modelo de pacientes con EP).

Para todos los contrastes se ha seleccionado un riesgo alfa del 5% (significación estadística si $p < 0,05$).

4.4. Parámetros analizados

4.4.1. Parámetros clínicos:

- Sexo
- Fecha de nacimiento
- Fecha de la cita del estudio
- Edad
- Años de evolución de la EP
- Diagnóstico previo de miocardiopatía
- Talla

- Peso
- Área de superficie corporal (ASC) obtenida con la fórmula de Dubois y Dubois (196)
- Índice de masa corporal (IMC)
- Presión arterial sistólica no invasiva (PAS)
- Presión arterial diastólica no invasiva (PAD)
- Diabetes
- Hipertensión arterial
- Hiperlipidemia
- Tabaquismo actual o previo
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño
- Enfermedad renal crónica
- Fibrilación o flutter auricular.
- Clase funcional según la disnea que presentara el paciente de acuerdo a la clasificación de la “New York Heart Association” (CF NYHA) para pacientes con IC. Según esta clasificación funcional se establecen cuatro clases (197):
 - Clase funcional 1: No se experimenta limitación física al movimiento y no aparecen síntomas con la actividad física rutinaria.
 - Clase funcional 2: Ligera limitación al ejercicio, aparecen los síntomas con la actividad física diaria ordinaria (por ejemplo subir escaleras) produciendo fatiga o disnea. Desaparecen con el reposo o la actividad física mínima.
 - Clase funcional 3: Marcada limitación al ejercicio. Aparecen los síntomas con las actividades físicas menores (como el caminar) desapareciendo con el reposo.
 - Clase funcional 4: Incapacidad para realizar cualquier actividad física apareciendo los síntomas en reposo.

- Uso de fármacos: uso de fármacos inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de receptor de angiotensina-2 (ARA2), beta-bloqueantes, calcioantagonistas no dihidropiridínicos (diltiazem o verapamilo), diuréticos, acenocumarol y estatinas.
- Uso de fármacos antiparkinsonianos: uso de levodopa, bromocriptina, cabergolina, pergolide, lisuride, pramipexol, apomorfina, ropinirol, rotigotina, entacapone, rasagilina, trihexifenidilo, biperideno, prociclidina, selegilina y amantadina.

4.4.2. Parámetros para la evaluación de EP:

A los pacientes con EP se les evaluó en diferentes aspectos de su enfermedad mediante entrevista clínica con las siguientes herramientas:

- Estadio de Hoehn y Yahr: la clasificación de Hoehn y Yahr valora la severidad y progresión en la EP y clasifica a los pacientes en cinco estadios (57):
 - Estadio 0: No hay signos de enfermedad.
 - Estadio 1: Enfermedad unilateral exclusivamente.
 - Estadio 2: Enfermedad bilateral sin afectación del equilibrio.
 - Estadio 3: Enfermedad bilateral leve a moderada con cierta inestabilidad postural. El paciente es físicamente independiente.
 - Estadio 4: Incapacidad grave aunque todavía es capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda.
 - Estadio 5: Permanece en silla de ruedas o en cama si no tiene ayuda.
- Puntuación de la Escala Unificada para la enfermedad de Parkinson (UPDRS) que valora la severidad de la EP y el grado de incapacidad (Anexo 1). La máxima puntuación en dicha escala es 159 (198). Consta de varias secciones:
 - Sección I: estado mental, conducta y humor

- Sección II: actividades de la vida diaria
 - Sección III: función motora
 - Sección IV: complicaciones del tratamiento.
- Cuestionario “PD NMSQuest” para valoración de síntomas no motores de la EP (Anexo 2). Este cuestionario ha sido validado en diferentes países e interroga la frecuencia de trastornos no motores de la enfermedad contestando a treinta ítems sobre los diferentes síntomas no motores de la EP (199).

4.4.3. Parámetros de laboratorio:

Se obtuvieron los parámetros analíticos más recientes que se hubiera realizado el paciente. Se recogieron los siguientes parámetros:

- Creatinina plasmática (mg/dl)
- Hemoglobina (gr/dl)
- Glucemia plasmática (mg/dl)
- Colesterol total en plasma (mg/dl)
- Colesterol-LDL (mg/dl).
- Tasa de filtrado glomerular según la fórmula de Cockcroft-Gault: $[(140 - \text{edad}) \times \text{Peso}] / (\text{Creatinina plasmática} \times 72)$, multiplicando por 0,85 en caso de mujeres.

4.4.4. Parámetros electrocardiográficos

Se realizó electrocardiograma con doce derivaciones a todos los pacientes con el sistema de electrocardiografía multicanal Philips® Pagewriter Trim II y se recogieron las siguientes variables:

- Ritmo: presencia de ritmo sinusal, fibrilación auricular, flutter auricular u otro ritmo no sinusal.

- Frecuencia e intervalos: frecuencia cardiaca (latidos / minuto), intervalo PR (ms), anchura de QRS (ms), presencia o no de QRS ancho (si era mayor de 120 ms), intervalo QT corregido (QTc) según la frecuencia cardiaca utilizando la fórmula de Bazett: $\text{intervalo QT (ms)} / \sqrt{\text{RR (ms)}}$ y presencia de intervalo QTc largo (mayor a 450 ms en hombres o mayor a 460 ms en mujeres).
- Signos de hipertrofia: si presentaba criterios de hipertrofia ventricular izquierda valorados por el índice de Sokolow-Lyon-Rappaport (voltaje mayor o igual a 3 mV en mujeres o 3,5 mV en hombres sumando los mm de onda S en V1 o V2 y los mm de onda R en V5 o V6) (200) y el índice de Cornell (voltaje mayor o igual a 2 mV en mujeres o 2,8 mV en hombres sumando los mm de onda R en aVL y los mm de onda S en V3) (201), o presencia de hipertrofia ventricular derecha si presentaba onda R mayor a la onda S en V1. También se valoró se había datos de sobrecarga en la repolarización valorando descenso asimétrico del segmento ST y/o presencia de onda T negativa asimétrica en derivaciones laterales o V5-V6.
- Trastornos del sistema de conducción: presencia de trastornos de conducción aurículo-ventricular o interventricular, presencia de bloqueo de rama derecha (BRD), bloqueo de rama izquierda (BRI), hemibloqueo anterior izquierdo (HAI) o hemibloqueo posterior izquierdo (HPI).

4.4.5. Parámetros ecocardiográficos

Se realizó ecocardiograma transtorácico a todos los pacientes empleando dos ecocardiógrafos Philips® HD 11 en el Laboratorio de Imagen Cardiaca del Hospital General Universitario de Ciudad Real. La sistemática empleada en el estudio realizado siguió los estándares publicados según la Sociedad Española de Cardiología para ecocardiografía bidimensional (202). Las variables que se midieron fueron las relacionadas con:

Cuantificación de cavidades cardiacas: realizadas según las recomendaciones actuales de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (203):

- Mediciones de ventrículo izquierdo (VI):
 - Diámetro telediastólico (DDVI) y telesistólico (DSVI) en modo M o en su defecto, en modo 2D en la ventana acústica paraesternal eje largo, ajustado a la altura del individuo.
 - Volumen telediastólico (VDVI) y telesistólico (VSVI) en la ventana de cuatro y dos cámaras, mediante método de Simpson modificado biplano (se divide el ventrículo izquierdo en veinte discos, se calcula el volumen de cada uno de ellos y se suman para obtener el volumen del VI). Se ajustaron ambos volúmenes al ASC.
 - Función sistólica global del VI: para su valoración se emplearon las siguientes herramientas:
 - Fracción de Acortamiento, obtenida midiendo en modo M o en 2D, cuya fórmula es $(DDVI - DSVI) / DDVI \times 100$
 - Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo (FEVI), que es el porcentaje resultante de la fórmula $(VDVI - VSVI) / VDVI \times 100$ mediante los métodos:
 - Teicholz, el cual obtiene los valores de VDVI y VSVI a partir de los diámetros con la fórmula:
$$\text{Volumen} = [7 / (2,4 + \text{Diámetro})] \times \text{Diámetro}^3$$
 - Simpson modificado biplanar, obteniendo los volúmenes con el método previamente explicado.

- Masa ventricular izquierda: El método más preciso y estandarizado para la valoración de la presencia de hipertrofia de las paredes ventriculares es el cálculo de la masa del VI. Para obtenerla se realizaron medidas del grosor del septum interventricular (TIV) y de la pared posterior del VI (PP) además de los diámetros ventriculares en modo M o en 2D al final de la diástole en la ventana paraesternal eje largo según las recomendaciones actuales. Luego se aplicó la fórmula:

$$\text{Masa VI} = 0,8 \times 1,04 \times [(TIV+DDVI+PP)^3 - DDVI^3] + 0,6 \text{ g}$$

Posteriormente se indexó la masa de VI por ASC y se obtuvo el índice de masa ventricular izquierda (IMV).

- Grosor Parietal Relativo (GPR): para la categorización del aumento de la masa ventricular y para valorar la presencia de remodelado ventricular, ya sea excéntrico ($GPR \leq 0,45$) o concéntrico ($GPR > 0,45$), se calculó el GPR, derivado de la fórmula:

$$GPR = (TIV + PP) / DDVI$$

- Mediciones de ventrículo derecho (VD):
 - Cuantificación de las dimensiones del VD: a pesar de las limitaciones para la cuantificación de las dimensiones del VD, se realizaron dos medidas del VD. Se midió el diámetro proximal del tracto de salida del VD en la ventana acústica paraesternal eje largo (TSVD basal) y el diámetro basal del VD en la vista cuatro cámaras.
 - Función sistólica del VD: para valorar la función sistólica del VD se empleó el método “TAPSE” que valora la excursión sistólica del plano del anillo de la válvula tricuspídea obtenida con modo M alineando el anillo lateral de la válvula tricúspide en la vista apical de cuatro cámaras.

- Mediciones de aurícula izquierda (AI):
 - Diámetro antero-posterior de AI obtenido al final de la sístole en la ventana paraesternal eje largo bien en modo M o bien en 2D.
 - Volumen de AI: la cuantificación volumétrica de la AI es la medida actualmente más recomendada por las sociedades internacionales. Aunque existen diferentes métodos, obtuvimos el Volumen de AI utilizando el algoritmo de sumatoria de discos, similar al utilizado para el volumen del VI, delimitando el borde del endocardio en la ventana apical cuatro y dos cámaras y realizando el promedio de ambas medidas. Posteriormente se indexó con el ASC.

Valoración de la función diastólica: Evaluación de la función diastólica de VI según las recomendaciones vigentes de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Ecocardiografía (204). Además de la cuantificación de la hipertrofia ventricular, y del tamaño de la aurícula izquierda, fundamentales para la valoración de la función diastólica, se recogieron mediciones de los siguientes parámetros:

- Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP): para su cálculo se midió la velocidad pico con Doppler continuo del jet de regurgitación tricuspídea (en pacientes que la tuvieran en la prueba) y se sumó la presión en aurícula derecha estimada por el diámetro de la vena cava inferior (VCI) y su colapso con la inspiración (suma de 3 mmHg si el diámetro de VCI medía igual o menos de 21 mm con colapso inspiratorio superior al 50%; suma de 10 mmHg si la VCI medía menos de 21 mm pero su colapso inspiratorio era menor al 50% o si la VCI era mayor a 21 mm pero el colapso era mayor al 50%; suma de 15 mmHg si el diámetro de la VCI era superior a 21 mm y el colapso era menor al 50%).

- Flujo de llenado mitral obtenido con Doppler pulsado con el volumen de muestreo de 1 a 3 mm colocado entre las puntas de las valvas de la válvula mitral durante la diástole en la vista apical de cuatro cámaras. De este flujo se obtuvieron las siguientes medidas:
 - Velocidad pico de llenado temprano o pasivo (onda E) y el tardío o activo (onda A).
 - Relación E/A: cociente entre la velocidad pico de la onda E y la velocidad pico de la onda A.
 - Tiempo de deceleración (TD) del flujo de llenado temprano: tiempo desde el pico hasta el valle de la onda E.
 - Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) midiendo en la ventana cinco cámaras desde el final de la onda A diastólica hasta el inicio del flujo eyectivo en el tracto de salida de VI (Figura 7).
 - Patrón de llenado (Figura 5): Se clasificó a los pacientes según el tipo de llenado que presentaban en patrón normal, patrón de relajación prolongada, patrón pseudonormal y patrón restrictivo (estos dos últimos se asocian a cardiopatía). Cuando se objetivó un patrón normal se realizó maniobra de Valsalva para constatar si era un patrón normal o pseudonormal en el caso de que el patrón cambiara a un patrón de relajación prolongada.

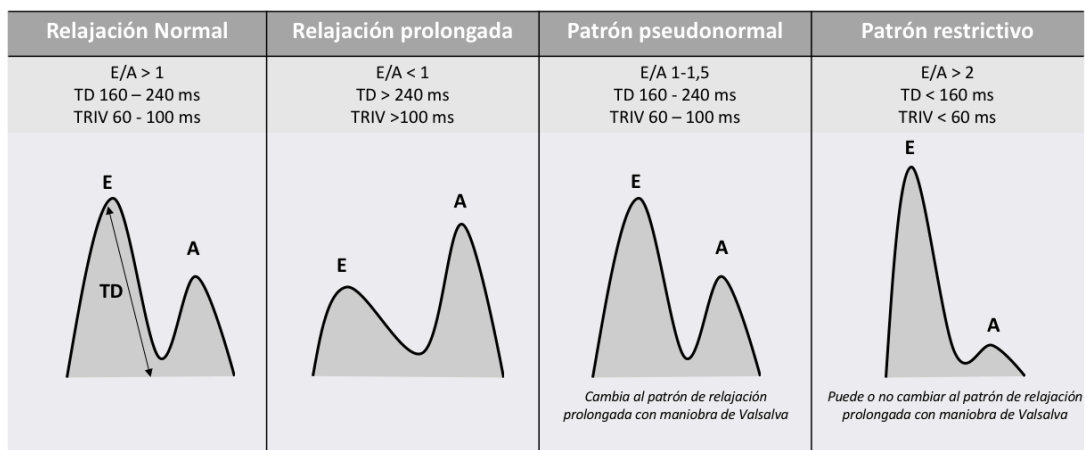


Figura 5. Patrones diastólicos según la morfología, cociente E/A, TD y TRIV.

- Velocidad anular mitral diastólica: Mediante Doppler tisular pulsado y en la vista apical cuatro cámaras se obtuvo la velocidad temprana (denominada e') del desplazamiento diastólico del anillo mitral en su porción septal y lateral y se hizo el promedio de ambos. Se obtuvo el cociente E/e' ya que juega un papel muy importante para la estimación de presiones de llenado o presión diastólica del VI en pacientes con función sistólica conservada.
- Grado de disfunción diastólica: se clasificó a los pacientes en función diastólica normal, disfunción diastólica grado 1, grado 2 y grado 3 según el algoritmo propuesto en las guías para valoración de función diastólica valorando el volumen de AI, el valor de e' septal y lateral, el cociente E/e' promedio entre otros (204) (Figura 6).
- Estimación de presión de llenado elevadas según los algoritmos propuestos en las guías anteriormente citadas teniendo en cuenta los parámetros previamente descritos y la función sistólica del VI que presentara en la ecocardiografía – FEVI disminuida si estaba por debajo del 55% - (204) (Figura 6).

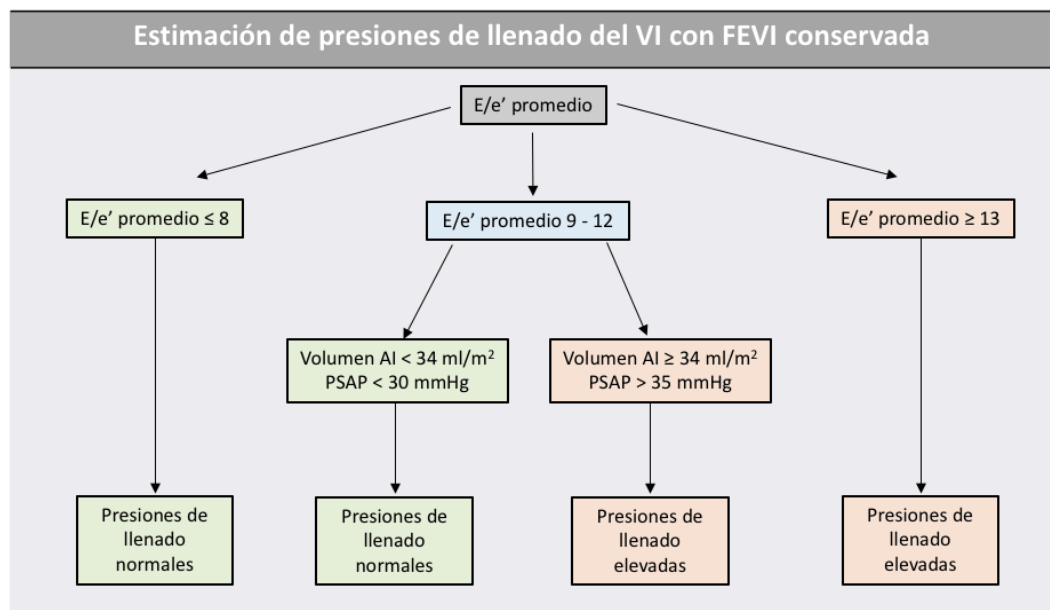
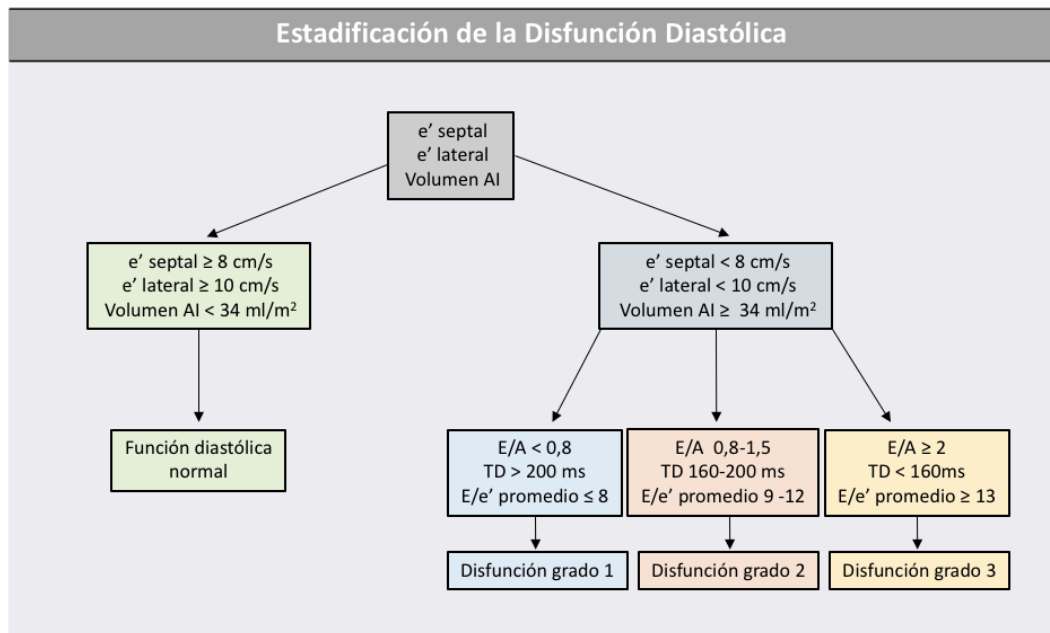


Figura 6. Algoritmos empleados para la clasificación según el grado de disfunción diastólica y para valorar qué pacientes tenían presiones de llenado de VI elevadas (algoritmo modificado tomado de Nagueh et al. 2009).

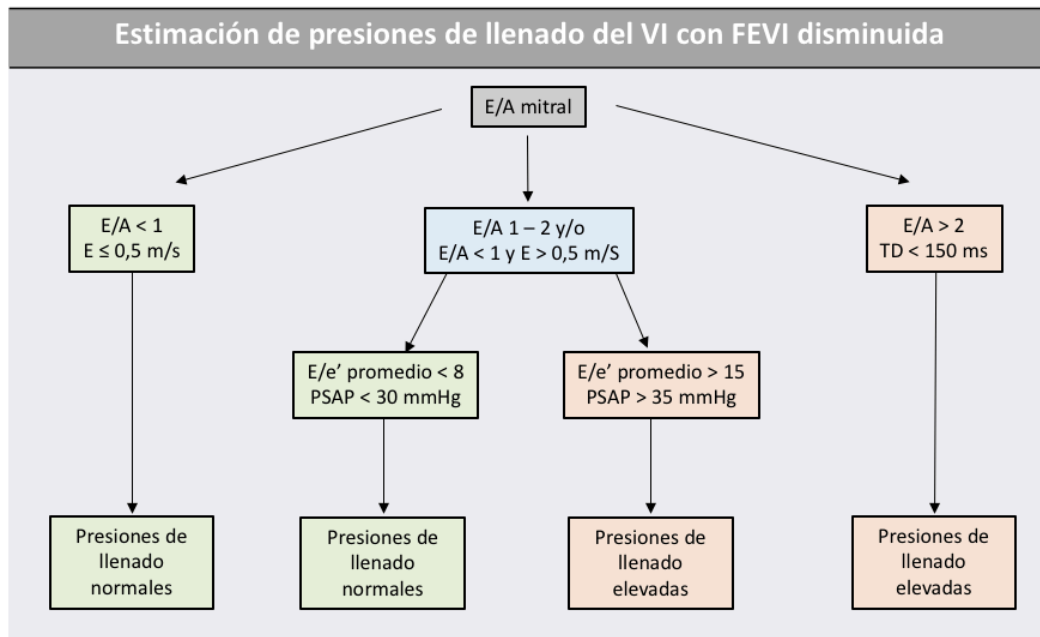


Figura 6. (Continuación).

- Índice de función miocárdica global o índice de Tei (Figura 7): valora de forma conjunta la función diastólica y sistólica(205,206). Para su cálculo empleamos Doppler pulsado midiendo el intervalo de tiempo entre el fin del flujo transmitral y el comienzo del flujo del ciclo siguiente (a) desde la vista apical de cuatro cámaras. Posteriormente medimos el tiempo de eyección (TE o “b”) en el tracto de salida de VI en la vista cinco cámaras apical. De la diferencia de ambos intervalos de tiempo se obtiene la duración de la contracción isovolumétrica (TCIV) y el TRIV. Se obtiene el índice con la fórmula (valor normal es 0,39):

$$\text{Índice de Tei} = (\text{TCIV} + \text{TRIV}) / \text{TE} = (a - b) / b$$

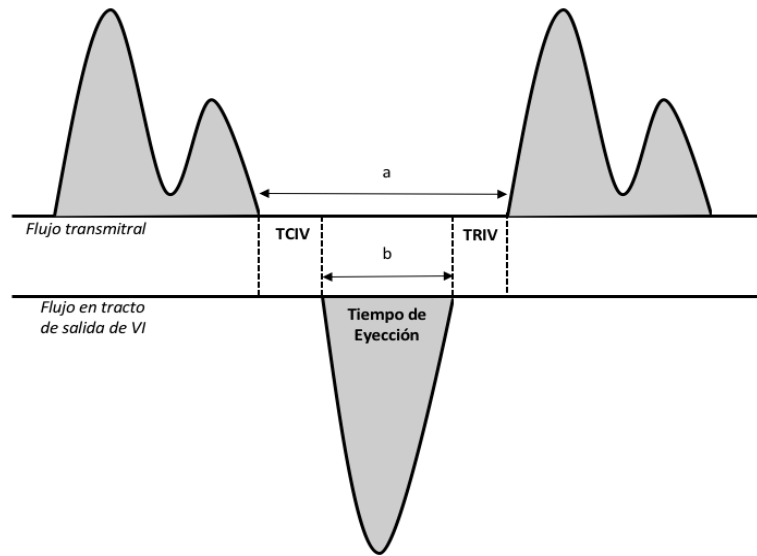


Figura 7. Ilustración de medidas empleadas para el cálculo del índice de Tei

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Características clínicas de los pacientes.

El grupo experimental y el grupo control presentaron características demográficas similares. La edad media fue de $69,9 \pm 9,8$ años en EP y $66,9 \pm 10,2$ años en el grupo control con mayor porcentaje de varones en ambos grupos, sin diferencias significativas (Tabla 1). Como se expone en la Tabla 2, el grupo de EP y el control mostraron frecuencias de factores de riesgo cardiovascular comparables, destacando un 46% y un 50% de pacientes con hipertensión arterial respectivamente. No hubo tampoco diferencias entre los fármacos cardiovasculares empleados en los dos grupos (Tabla 3). La Tabla 4 refleja los parámetros obtenidos de la última analítica sanguínea de los pacientes, donde la concentración media de hemoglobina, la glucemia y la tasa de filtrado glomerular no fueron diferentes en los dos grupos, aunque el perfil lipídico fue discretamente mejor en los pacientes del grupo experimental.

Tabla 1. Características clínicas del grupo experimental y del grupo control.

	Enfermedad de		Sig. Estadística
	Parkinson (N=50)	Grupo Control (N=50)	
Edad (años), M±SD	69,9 ± 9,8	66,9 ± 10,2	$t(98) = -1,47$ (p = 0,14)
Sexo, n(%)			
Hombre	36 (72%)	27 (54%)	$X^2(1) = 3,48$ (p = 0,06)
Mujer	14 (28%)	23 (46%)	
IMC (Kg/m ²), M±SD	27,6 ± 6,1	28,2 ± 4,2	$t(98) = 0,62$ (p = 0,53)
PAS en consulta (mmHg)	136,7 ± 17,4	136,5 ± 16,5	$t(97) = -0,06$ (p = 0,95)
PAD en consulta (mmHg)	78 ± 10,5	76,9 ± 12,4	$t(97) = -0,48$ (p = 0,63)

IMC (índice de masa corporal); PAD (presión arterial diastólica); PAS (presión arterial sistólica).

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular.

	Enfermedad de Parkinson N(%)	Grupo Control N(%)	Sig. Estadística
Diabetes mellitus	9 (18%)	12 (24%)	$X^2(1) = 0,54$ (p = 0,46)
Hipertensión arterial	23 (46%)	25 (50%)	$X^2(1) = 0,16$ (p = 0,69)
Dislipidemia	16 (32%)	17 (34%)	$X^2(1) = 0,04$ (p = 0,83)
Tabaco			
No	34 (65%)	32 (64%)	$X^2(1) = 2,21$ (p = 0,33)
Si	2 (4%)	6 (12%)	
Ex tabaquismo	14 (28%)	12 (24%)	
SAOS	5 (10%)	2 (4%)	$X^2(1) = 1,38$ (p = 0,24)
ERC	3 (6%)	1 (2%)	$X^2(2) = 1,38$ (p = 0,50)
FA o Flutter auricular	3 (6%)	2 (4%)	$X^2(1) = 0,21$ (p = 0,64)

ERC (enfermedad renal crónica); FA (fibrilación auricular); SAOS (Síndrome de apnea obstructiva del sueño).

Tabla 3. Tratamiento farmacológico.

	Enfermedad de Parkinson N(%)	Grupo Control N(%)	Sig. Estadística
IECA o ARA2	17 (34%)	21 (42%)	$X^2(1) = 0,68$ (p = 0,41)
Beta bloqueantes	3 (6%)	5 (10%)	$X^2(1) = 0,54$ (p = 0,46)
Diltiazem o Verapamil	0	1 (2%)	$X^2(1) = 1,01$ (p = 0,31)
Acenocumarol	5 (10%)	2 (4%)	$X^2(1) = 1,38$ (p = 0,24)
Diuréticos	3 (6%)	9 (18%)	$X^2(1) = 3,41$ (p = 0,06)
Estatinas	13 (26%)	13 (26%)	$X^2(1) = 0$ (p = 1)

ARA2 (antagonista de receptores de angiotensina 2); IECA (inhibidores de la enzima convertora de angiotensina).

Tabla 4. Parámetros analíticos.

	Enfermedad de Parkinson (M±SD)	Grupo Control (M±SD)	Sig. Estadística
Hemoglobina (g/dl)	14,4 ± 1,6	14,4 ± 1,5	$t(88) = -0,03$ (p =0,97)
Tasa de Filtrado Glomerular (mg/dl/1,73 m ²)	82,6 ± 30,3	91,7 ± 21,9	$t(88) = -2,94$ (p =0,12)
Colesterol total (mg/dl)	186 ± 32,9	205,6 ± 32	$t(80) = 2,73$ (p =0,008)*
Colesterol LDL (mg/dl)	110,3 ± 28,3	126,2 ± 28,6	$t(80) = -2,78$ (p=0,01)*
Glucemia (mg/dl)	106,6 ± 22,9	103,9 ± 33,9	$t(88) = -0,43$ (p =0,66)

La clase funcional NYHA valorada en la anamnesis inicial fue peor en los pacientes con EP que en los del grupo control de forma significativa (p=0,002): solo un 46,8% de los pacientes con EP no referían disnea (frente al 74,5% de los del grupo control) mientras que un 53,1% presentaron clase funcional II-III (frente al 24,5% del grupo control). Ningún paciente presentaba disnea de reposo (NYHA IV) en el momento de la valoración (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de pacientes según su clase funcional NYHA (New York Heart Association).

	Enfermedad de Parkinson N(%)	Grupo Control N(%)	Sig. Estadística
Clase funcional NYHA I	22 (46,8%)	35 (74,5%)	$X^2(2) = 12,53$ (p = 0,002)*
Clase funcional NYHA II	16 (34%)	12 (24,5%)	
Clase funcional NYHA III	9 (19,1%)	0	

5.2. Caracterización de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

La muestra de pacientes incluidos en el estudio con EP se caracterizó en base a la evolución y severidad de la enfermedad. Tal como se refleja en la Tabla 6, el 68% de los pacientes con EP tenían un estadio II-III de Hoehn y Yahr. Un 18% de pacientes se clasificaron como estadio I y otro 6% como estadio V de la enfermedad.

Tabla 6. Distribución de los pacientes según estadio Hoehn y Yahr y edad.

	Edad	Enfermos de Parkinson N(%)
Estadio I	66,6 ± 11,8	9 (18%)
Estadio II	68,6 ± 8,9	17 (34%)
Estadio III	71,3 ± 10,5	17 (34%)
Estadio IV	71,5 ± 7,5	4 (8%)
Estadio V	76,7 ± 7,1	3 (6%)

En la Figura 8 se observa la distribución de pacientes con EP según los años de evolución de enfermedad. La media de los años desde el diagnóstico de enfermedad fue 7,6 años con un rango desde 1 hasta 25 años y la mediana fue de 6 años.

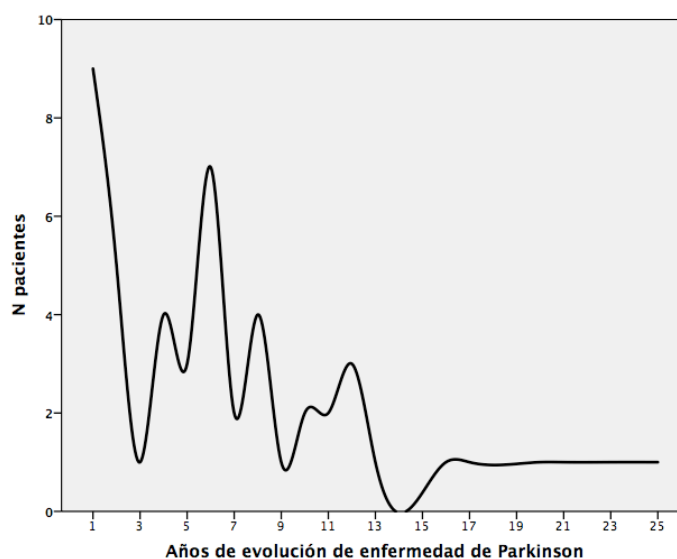


Figura 8. Distribución de años de evolución de la enfermedad de Parkinson

La puntuación media de la escala UPDRS de los pacientes con EP fue $51,2 \pm 26,1$ puntos, y la mediana fue 46,5 puntos. La mayoría de los pacientes presentaban puntuaciones medias en esta escala (Figura 9).

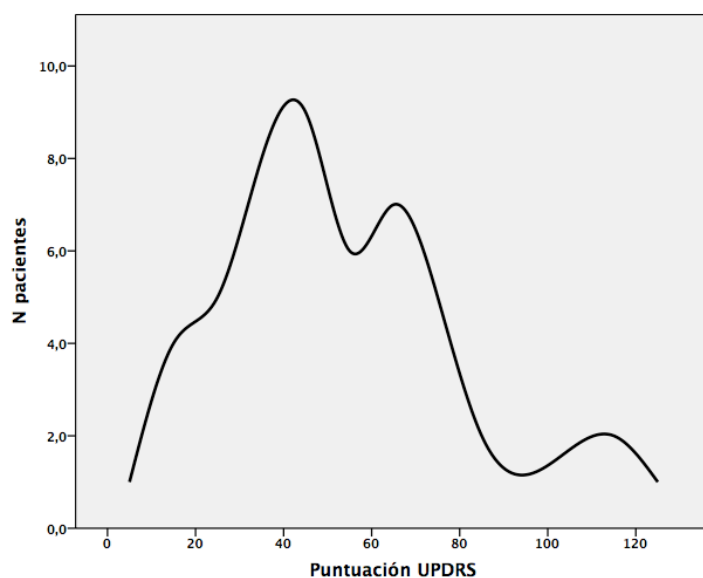


Figura 9. Distribución de la puntuación en la escala UPDRS.

El tratamiento antiparkinsoniano más empleado por los pacientes fue levodopa (88%). Con respecto al resto de fármacos, el 50% de los pacientes estaba en tratamiento con rasagilina, el 22% con rotigotina, el 20% con pramipexol y el 10% con ropirinol. Del grupo de agonistas dopaminérgicos ergotamínicos, solo un paciente estaba en tratamiento con cabergolina (Tabla 7).

Tabla 7. Frecuencia de uso de fármacos antiparkinsonianos.

	Enfermos de Parkinson N(%)		Enfermos de Parkinson N(%)
Levodopa	44 (88%)	Apomorfina	0
Rasagilina	25 (50%)	Biperideno	0
Entacapone	15 (30%)	Prociclidina	0
Rotigotina	11 (22%)	Selegilina	0
Pramipexol	10 (20%)	Pergolide	0
Ropinirol	5 (10%)	Bromocriptina	0
Amantadina	4 (8%)	Lisuride	0
Cabergolina	1 (2%)		
Trihexifenidilo	1 (2%)		

El cuestionario de síntomas no motores PD NMSQuest pudo ser recogido en 44 pacientes. La puntuación media fue $11,9 \pm 5,6$, y el rango osciló desde 0 a 23 puntos. El 36,4% mostraron síntomas de hipotensión ortostática, el 77,3% presentaron síntomas relacionados con incontinencia urinaria o fecal, el 65,9 % relacionados con estreñimiento, el 38,6 % tenían disfagia y el 18,6% referían sudoración excesiva.

Además de las puntuaciones totales de los pacientes, se recogieron las puntuaciones específicas por grupos de síntomas: sensoriales (ítems 2,10,29), disautonómicos (1,3-9,11,19-21,27,28), neuropsiquiátricos (12-18,30) y relacionados con el sueño (22-26). En la Tabla 8 y Figura 10 se observan las frecuencias de pacientes según la severidad de síntomas no motores, clasificados según tuvieran de 0 a 10 puntos, de 11 a 20 puntos y de 21 a 30 puntos (de menor a mayor severidad).

Tabla 8. Resumen de las puntuaciones obtenidas del cuestionario PD NMSQuest.

Enfermos de Parkinson (N=44)	
Puntuación total (M±SD)	11,9 ± 5,6
0-10 puntos (N%)	21 (47,7%)
11-20 puntos (N%)	19 (43,2%)
> 20 puntos (N%)	4 (9,1%)
Puntuación específica	
por grupos de síntomas (M±SD)	
Disautonomía (0-14 puntos)	5,7 ± 2,6
Trastornos del sueño (0-5 puntos)	2,4 ± 1,4
Sensoriales (0-3 puntos)	0,8 ± 0,7
Neuropsiquiátricos (0-8 puntos)	3,1 ± 2,3

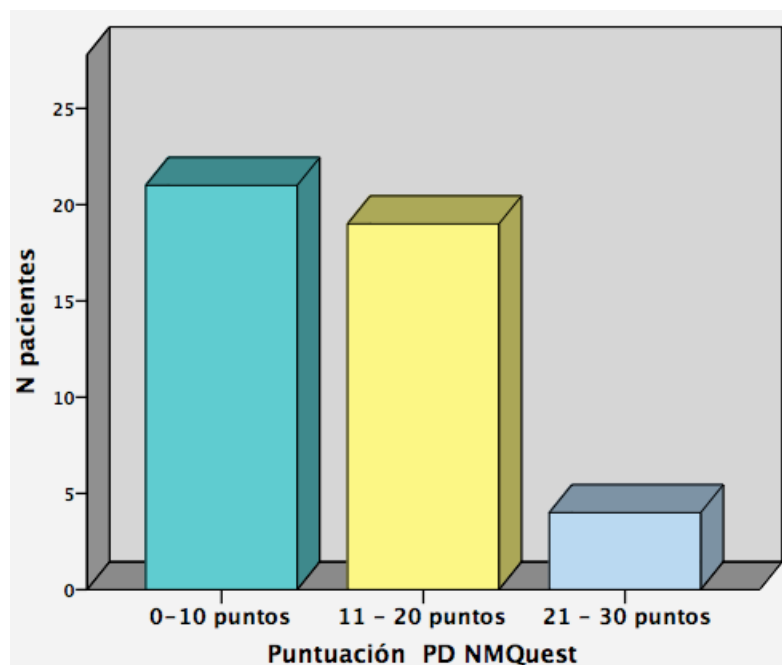


Figura 10. Distribución de la puntuación en el cuestionario PD NMSQuest.

5.3. Hallazgos electrocardiográficos en el grupo experimental y el grupo control.

La Tabla 9 ofrece un resumen de los parámetros electrocardiográficos evaluados en el grupo con EP y en el grupo control. Entre estos no se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes en ritmo sinusal ni en porcentaje de pacientes con trastornos de la conducción. El porcentaje de pacientes que mostró intervalo QTc prolongado fue mayor en el grupo con EP que en los pacientes del grupo control de forma significativa (31% frente a 12% respectivamente, $p=0,024$) (Figura 11). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el valor medio del intervalo QTc entre ambos grupos, como se muestra en la Figura 12. En el grupo de pacientes con EP no encontramos correlación entre la duración del QTc con la puntuación de los síntomas no motores o puntuación de síntomas de disautonomía, ni con estadios Hoehn y Yahr, con la puntuación UPRDS ni con los años de enfermedad.

La media de la suma de los voltajes medidos según los criterios de Sokolow-Lyon (suma del voltaje de la onda R en derivación V5 más el de la onda S en derivación V1) y Cornell (suma del voltaje de la onda R en derivación aVL más el de la onda S en derivación V3) fue mayor en el grupo de pacientes con EP de forma significativa (Figura 13). Sin embargo, a pesar de que el porcentaje de pacientes que presentaban criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda era mayor en el grupo de EP, esta diferencia no alcanzó la significación estadística.

Tabla 9. Parámetros electrocardiográficos.

	Enfermedad de Parkinson	Grupo Control	Sig. Estadística
Frecuencia cardíaca (lpm)	73,9 ± 11,6	73,5 ± 12,2	$t(97) = -0,16$ (p = 0,87)
Intervalo PR (ms)	169,1 ± 25,6	164,9 ± 24,9	$t(95) = -0,81$ (p = 0,42)
Duración QRS (ms)	94,3 ± 23,4	89,6 ± 15,6	$t(97) = -1,19$ (p = 0,23)
QRS ancho (≥ 120 ms) (N%)	4 (8,2%)	2 (4%)	$X^2(1) = 0,75$ (p = 0,38)
Intervalo QTc (ms)	432,8 ± 25,4	429,8 ± 31,1	$t(97) = -0,53$ (p = 0,59)
Intervalo QTc largo (N%)			
Hombres > 450 ms	15 (31%)	6 (12%)	$X^2(1) = 5,13$ (p = 0,02)*
Mujeres > 460 ms			
Bloqueo de rama derecha (N%)	5 (10,2%)	2 (4%)	$X^2(1) = 1,45$ (p = 0,23)
Bloqueo de rama izquierda (N%)	0	1 (2%)	$X^2(1) = 0,99$ (p = 0,32)
Hemibloqueo anterior izquierdo (N%)	9 (18,4%)	5 (10%)	$X^2(1) = 1,43$ (p = 0,23)
Signos de sobrecarga en la repolarización (N%)	1 (2%)	4 (8%)	$X^2(1) = 1,83$ (p = 0,17)
HVI por Sokolow-Lyon (N%)	2 (4,1%)	1 (2%)	$X^2(1) = 0,34$ (p = 0,55)
HVI por Cornell (N%)	4 (8,2%)	3 (6%)	$X^2(1) = 0,18$ (p = 0,67)
Voltaje por Sokolow-Lyon (mV)	21,4 ± 6,5	18,2 ± 5,6	$t(89) = -2,51$ (p=0,01)*
Voltaje por Cornell (mV)	15,2 ± 4,8	12,4 ± 4,4	$t(89) = -2,87$ (p=0,005)*

Variables cuantitativas ofrecidas en $M \pm DS$ y cualitativas en %. HVI(hipertrofia de ventrículo izquierdo); lpm (latidos por minuto; ms: milisegundos); mV (milivoltios).

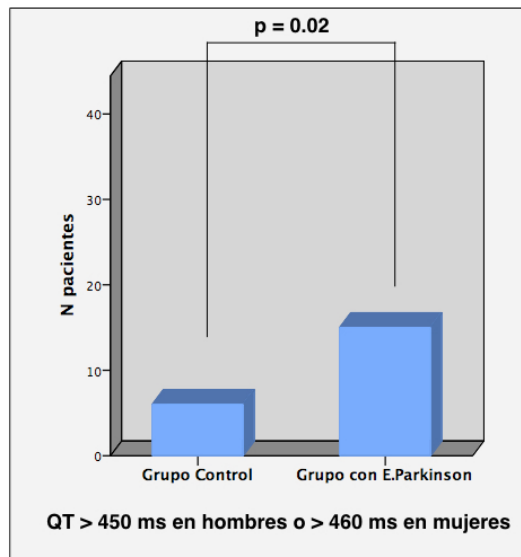


Figura 11. Distribución de los pacientes de ambos grupos según la duración de intervalo QT corregido clasificándolos como QTc largo si eran hombres y tenían duración mayor a 450 ms o mujeres con duración mayor a 460 ms.

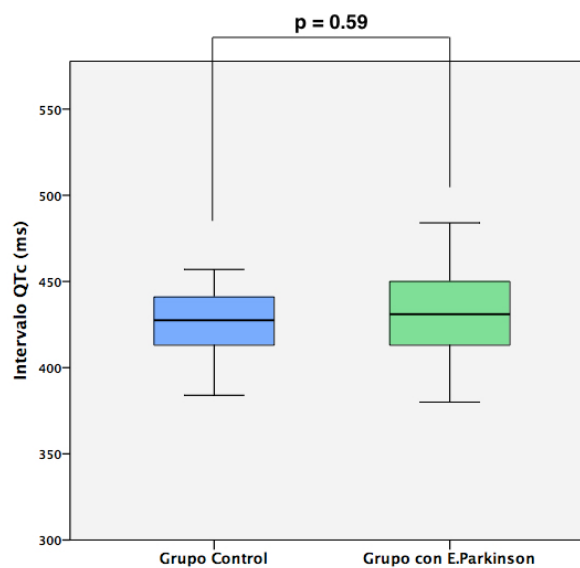


Figura 12. Diagrama de “cajas y bigotes” de la distribución de los valores del intervalo QT corregido. La mediana se representa por la línea gruesa central, la longitud de la caja es la distancia entre el primer y el tercer cuartil, y la distancia entre los “bigotes” representan la mayor y la menor de las observaciones que están a menos de un cuartil de la caja.

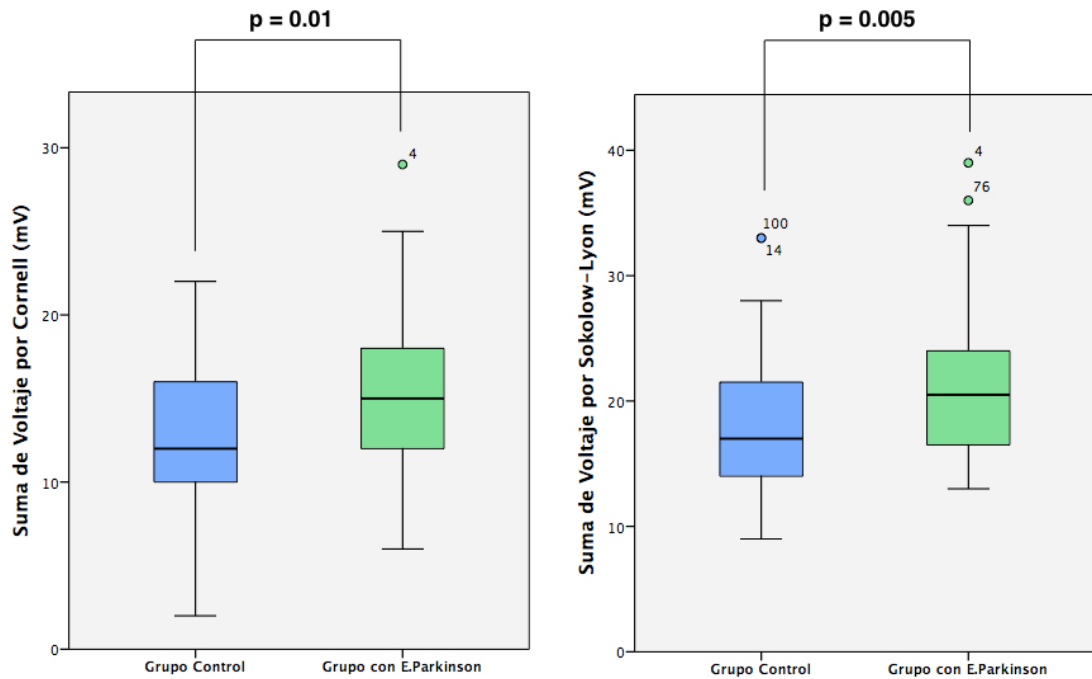


Figura 13. Diagrama de “cajas y bigotes” de la distribución de los valores de la suma de voltaje mediante el criterio de Cornell (suma de R en aVL y de S en V3) y de Sokolow-Lyon (suma de R en V5 y de S en V1) en el grupo experimental y el grupo control.

5.4. Parámetros en ecocardiografía del grupo experimental y del grupo control.

5.4.1. Cuantificación de cavidades.

Los diámetros de ambos ventrículos así como los volúmenes del ventrículo izquierdo ajustado a superficie corporal fueron similares en ambos grupos excepto el VSVI, que fue levemente mayor en pacientes con EP pero de forma significativa (Tabla 10). El análisis por comparación de medias para grupos independientes mostró diferencias estadísticamente significativas en el IMV. Los pacientes con EP mostraron una mayor masa ventricular que el grupo control ($114,2 \pm 38,4 \text{ g/m}^2$ vs. $94,1 \pm 26,4 \text{ g/m}^2$; $p = 0,003$). Según la clasificación de la hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) mediante ecocardiografía de acuerdo al IMV teniendo en cuenta el género del paciente, el porcentaje de pacientes con HVI fue mayor en EP sin alcanzar la significación estadística (Tabla 11)

También se encontraron diferencias en el volumen de aurícula izquierda ajustado a superficie corporal, siendo significativamente mayor en los pacientes con EP ($26,7 \pm 6,21$ ml/m² frente $30,1 \pm 7,9$ ml/m²; $p = 0,003$). En la aproximación al remodelado concéntrico, el valor del grosor parietal relativo (GPR) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos pero, como se observa en la Tabla 12 y en la Figura 14, en EP el porcentaje de pacientes con GPR elevado ($\geq 0,45$) fue significativamente mayor ($59,3\%$ frente $40,7\%$, $p=0,03$). La hipertrofia ventricular izquierda concéntrica y el remodelado ventricular concéntrico fue más frecuente en el grupo con EP (Figura 15).

Tabla 10. Parámetros ecocardiográficos referentes a cuantificación de cavidades y masa ventricular.

	Enfermedad de Parkinson	Grupo Control	Sig. Estadística
VDVI (ml/m ²)	48,50 ± 12,1	44,3 ± 11,1	$t(98) = -1,78$ ($p = 0,07$)
VSVI (ml/m ²)	17,8 ± 6,5	15,4 ± 5	$t(97) = -2,01$ ($p = 0,04$)*
DDVI (mm/m)	27,1 ± 3,2	26,6 ± 3,7	$t(98) = -0,80$ ($p = 0,42$)
DSVI (mm/m)	16,8 ± 3,5	15,9 ± 3	$t(50) = -1,08$ ($p = 0,28$)
TSVD basal (mm)	28,7 ± 3,6	27,9 ± 4,3	$t(95) = -0,87$ ($p = 0,38$)
Diámetro Basal VD (mm)	32,7 ± 4,9	33,1 ± 4,1	$t(90) = 0,39$ ($p = 0,69$)
IMV (g/m ²)	114,2 ± 38,4	94,1 ± 26,4	$t(98) = -3,05$ ($p = 0,003$)*
Grosor Parietal Relativo	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	$t(97) = -1,55$ ($p = 0,12$)
Volumen AI (ml/m ²)	30,1 ± 7,9	26,7 ± 6,2	$t(98) = -2,41$ ($p = 0,018$)*

Variables cuantitativas ofrecidas en M ± DS. AI (aurícula izquierda); DDVI (diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo); DSVI (diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo); IMV (índice de masa del ventrículo izquierdo); TSVD (tracto de salida del ventrículo derecho); VD (ventrículo derecho); VDVI (volumen telediastólico de ventrículo izquierdo); VSVI (volumen telesistólico de ventrículo izquierdo).

Tabla 11. Clasificación de los pacientes según el índice de masa ventricular para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda.

		Enfermedad Parkinson N(%)	Grupo Control N(%)	Sig. Estadística
HVI				
	<i>IMV >95 g/m² mujeres</i>	24 (48%)	15 (30%)	X ² (1) = 3,40 (p = 0,06)
	<i>IMV >115 g/m² hombres</i>			
No HVI	<i>mujeres IMV ≤95 g/m² hombres IMV ≤115 g/m²</i>	26 (52%)	35 (70%)	
HVI leve	<i>mujeres IMV 96-108 g/m² hombres IMV 116-131 g/m²</i>	9 (18%)	9 (18%)	X ² (3) = 6,18 (p = 0,01)
HVI moderada	<i>mujeres IMV 109-121 g/m² hombres IMV 132-148 g/m²</i>	6 (12%)	4 (8%)	
HVI severa	<i>mujeres IMV ≥ 122 g/m² hombres IMV ≥ 149 g/m²</i>	9 (18%)	2(4%)	

HVI (hipertrofia de ventrículo izquierdo); IMV (índice de masa del ventrículo izquierdo)

Tabla 12. Clasificación de los pacientes según presentaran remodelado ventricular izquierdo concéntrico o no en el grupo control y en el grupo de Parkinson.

	Enfermedad Parkinson N(%)	Grupo Control N(%)	Sig. Estadística
<i>GPR < 0,45</i>	15 (37,5%)	25 (62,5%)	X ² (1) = 4,54 (p = 0,03)
<i>GPR ≥ 0,45</i>	35 (59,3%)	24 (40,7%)	

GPR (grosor parietal relativo).

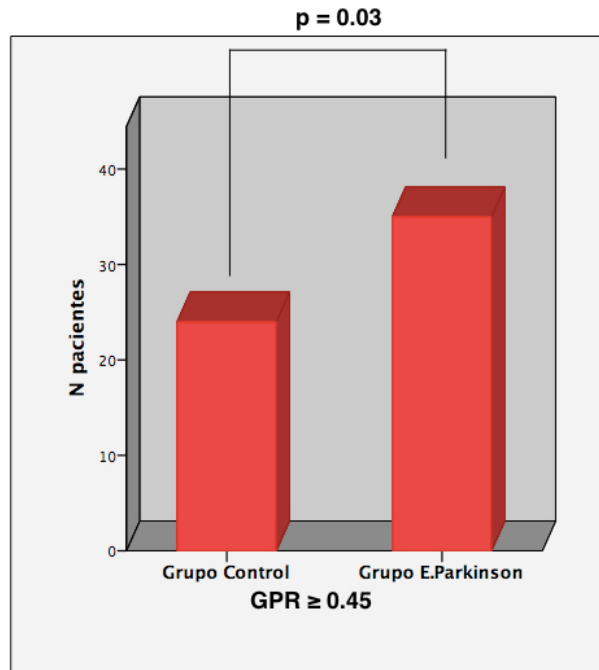


Figura 14. Porcentaje de pacientes en ambos grupos con grosor parietal relativo (GPR) aumentado.

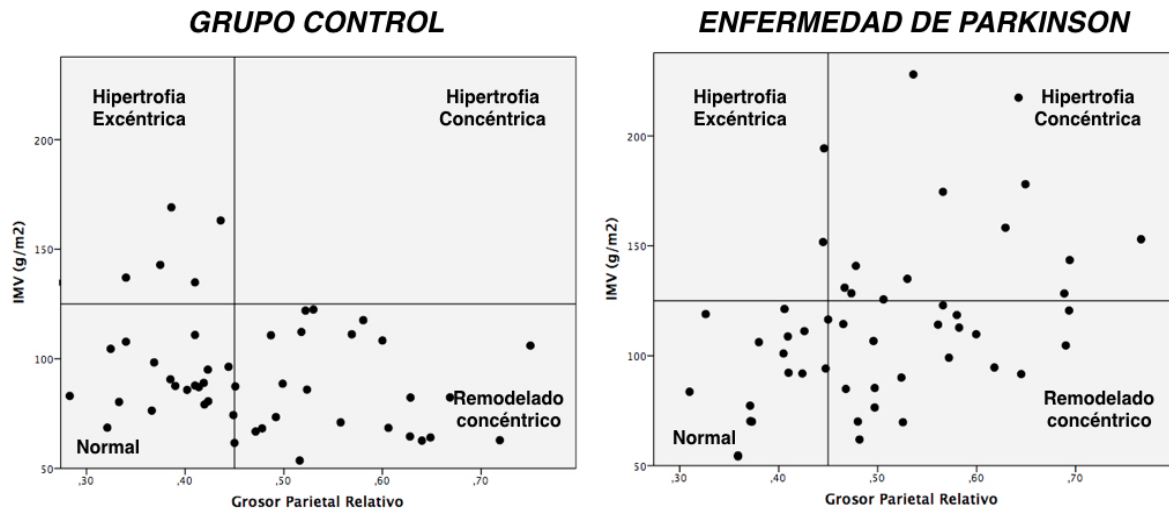


Figura 15. Distribución de los pacientes de ambos grupos clasificados de acuerdo a la morfología ventricular valorando el grosor parietal relativo (GPR) y el índice de masa ventricular (IMV) según el modelo propuesto por Koren y colaboradores (207). Los pacientes sin hipertrofia ($IMV < 125 \text{ g/m}^2$) pero con $GPR \geq 0,45$ fueron clasificados como “remodelado concéntrico”. Si el GPR era $\geq 0,45$ y había hipertrofia ($IMV \geq 125 \text{ g/m}^2$) se clasificaron como hipertrofia concéntrica, y si había hipertrofia y el GPR era menor de 0,45, como hipertrofia excéntrica.

5.4.2. Función sistólica y función diastólica ventricular.

La función sistólica del VI mediante método Simpson y Teicholz no fueron diferentes entre los pacientes con EP y los del grupo control. El valor TAPSE, empleado para la cuantificación de la función sistólica global del VD, tampoco fue diferente de forma significativa entre ambos grupos.

Por otro lado, se detectaron valores de peor función de llenado y de relajación ventricular izquierda en el grupo experimental. La velocidad temprana de desplazamiento del anillo mitral valorada por doppler tisular fue significativamente menor tanto en su medición en la parte lateral del anillo mitral como en la parte septal. Además, el cociente E/e' , que es equivalente a la presión telediastólica del VI, fue significativamente mayor en pacientes con EP (Tabla 13). El patrón de llenado transmitral fue pseudonormal en seis pacientes con EP (cambiaba a patrón de relajación prolongada con maniobra de Valsalva en todos ellos) y solamente en un paciente del grupo control. En base a los algoritmos previamente descritos empleados para graduar la función diastólica según los parámetros obtenidos (doppler tisular, función sistólica, volumen de aurícula izquierda y patrón de llenado mitral), se detectó de forma significativa una mayor frecuencia de disfunción diastólica en el grupo de EP (30% vs. 6%, $p = 0,005$) y de presiones de llenado elevadas (32% vs. 4%, $p = 0,001$) (Tabla 13, Figura 16). El índice de funcionalidad miocárdica global o índice de Tei fue mayor en el grupo de enfermos de Parkinson ($0,4 \pm 0,1$ vs. $0,32 \pm 0,2$; $p = 0,005$). Comparando los valores del índice de Tei en los diferentes grados de disfunción diastólica, no se objetivó el incremento de este índice con el grado de disfunción diastólica más severa (Tabla 14).

Tabla 13. Parámetros del análisis de la función sistólica y función diastólica.

	Enfermedad de Parkinson	Grupo Control	Sig. Estadística
Función sistólica			
FEVI Simpson (%)	62,7 ± 7,1	65,2 ± 7,2	t(97) = 1,76 (p =0,08)
FEVI Teicholz (%)	69,4 ± 8,2	70,3 ± 10	t(46) = -0,35 (p =0,72)
Frac. Acort. VI (%)	0,41 ± 0,09	0,4 ± 0,1	t(49) = -0,37 (p =0,71)
TAPSE (mm)	21,4 ± 3,6	22,5 ± 4,2	t(96) = 1,45 (p =0,15)
Función diastólica			
TD (ms)	247,1 ± 70,4	259,1 ± 59,9	t(98) = 0,92 (p =0,36)
TRIV (ms)	115 ± 30,2	108,2 ± 26	t(89) = -1,15 (p =0,25)
E (m/s)	0,7 ± 0,2	0,6 ± 0,2	t(98) = 0,24 (p =0,81)
e' lateral (m/s)	0,09 ± 0,02	0,10 ± 0,02	t(97) = 2,97 (p =0,004)*
e' septal (m/s)	0,06 ± 0,02	0,08 ± 0,02	t(97) = 4,02 (p <0,001)*
E/A	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	t(95) = 1,25 (p =0,21)
E/e' septal	10,8 ± 4	8,8 ± 2	t(97) = -3,06 (p =0,003)*
E/e' lateral	8,5 ± 3,3	6,8 ± 1,8	t(97) = -3,11 (p =0,002)*
E/e' promedio	9,6 ± 3,2	7,8 ± 1,7	t(97) = -3,60 (p =0,001)*
PSAP (mmHg)	22,8 ± 4,3	24,3 ± 5,3	t(31) = 0,90 (p =0,37)
Índice de función miocárdica global			
Índice de Tei	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	t(97) = -2,86 (p =0,005)*

Variables cuantitativas ofrecidas en M ± DS. E (velocidad pico de llenado transmitral precoz); E' (velocidad de desplazamiento diastólico precoz del anillo mitral septal y lateral); E/A (cociente entre la velocidad pico transmitral precoz y tardía); Frac. Acort (fracción de acortamiento); FEVI (fracción de eyección de ventrículo izquierdo); PSAP (presión sistólica de arteria pulmonar); TAPSE (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo); TD (tiempo de deceleración); TRIV (tiempo de relajación isovolumétrica).

Tabla 14. Relación entre el índice de Tei y grado de disfunción diastólica.

	Grado		Media	Desv. Típica	F	Sig. Estadística
	Disfunción Diastólica	n				
Índice de Tei	No	82	0,3	0,1	0,68	0,5
	1	13	0,4	0,2		
	2	5	0,3	0,2		

Tabla 15. Patrón de llenado transmitral, grado de disfunción diastólica, presencia de presiones elevadas de llenado del ventrículo izquierdo.

		Enfermedad de Parkinson N(%)	Grupo Control N(%)	Sig. Estadística
<i>Patrón diastólico</i>	Normal	2 (4%)	12 (25%)	$X^2(2) = 10,92$ ($p = 0,004$)*
	Relajación prolongada	40 (83%)	36 (73%)	
	Pseudonormal	6 (13%)	1 (2%)	
<i>Grado de disfunción diastólica</i>	No disfunción	35 (70%)	47 (94%)	$X^2(2) = 10,53$ ($p = 0,005$)*
	Grado 1	10 (20%)	3 (6%)	
	Grado 2	5 (10%)	0 (0%)	
<i>Presión de llenado de VI</i>	No elevada	34 (68%)	47 (96%)	$X^2(1) = 12,97$ ($p < 0,001$)*
	Elevada	16 (32%)	2 (4%)	

VI (Ventrículo izquierdo).

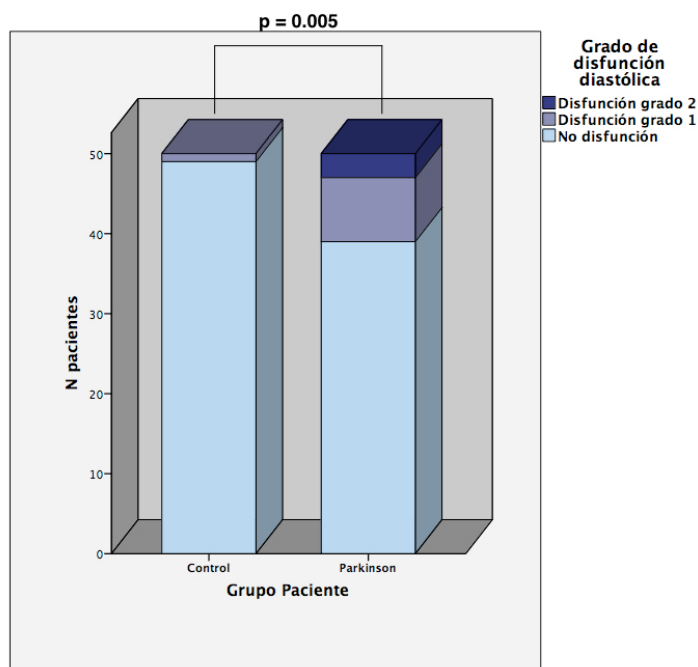


Figura 16. Distribución de pacientes según el grado de disfunción diastólica en grupo experimental y control.

5.4.3. Cuantificación de cavidades y función ventricular en pacientes sin hipertensión arterial ni diabetes mellitus.

Se realizó un análisis comparativo entre los pacientes con EP y del grupo control excluyendo a los que tenían hipertensión arterial y/o diabetes. Ni el género (73,1% varones con EP y 52,8% en grupo control, $p = 0,19$) ni la edad ($67,8 \pm 11,1$ años en EP y $61,5 \pm 5,1$ años en grupo control, $p = 0,06$) fueron diferentes. Se efectuaron los análisis con un test no paramétrico (U de Mann-Whitney). Como se muestra en la Tabla 16, en el grupo con EP el valor de e' fue inferior y el ratio E/e' septal y promedio fue superior de forma significativa, además de un GPR mayor que el grupo control.

Tabla 16. Ecocardiograma en pacientes sin hipertensión ni diabetes.

	Enfermedad de Parkinson (N=26)	Grupo Control (N=13)	Sig. Estadística
VDVI (ml/m ²)	47,9 ± 12,6	45 ± 10,6	Z -0,59 (p=0,55)
VSVI (ml/m ²)	18,1 ± 7,2	15,9 ± 5,3	Z -0,69 (p=0,48)
IMV (g/m ²)	114,9 ± 43,5	94,5 ± 27,2	Z -1,54 (p=0,12)
Grosor Parietal Relativo	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	Z -2,26 (p=0,02)*
Volumen AI (ml/m ²)	28,5 ± 7,2	24,9 ± 6,2	Z -1,07 (p=0,28)
FEVI Simpson (%)	61,4 ± 7,1	64,8 ± 7,5	Z -1,4 (p=0,15)
TD (ms)	251,9 ± 74,4	240,6 ± 35,1	Z -0,43 (p=0,66)
TRIV (ms)	113,1 ± 32,2	102,9 ± 23,3	Z -0,81 (p=0,41)
E (m/s)	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,1	Z -0,16 (p=0,87)
e' lateral (m/s)	0,09 ± 0,02	0,11 ± 0,01	Z -3,11 (p=0,002)*
e' septal (m/s)	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,02	Z -2,39 (p=0,01)*
E/e' septal	10,1 ± 3,5	7,9 ± 1,1	Z -2,11 (p=0,03)*
E/e' lateral	8,4 ± 3,4	6,4 ± 1,5	Z -1,65 (p=0,09)
E/e' promedio	9,3 ± 2,8	7,2 ± 1	Z -2,14 (p=0,03)*
PSAP (mmHg)	19 ± 3	20,4 ± 4,4	Z -0,44 (p=0,65)
Índice de Tei	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	Z -1,22 (p=0,22)

Variables cuantitativas ofrecidas en M ± DS. AI (aurícula izquierda); E (velocidad pico de llenado transmitral precoz); E' (velocidad de desplazamiento diastólico precoz del anillo mitral septal y lateral); IMV (índice de masa del ventrículo izquierdo); PSAP (presión sistólica de arteria pulmonar); TD (tiempo de deceleración); TRIV (tiempo de relajación isovolumétrica); VDVI (volumen telediastólico de ventrículo izquierdo); VSVI (volumen telesistólico de ventrículo izquierdo).

5.5. Correlación en los pacientes con EP entre los parámetros ecocardiográficos y la severidad del Parkinson.

La Tabla 17 recoge la información de la relación entre el estadio de severidad de la EP Hoehn y Yahr y las variables ecocardiográficas. Se agruparon los pacientes con estadios IV y V de la enfermedad. De las 28 variables comparadas con los estadios Hoehn y Yahr, se encontraron diferencias significativas en 4 de ellas.

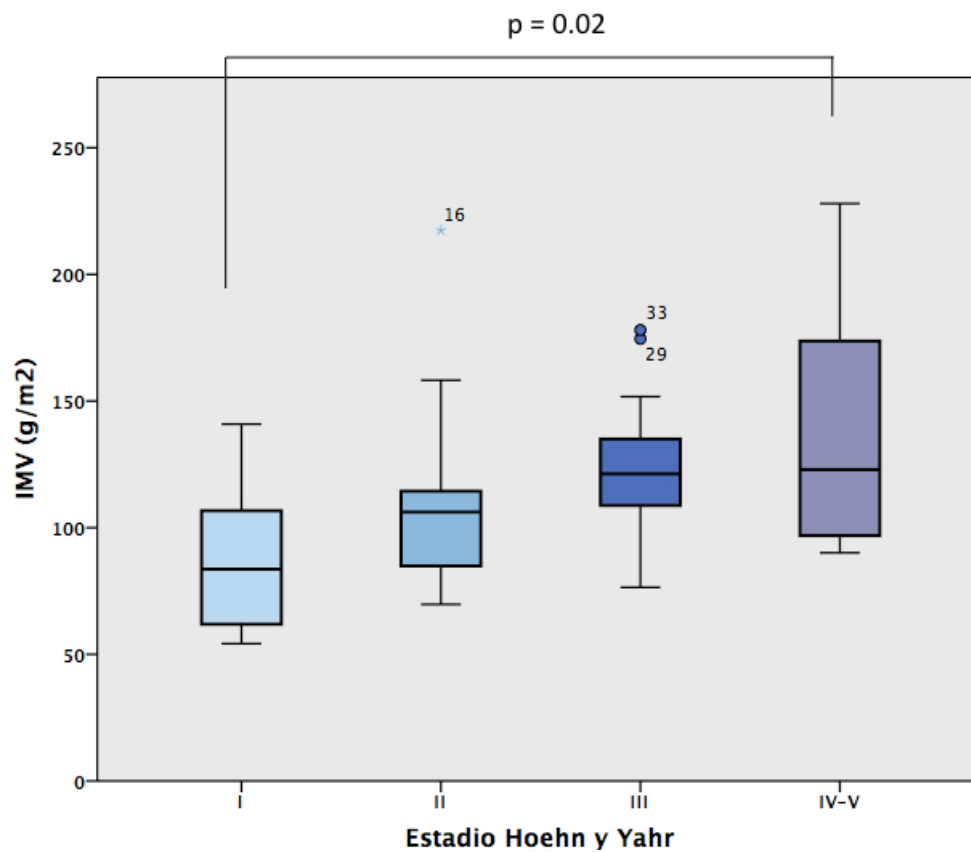
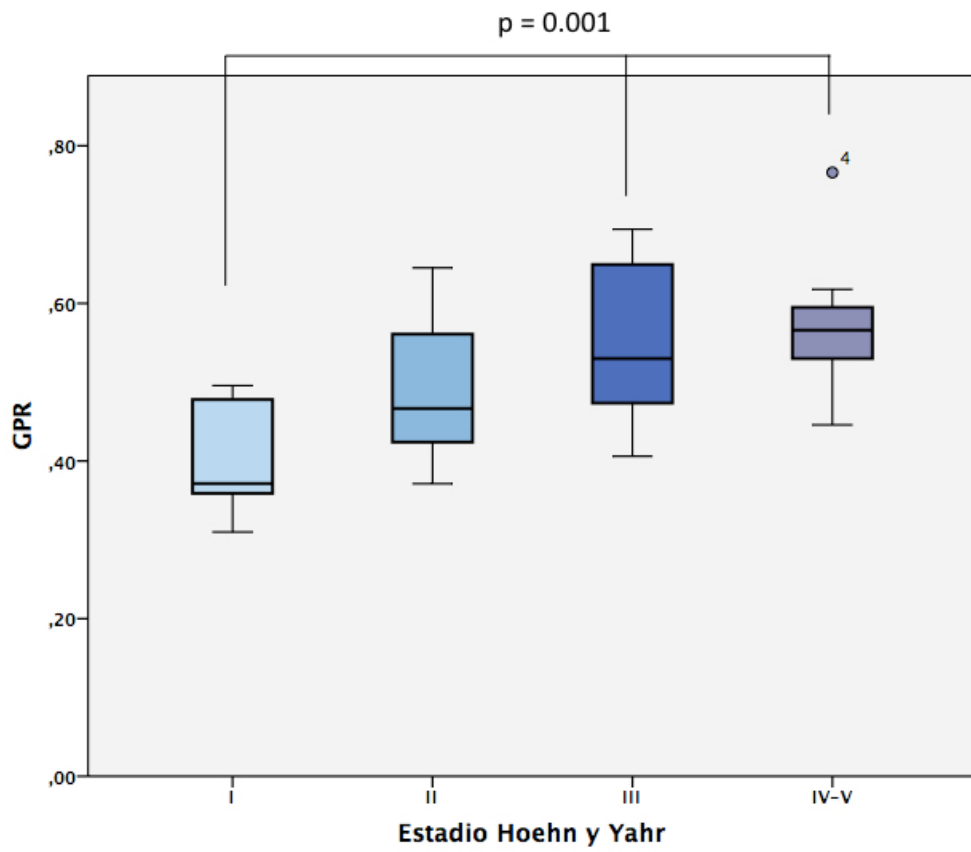
Los parámetros ecocardiográficos de remodelado ventricular y de masa ventricular mostraron un empeoramiento en los estadios más severos de la EP, de forma paralela a la enfermedad neurológica tal como se refleja en la Figura 17. No se encontró esta relación con los años de evolución de la EP ni con la escala UPDRS. En el análisis post hoc mediante el método de Tukey, se observaron diferencias significativas del IMV entre los pacientes con estadio I y estadios IV-V ($p=0,02$) y del GPR entre los pacientes con estadio I y estadio III ($p=0,003$) y estadio IV-V ($p=0,002$). El análisis post hoc no objetivó diferencias significativas entre los diferentes estadios y la FEVI.

Además, en los estadios IV-V se observaron significativamente más casos de los esperados con presiones elevadas de llenado del VI (Tabla 18). Según refleja la Figura 18, los pacientes con estadio I no mostraron presiones de llenado elevadas.

Tabla 17. Relación entre el remodelado concéntrico, hipertrofia ventricular izquierda y función sistólica con los estadios Hoehn y Yahr.

	Estadio Hoehn-Yahr				ANOVA	
	1	2	3	4-5	F	P valor
	M \pm DS	M \pm DS	M \pm DS	M \pm DS		
GPR	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1	6,65	0,001*
FEVI (%)	65,3 \pm 5,8	65,4 \pm 7,1	60,4 \pm 6,9	57,4 \pm 5,6	3,31	0,02*
IMV (g/m ²)	87 \pm 30,4	108,1 \pm 36,7	123,8 \pm 27,7	140,3 \pm 53,8	3,56	0,02*

F (estadístico ANOVA de un factor); GPR (grosor parietal relativo); IMV (índice de masa del ventrículo izquierdo).



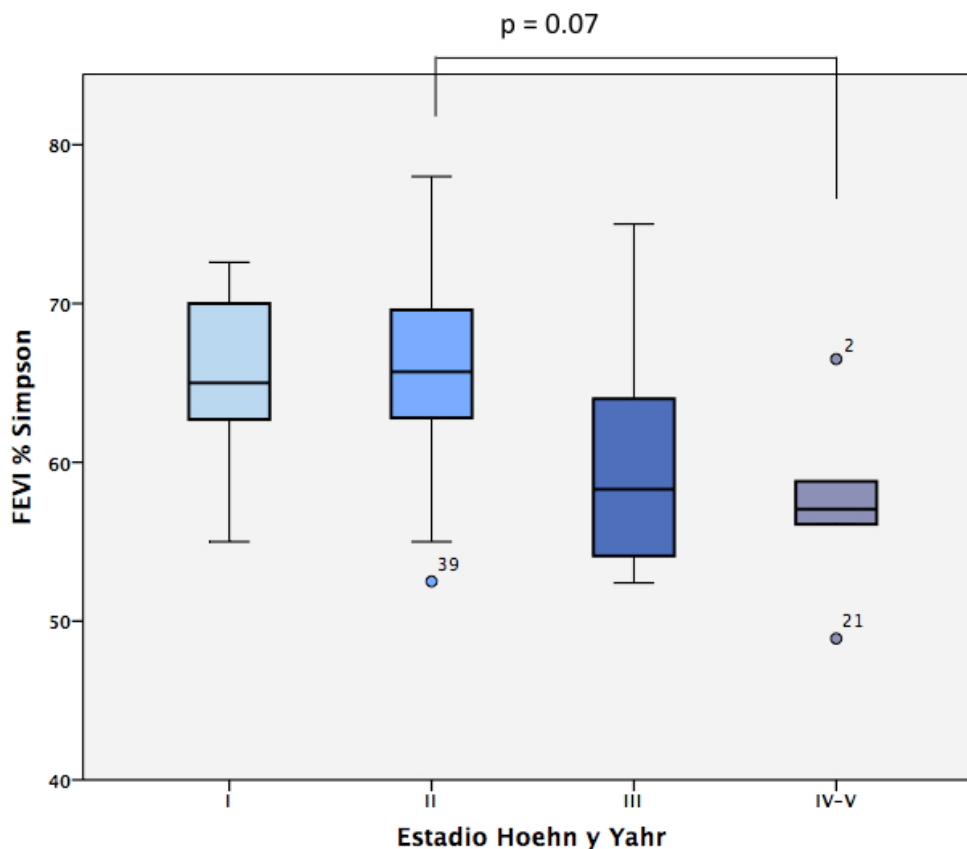


Figura 17. Diagrama de “cajas y bigotes” de la distribución de los valores del grosor parietal relativo (GPR), del índice de masa del ventrículo izquierdo (IMV) y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por método de Simpson en los diferentes estadios Hoehn y Yahr.

Tabla 18. Relación entre presiones de llenado del ventrículo izquierdo y los estadios de EP Hoehn y Yahr.

		Hoehn y Yahr				Sig. Estadística
		1	2	3	4 y 5	
Presiones de llenado del ventrículo izquierdo	<i>No elevadas</i>	9 (26,5%)	11 (32,4%)	12 (35,3%)	2 (5,9%)	$X^2(2) = 9,37$ ($p = 0,02$)*
	<i>Sí elevadas</i>	0 (0%)	6 (37,5%)	5 (31,2%)	5 (31,2%)	
		N(%)				

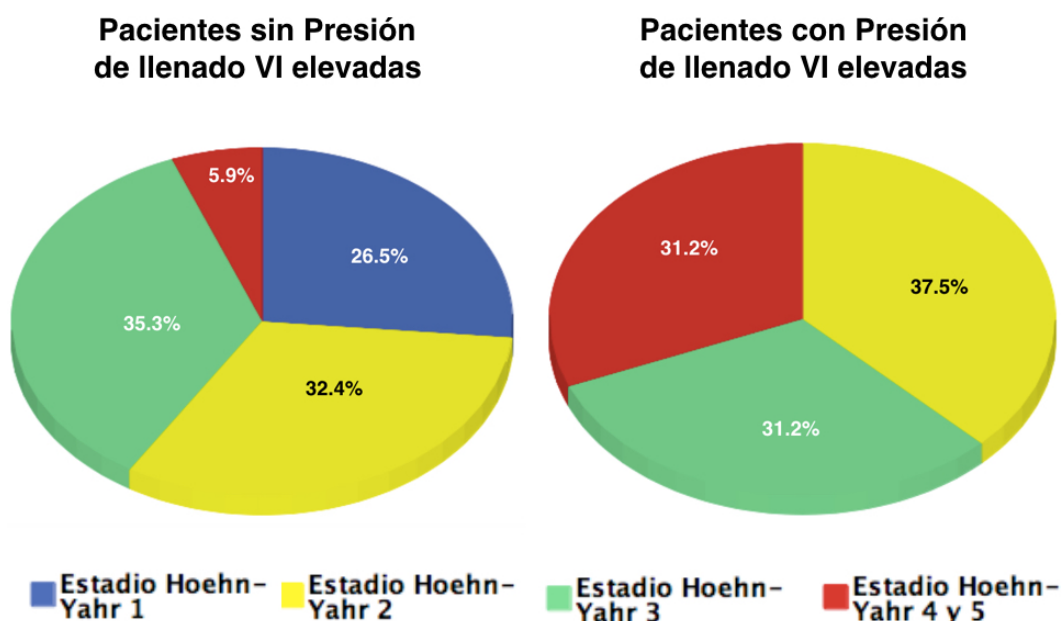


Figura 18. Distribución de los pacientes con EP según presentaran presiones de llenado de VI elevadas con respecto a los diferentes estadios Hoehn y Yahr.

5.6. Correlación lineal entre los parámetros ecocardiográficos y los síntomas no motores de la EP.

La Tabla 19 recoge el análisis de la relación lineal entre los parámetros ecocardiográficos y las puntuaciones obtenidas en el cuestionario de síntomas no motores PD NMSQuest. Se encontró relación lineal positiva significativa entre la puntuación de síntomas de disautonomía y el IMV, aunque esta era débil ($R^2 = 0,10$) (Figura 19).

Tabla 19. Regresión lineal de parámetros ecocardiográficos con las puntuaciones totales y por secciones del PD NMSQuest.

Variable. dependiente	R^2	Variable independiente	Beta	t	p
<i>IMV (g/m²)</i>	0,01	Total	0,12	0,84	0,4
	0,1	Disautonomía	0,32	2,17	0,03*
	0,02	Sensoriales	-0,15	-1,03	0,59
	0	Neuropsiquiátricos	-0,04	-0,29	0,77
	0,07	Sueño	0,82	0,53	0,59

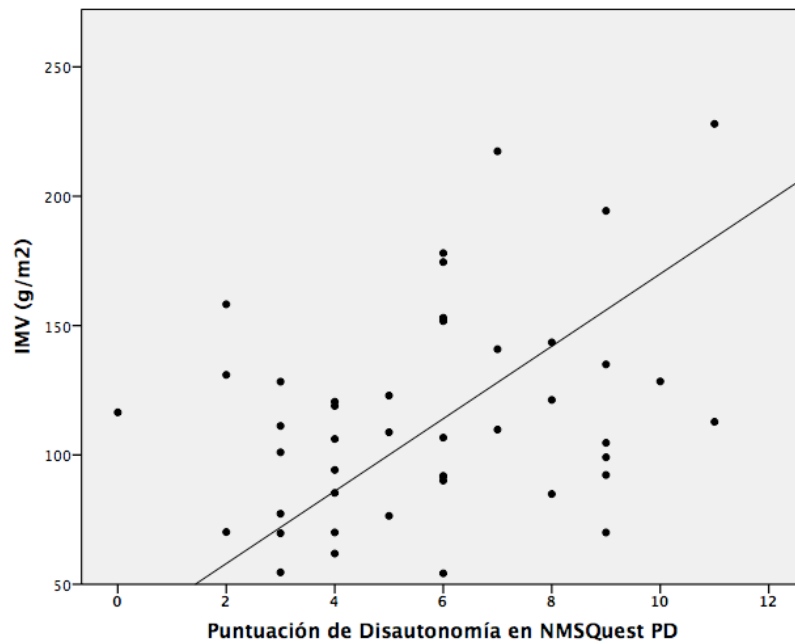


Figura 19. Gráfico de regresión lineal entre IMV y la puntuación obtenida en el cuestionario NMSQuest PD con respecto a los ítems que valoraban presencia de disautonomía.

5.7. Clase funcional NYHA y ecocardiografía.

El análisis comparativo entre los grupos de pacientes en clase funcional NYHA I, II y III con los diferentes parámetros ecocardiográficos reveló diferencias significativas en el volumen de aurícula izquierda y la masa ventricular (Tabla 20). Los pacientes con peor clase funcional NYHA mostraron valores medios de volumen auricular izquierdo mayores y más masa ventricular (Figura 20). Además, el porcentaje de pacientes con patrón de llenado pseudonormal, con mayor grado de disfunción diastólica y con presiones de llenado elevadas fue mayor en el grupo de pacientes con clase funcional NYHA III, también de forma estadísticamente significativa (Tabla 21).

Tabla 20. Relación de la clase funcional NYHA con la masa ventricular y el volumen de aurícula izquierda.

	Clase Funcional NYHA			ANOVA	
	1	2	3	F	P valor
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS		
Volumen AI (ml/m ²)	26,5 ± 6,6	30,3 ± 7,7	33,9 ± 6,2	6,18	0,003
IMV (g/m ²)	98,5 ± 26,9	101,4 ± 35,8	143,7 ± 53	7,50	0,001

AI (Aurícula izquierda); F (estadístico ANOVA de un factor); IMV (índice de masa del ventrículo izquierdo); NYHA (New York Heart Association)

Tabla 21. Relación de la clase funcional NYHA con el patrón de llenado transmitral, con el grado de disfunción diastólica y con las presiones de llenado ventricular izquierdo.

		Clase funcional			
		I	II	III	
Patrón diastólico	<i>Normal</i>	12 (21%)	1 (4%)	0 (0%)	X ² (4) = 16,20 (p = 0,003)*
	<i>Relaj. prolongada</i>	42 (74%)	24 (92%)	5 (63%)	
	<i>Pseudonormal</i>	3 (5%)	1 (4%)	3(38%)	
Grado disfunción diastólica	<i>Sin disfunción</i>	49 (86%)	25 (89%)	3 (33%)	X ² (4) = 25,58 (p < 0,001)*
	<i>Disf. grado 1</i>	7 (12%)	3 (11%)	3 (33%)	
	<i>Disf. grado 2</i>	1 (4%)	0 (0%)	3 (33%)	
Presiones de llenado del VI	<i>No elevadas</i>	50 (89%)	22 (79%)	4 (44%)	X ² (2) = 10,70 (p = 0,005)*
	<i>Sí elevadas</i>	6 (11%)	6 (21%)	5 (66%)	

Disf (disfunción); Relaj (relajación); VI (Ventrículo izquierdo)

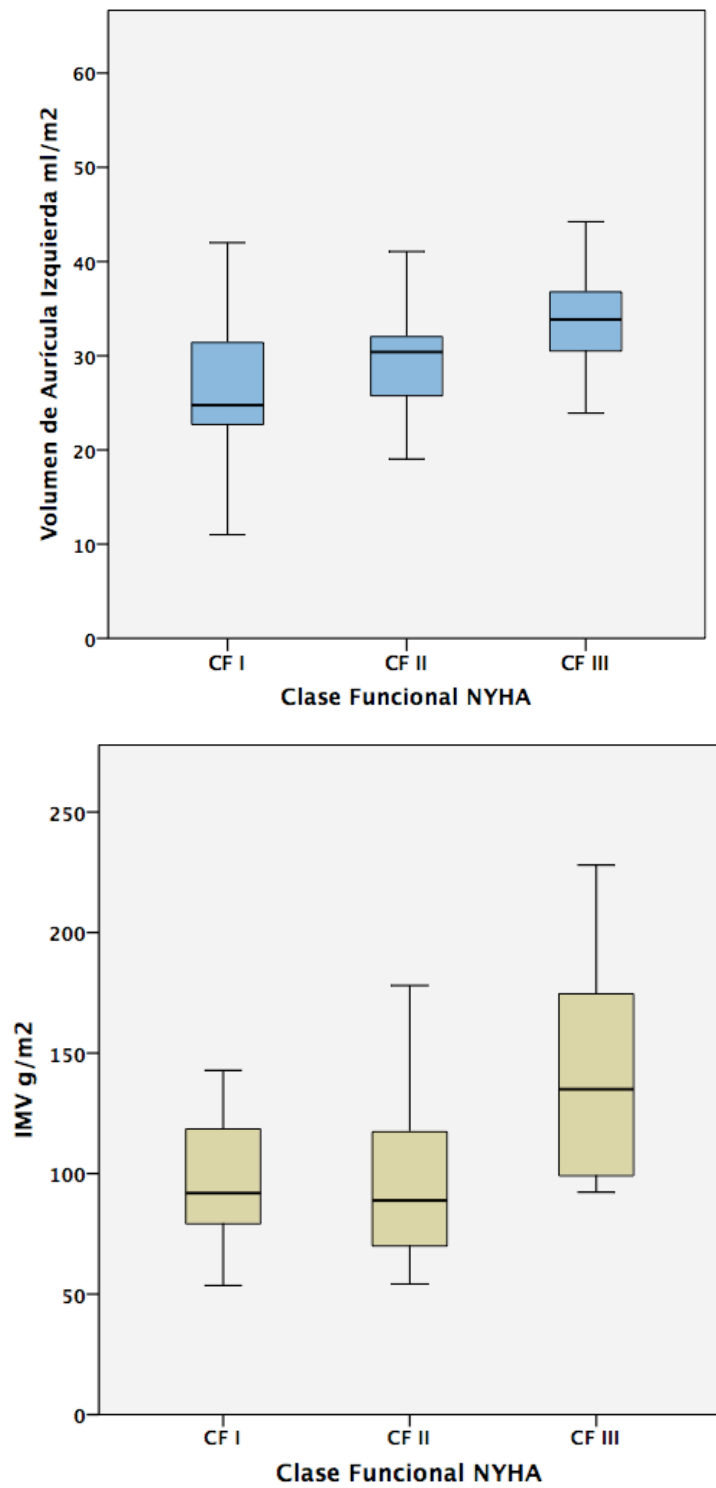


Figura 20. Diagrama de “cajas y bigotes” de la distribución de los valores de volumen de aurícula izquierda y del índice de masa ventricular izquierdo (IMV) en los diferentes grados de clase funcional NYHA. Se objetivan mayores valores en los pacientes con clase funcional NYHA III.

5.8. Parámetros ecocardiográficos y tratamiento antiparkinsoniano.

Estudiamos la relación entre tomar o no un determinado fármaco antiparkinsoniano y cada uno de los parámetros ecocardiográficos. Se han incluido en el análisis los fármacos más empleados: levodopa, pramipexol, rotigotina, entacapone y ropinirol. El análisis de los pacientes que tomaban estos fármacos con respecto a los que no los tomaban reveló diferencias significativas en:

- **Pramipexol y dimensiones de ventrículo izquierdo:** Mediante el test U de Mann-Whitney, tal como se refleja en la Figura 21, se objetivó que los pacientes que estaban en tratamiento con pramipexol mostraron de forma significativa mayor volumen telediastólico de VI ($57,3 \pm 16,2 \text{ ml/m}^2$ vs. $65,3 \pm 10 \text{ ml/m}^2$, $p = 0,03$). También los que tomaban este fármaco tenían mayor diámetro telediastólico de VI ($28,7 \pm 2 \text{ mm/m}$ vs. $26,7 \pm 3,4$, $p = 0,04$) (Tabla 22). Entre los pacientes que tomaban este fármaco y los que no lo tomaban no se encontraron diferencias significativas en la edad ni en la presencia de hipertensión ni de diabetes.
- **Rasagilina y patrón diastólico:** Con un nivel de significación $p = 0,012$, los pacientes que tomaban este fármaco mostraron mayor porcentaje de patrón diastólico pseudonormal (24% frente 0% de los que no lo tomaban). A pesar de estos hallazgos con respecto al patrón de llenado transmitral, no se encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes clasificados con presiones de llenado elevadas ni en el grado de disfunción diastólica.

Tabla 22. Comparación de parámetros ecocardiográficos entre pacientes en tratamiento con pramipexol y los que no tomaban este fármaco.

	Pramipexol (n=10)	No Pramipexol (n=40)	Sig. Estadística
FEVI %	62,7 ± 7,1	65,2 ± 7,2	n.s
IMV (g/m ²)	124,6 ± 50	111,6 ± 35,2	n.s
GPR	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	n.s
VDVI (ml/m ²)	57,3 ± 16,2	46,3 ± 10	Z = -2,51 (p = 0,03)*
VSVI (ml/m ²)	19,8 ± 10,1	17,3 ± 5,4	n.s
DDVI (mm/m)	28,7 ± 2	26,7 ± 3,4	Z = -2,01 (p = 0,04)*
DSVI (mm/m)	16,7 ± 3,9	16,9 ± 3,6	n.s
TAPSE (mm)	22 ± 4,1	21,2 ± 3,5	n.s
TSVD mm	29,1 ± 3,5	28,5 ± 3,1	n.s
Volumen AI (ml/m ²)	31,1 ± 8,4	29,6 ± 7,8	n.s
E/A	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,2	n.s
E/e' promedio	11 ± 3,3	9,3 ± 3	n.s
Índice de Tei	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,1	n.s

Valores ofrecidos en M ± SD. AI (aurícula izquierda); DDVI (diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo); DSVI (diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo); E/A (cociente entre la velocidad pico transmitral precoz y tardía); E/e' (cociente entre velocidad pico del flujo precoz de llenado transmitral y el valor promedio de la velocidad de desplazamiento diastólico precoz del anillo mitral); FEVI (fracción de eyección de ventrículo izquierdo); IMV (índice de masa del ventrículo izquierdo); GPR (grosor parietal relativo); TAPSE (desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo); TSVD (tracto de salida del ventrículo derecho); VDVI (volumen telediastólico de ventrículo izquierdo); VSVI (volumen telesistólico de ventrículo izquierdo).

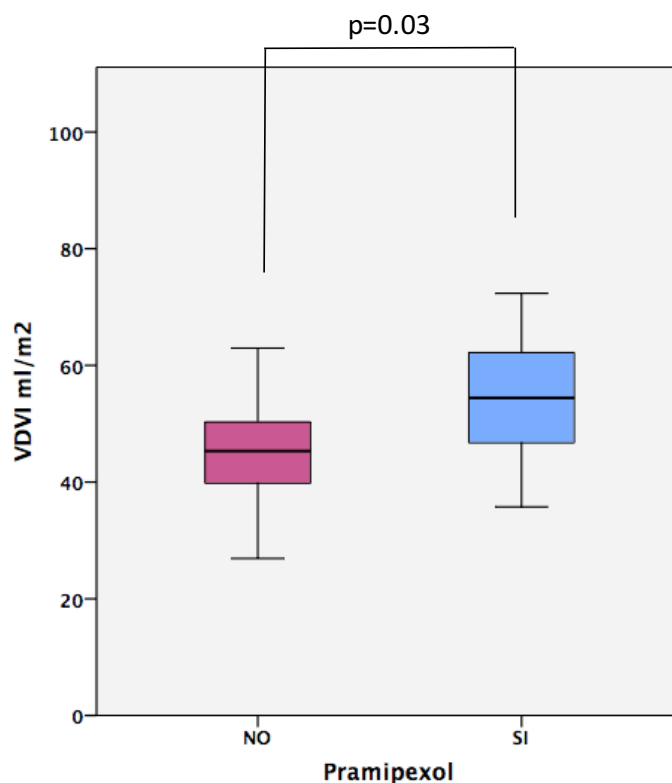


Figura 21. Diagrama de “cajas y bigotes” de los valores de volumen telediastólico de VI en los pacientes con EP que estaban en tratamiento con pramipexol y los que no tenían este fármaco.

5.9. Relación de variables ecocardiográficas y electrocardiográficas.

En el análisis de regresión para valorar la correlación de las mediciones electrocardiográficas con los parámetros ecocardiográficos, se analizó la correlación entre la suma de voltaje mediante el criterio de Cornell y el de Sokolow-Lyon con respecto al IMV, GPR, FEVI, E/E' promedio y al volumen indexado de la aurícula izquierda. Según se refiere en la Tabla 23, observamos una correlación positiva ($R^2 = 0,2$) y significativa ($p = 0,04$) entre el IMV y la suma de voltaje según el método de Sokolow-Lyon. Además, se analizaron los valores medios de la suma de los voltajes entre los pacientes con y sin presiones de llenado elevadas de VI, no encontrando diferencias entre ambos grupos (Tabla 24).

Tabla 23. Regresión lineal simple entre variables ecocardiográficas y la amplitud de voltajes mediante los criterios de Cornell y de Sokolow-Lyon.

Variable. dependiente	R ²	Variable independiente	Beta	t	p
<i>IMV (g/m²)</i>	0,2	Suma de voltaje Cornell (mV)	0,18	1,74	0,08
	0,2	Suma de voltaje Sokolow-Lyon (mV)	0,21	2,04	0,04*

IMV(índice de masa del ventrículo izquierdo)

Tabla 24. Análisis de medias de voltaje (por Cornell y Sokolow) en los pacientes según presentaran o no presiones elevadas de llenado del ventrículo izquierdo.

	P° llenado elevadas de VI (n=13)	P° llenado no elevadas de VI (n=31)	Sig. Estadística
Suma de voltaje por índice de Cornell (mV)	16,1 ± 6	14,8 ± 4,3	Z = -0,43 (p = 0,66)
Suma de voltaje por índice de Sokolow-Lyon (mV)	21,4 ± 7,7	21,4 ± 6	Z = -0,28 (p = 0,77)

Valores ofrecidos en M ± SD; mV (milivoltios).

5.10. Análisis multivariante.

5.10.1. Modelo de regresión lineal múltiple.

Se ha estudiado la relación de los parámetros ecocardiográficos relativos a la masa, volúmenes y función diastólica con las variables independientes que mostraron relación significativa en el análisis bivariante o que se han relacionado con los mismos clásicamente. Estas fueron tener EP, sexo, edad, HTA, IMC, PAS, PAD, diabetes, tratamiento con IECA,ARA2 o beta-bloqueante (Tabla 25).

- IMV: se observó relación entre el IMV con el sexo y con tener enfermedad de Parkinson. Los hombres tenían un IMV superior a las mujeres (p < 0,001) y los pacientes con EP presentaban un IMV significativamente mayor que el grupo control

($p = 0,01$). Sexo y padecer EP explicaban un 20% de la variabilidad del IMV ($R^2 = 0,2$).

- Volumen de aurícula izquierda: Las variables que contribuyeron a explicar la variación del volumen auricular izquierdo fueron la PAS tomada en consulta, si tenía o no EP y el IMC (tomadas juntas explican el 20% de la variabilidad del volumen AI, $R^2 = 0,20$). En todos los casos se encontró una relación positiva. Los pacientes con PAS mayor y con mayor IMC tenían mayor volumen auricular izquierdo ($p = 0,01$ y $p = 0,04$ respectivamente). Además, los pacientes con EP tenían mayor volumen de la aurícula izquierda que los del grupo control de forma significativa ($p = 0,02$).
- E/e' promedio: Los pacientes con más edad ($p < 0,001$), Parkinson ($p = 0,01$) y sin tratamiento beta-bloqueante ($p = 0,004$) presentaron cifras del cociente E/e' promedio más elevadas de forma significativa. Estas variables juntas explican el 30% del valor de E/e' promedio ($R^2 = 0,3$).
- e' septal: de forma inversa al modelo realizado con E/e' promedio, se observó una correlación negativa significativa entre el valor del e' y la edad ($p < 0,001$). Además, la ausencia de tratamiento beta-bloqueante ($p = 0,04$) y el padecer EP ($p < 0,001$) se relacionaron con valores menores de e'. Estas variables juntas explican el 30% del valor de E/e' promedio ($R^2 = 0,3$).

Tabla 25. Resultado de los análisis de regresión múltiple.

Variable dependiente	R ²	Variable independiente	Beta	t	Valor P
IMV (g/m ²)	0,2	Sexo	0,4	3,9	< 0,001
		Enfermedad de Parkinson	0,2	2,5	0,01
E/e' promedio	0,3	Enfermedad de Parkinson	0,3	3,6	0,01
		Edad	0,3	3,17	<0,001
		Beta-bloqueante	0,3	2,9	0,004
Volumen AI (ml/m ²)	0,2	PAS en consulta	0,2	2,5	0,01
		Enfermedad de Parkinson	0,2	2,5	0,02
		IMC	0,2	2,1	0,04
e' septal	0,3	Enfermedad de Parkinson	-0,4	-4,1	<0,001
		Edad	-0,4	-4,3	<0,001
		Beta-bloqueante	-0,2	-2,7	0,04

AI (aurícula izquierda); E/e' (cociente entre velocidad pico del flujo precoz de llenado transmitral y el valor promedio de la velocidad de desplazamiento diastólico precoz del anillo mitral); e' (velocidad de desplazamiento diastólico precoz del anillo mitral septal); IMV (índice de masa ventricular); R² (coeficiente de determinación).

5.10.2. Modelo de regresión logística para presiones de llenado elevadas de ventrículo izquierdo.

Realizamos un análisis de regresión logística con la variable dependiente tener presiones de llenado elevadas del ventrículo izquierdo. Como variables independientes incluimos las que habían mostrado relación significativa en el análisis bivalente y las que clásicamente se han relacionado con la disfunción diastólica. De forma global, la edad (odds ratio = 1,2, IC 95% 1,1–1,3; p=0,03) y tener enfermedad de Parkinson (odds ratio = 11,7, IC 95% 2,2–62,3; p=0,004) fueron predictores de riesgo independientes para presentar presiones de llenado elevadas de ventrículo izquierdo (Tabla 26).

Tabla 26. Predictores de presiones elevadas de llenado de ventrículo izquierdo.

	OR	IC 95%	Valor P
Edad (años)	1,2	1,1 – 1,3	0,03*
Sexo	3,3	0,7 – 16,1	0,13
IMC (kg/m ²)	1,1	0,9 – 1,2	0,34
Hipertensión arterial	2	0,2 – 16,3	0,52
Diabetes mellitus	0,7	0,1 – 3,6	0,67
IECA o ARA2	0,5	0,7 – 3,8	0,53
Beta-bloqueantes	2,6	0,3 – 23,4	0,38
Enfermedad de Parkinson	11,7	2,2 – 62,3	0,004*

ARA2 (antagonista de receptor de angiotensina 2); EP (enfermedad de Parkinson); IC (intervalo de confianza); IMC (índice de masa corporal); IECA (inhibidor de la enzima convertora de angiotensina); OR (odds ratio).

5.10.3. Modelo de regresión logística de presiones elevadas de llenado de ventrículo izquierdo en pacientes con enfermedad de Parkinson.

El análisis de regresión logística previamente expuesto se realizó solamente en los pacientes con EP. Además de incluir como variables independientes las anteriormente descritas, incorporamos al modelo de regresión logística el estadio Hoehn y Yahr (Tabla 27).

El estadio de Hoehn y Yahr del paciente fue predictor independiente para presentar presiones elevadas (odds ratio = 2,5; IC 95% 1,2-6,4, p=0,04).

Tabla 27. Predictores de presiones elevadas de llenado de ventrículo izquierdo en pacientes con enfermedad de Parkinson.

	OR	IC 95%	Valor P
Edad (años)	7,9	0,6 – 104,1	0,11
Sexo	1,1	0,1 – 1,8	0,95
IMC (kg/m ²)	1,1	0,9 – 1,2	0,21
Hipertensión arterial	3,1	0,1 – 69,7	0,48
Diabetes mellitus	1,6	0,2 – 14,2	0,65
IECA o ARA2	0,2	0,01 – 3,8	0,27
Beta-bloqueante	1	0,3 – 308,5	0,19
Estadio Hoehn y Yahr	2,5	1,2 – 6,4	0,04*
Duración de la EP (años)	1	0,8 – 1,2	0,98

ARA2 (antagonista de receptor de angiotensina 2); EP (enfermedad de Parkinson); IC (intervalo de confianza); IMC (índice de masa corporal); IECA (inhibidor de la enzima convertora de angiotensina); OR (odds ratio).

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio detectan una posible relación entre la enfermedad de Parkinson y determinadas alteraciones del miocardio como la hipertrofia ventricular, el remodelado concéntrico y la disfunción diastólica. La relación encontrada es independiente de otros factores de riesgo cardiovascular y sigue un curso paralelo a la severidad de la EP. Hasta la fecha, solo hemos encontrado un trabajo que analice la función cardíaca mediante ecocardiografía en pacientes con EP comparado con un grupo control y, a pesar de los múltiples estudios sobre denervación autonómica miocárdica y con ecocardiografía para la valoración del efecto de los fármacos antiparkinsonianos, aún no se ha dado una respuesta al incremento de prevalencia de IC en los pacientes con EP (91).

Los hallazgos de este trabajo ofrecen una explicación al aumento de IC en estos pacientes de forma independiente a otras entidades o factores de riesgo cardiovascular. Además, es posible que estos resultados ayuden a comprender mejor la mayor mortalidad del paciente con EP e IC y el hecho de que la IC es una de las causas más frecuentes de muerte y hospitalización en pacientes con EP (90,208).

El conocimiento adquirido en los últimos quince años sobre la EP como una enfermedad multisistémica nos acerca a la comprensión de los posibles mecanismos fisiopatológicos de estos trastornos del miocardio, si bien, el esclarecimiento detallado de los mismos está sujeto a estudios más amplios dirigidos a este fin.

A lo largo de esta discusión se expondrá la aportación y las características de la electrocardiografía convencional en los enfermos de Parkinson, se explicarán los hallazgos ecocardiográficos encontrados, las posibles causas de los mismos y las implicaciones diagnósticas y terapéuticas que pudieran tener.

6.1. Electrocardiografía y enfermedad de Parkinson.

6.1.1 Intervalo QT y enfermedad de Parkinson.

El electrocardiograma es una prueba diagnóstica de bajo coste, ampliamente disponible y de fácil realización por lo que es una herramienta básica en la práctica de la cardiología y está recomendada como primera línea en el estudio de todas las cardiopatías y arritmias (209). Como ya se describió en la introducción, los pacientes con EP muestran algunas características electrocardiográficas como son la mayor duración del intervalo QT (corregido o no por frecuencia cardíaca) y la menor variabilidad del R-R, si bien estas no son específicas de la enfermedad (161–163,169,171).

El intervalo QT, que es el tiempo entre el inicio de la onda Q y el final de la onda T, refleja el tiempo de la despolarización y repolarización miocárdica. Los trastornos genéticos de los mismos o su malfunción por las condiciones hidroelectrolíticas, bradiarritmias y/o acción farmacológica producen un aumento de este intervalo, favoreciendo la aparición de postpotenciales precoces, taquicardia ventricular polimórfica, torsades de puntas y muerte súbita (210,211).

En nuestra cohorte de pacientes, la duración media del intervalo QTc no fue significativamente mayor en los pacientes con EP, aunque esto se ha descrito en trabajos previos (162,163). Sin embargo, el porcentaje de pacientes clasificados como QTc prolongado en el grupo de Parkinson fue significativamente mayor que en el grupo control observando un 19% más de pacientes con EP que mostraban QTc largo (mayor a 450 ms si eran hombres o 460 ms si eran mujeres). Aunque clasificamos a los pacientes de este modo, cabe destacar que actualmente tras las recientes recomendaciones, el diagnóstico de síndrome de QT largo se realiza con un intervalo QT corregido superior a 480 ms (212).

En pacientes con EP, se ha descrito una correlación lineal positiva del intervalo QTc con la puntuación de la escala UPDRS (213), con los años de evolución de enfermedad (214)

y con el estadio Hoehn y Yahr (162). En el presente trabajo no hemos encontrado estos hallazgos. Algunos estudios con pacientes con Parkinson han detectado relación entre la duración del intervalo QTc y la disautonomía cardiovascular valorada por maniobras indirectas, observando mayor duración de este intervalo con valores de índice de Valsalva más anómalos y con menor variabilidad de la frecuencia cardíaca (215). Además, también se ha detectado que los pacientes con hipotensión ortostática y con fenómeno non-dipper de la presión arterial presentaban un intervalo QT más largo (162,163). En el presente trabajo no hemos realizado maniobras para la detección de disautonomía cardiovascular ni tampoco hemos analizado la variabilidad de la frecuencia cardíaca ni de la presión arterial mediante holter. Sí se valoró la presencia de síntomas de hipotensión ortostática y de disautonomía mediante el cuestionario PD NMSQuest, no encontrando correlación entre estas y la duración del intervalo QTc en nuestra cohorte.

La causa del incremento del intervalo QTc en los pacientes con EP no es bien conocida. Con los hallazgos de los estudios descritos anteriormente y su relación con la disautonomía, se ha propuesto que el incremento del QT está producido por la denervación autonómica cardíaca y la disminución de neuronas noradrenérgicas (216). La denervación simpática que presentan los pacientes con EP reduciría el tono noradrenérgico miocárdico y prolongaría la duración del potencial de acción. Sin embargo, esto puede ser cuestionable. En contraste con esta hipótesis, se ha demostrado que la hiperactividad simpática producida por la estimulación del ganglio estrellado izquierdo (que forma parte del sistema simpático y que inerva principalmente al ventrículo izquierdo) provoca un aumento del intervalo QT con morfología similar a los pacientes con síndrome de QT largo congénito, y favorece la aparición de postpotenciales y de torsades de puntas (217). Además, se ha propuesto la hipótesis de que el aumento de la actividad simpática participa en la fisiopatología del síndrome de QT largo congénito (SQTL) (218). De hecho, la terapia con beta-bloqueantes

es de elección en el SCTL y la simpatectomía es el tratamiento de rescate en caso de arritmias ventriculares refractarias a tratamiento médico con desfibrilador automático implantable en estos pacientes (212). Por ello, es probable que el incremento del QT en pacientes con EP no sea únicamente debido a la denervación simpática, que paradójicamente es el tratamiento de pacientes con SCTL. Es posible que sea debido a varios factores como una inervación autonómica cardíaca anómala del SNS y SNPS junto con otros mecanismos que quedan por esclarecer, además de los fármacos, que probablemente influyan de forma relevante en el incremento del QT en pacientes con EP.

A pesar de que muchos trabajos han demostrado la independencia del intervalo QTc con respecto a los fármacos antiparkinsonianos (163,219,220), los pacientes con EP reciben a menudo otros fármacos que incrementan el intervalo QTc, como los antipsicóticos o algunos antidepresivos (221). En un estudio reciente, un tercio de pacientes tomaban estos fármacos, y el intervalo QTc de los mismos mejoraba significativamente con la retirada de dichas drogas (164).

El riesgo de muerte súbita que supone el incremento del intervalo QT basal en pacientes con EP es poco conocido. Aunque las principales causas de muerte en pacientes con EP son la neumonía por aspiración y los trastornos cardio y cerebrovasculares (222,223), se ha descrito que hasta el 8% de los pacientes con EP presentan muerte súbita. Un estudio reciente de 16 pacientes con EP a los que se realizó autopsia por haber fallecido sin causa conocida, describe como segunda causa de muerte la muerte súbita observando una autopsia “en blanco” en 4 pacientes. Con estos hallazgos, los autores proponen como causas fundamentales de muerte súbita en pacientes con EP el QT largo y la hipotensión ortostática severa (224).

Aunque el efecto causal neto del incremento del intervalo QT en pacientes con Parkinson aún no se conoce, existe evidencia convincente de que estos pacientes presentan

mayor duración de este intervalo electrocardiográfico estando presente en un porcentaje importante de pacientes (en el presente trabajo el 31% de los pacientes con EP fueron clasificados como QTc prolongado). Dadas las comorbilidades que frecuentemente padecen (infecciones, incontinencia urinaria, depresión, ansiedad, alucinaciones, etc.) y el uso frecuente de fármacos que alargan este intervalo (antidepresivos, neurolépticos o antibióticos macrólidos o quinolonas entre otros), es adecuado tener presente la revisión y seguimiento del intervalo QT en pacientes con EP. Es también conveniente ser cautos y precavidos a la hora de prescribir fármacos que potencialmente puedan aumentar el QT y usar alternativas terapéuticas que tengan menos efecto sobre este intervalo.

6.1.2. Electrocardiografía y subgrupos con mayor afectación ecocardiográfica en pacientes con EP.

La electrocardiografía podría identificar a pacientes con mayor riesgo cardiovascular en la EP mediante la presencia de diferentes alteraciones: bradiarritmias, taquiarritmias, trastornos de la conducción o la presencia de voltajes aumentados sugerentes de hipertrofia ventricular. Existen múltiples métodos para el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) mediante electrocardiografía, si bien los más empleados en la práctica clínica son el de Cornell y el de Sokolow-Lyon, cuya sensibilidad es limitada aunque su especificidad es alta (225,226).

No existen trabajos publicados que analicen los parámetros de HVI o la presencia de trastornos de la conducción en pacientes con EP mediante electrocardiografía. La prevalencia en nuestra cohorte de pacientes con HVI valorada por estos criterios fue baja, del 2 al 4% por Sokolow y del 6 al 8% por Cornell. Aunque puede resultar paradójico ya que aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio tenían HTA y era una población de

edad avanzada, el porcentaje fue similar al encontrado en trabajos de prevalencia de HVI por electrocardiograma en hipertensos (227).

En el presente trabajo no hemos detectado diferencias entre el grupo con EP y el grupo control con respecto al número de pacientes con hipertrofia ventricular valorada por los criterios de Cornell y de Sokolow-Lyon. Tampoco hubo diferencias en el número de pacientes que tenían bloqueo de rama o bloqueo aurículo-ventricular. A pesar de no encontrar diferencias en el porcentaje de pacientes con HVI por electrocardiografía entre el grupo experimental y el control, la media de voltajes de QRS (amplitud en mV) según los criterios de Cornell y Sokolow-Lyon fue significativamente mayor en los pacientes con Parkinson, aunque estaba en rango de la normalidad. Además, encontramos una correlación positiva entre el IMV y los voltajes de QRS medidos por Sokolow-Lyon, al igual que en otros estudios en diferentes poblaciones (228,229). Este hallazgo prueba que también en pacientes con Parkinson existe una relación entre la amplitud de voltaje del QRS y la masa ventricular valorada por ecocardiografía.

Se ha descrito también la correlación entre la amplitud del voltaje del complejo QRS con otros parámetros del ecocardiograma como la FEVI y el valor del E/e' (230). Sin embargo, en nuestra cohorte no encontramos estos hallazgos. Por otro lado, los pacientes clasificados como disfunción diastólica grado II y los que presentaron presiones de llenado elevadas del ventrículo izquierdo no mostraron más frecuencia de HVI por electrocardiograma mediante ningún criterio.

A pesar de la gran utilidad y el fácil acceso al electrocardiograma, con los datos obtenidos del presente estudio, esta herramienta diagnóstica no identificó al subgrupo de pacientes con EP con cardiopatía estructural más severa ni con mayor disfunción diastólica. Aunque la amplitud del voltaje se correlacionó con la masa ventricular en el ecocardiograma, la HVI valorada por electrocardiografía no fue más frecuente en EP. Esto posiblemente se

justifica porque en nuestra cohorte los pacientes estaban predominantemente en fase subclínica y la hipertrofia ventricular no era lo suficientemente importante como para manifestarse electrocardiográficamente, además de la baja sensibilidad de esta prueba para identificar HVI.

6.2. ¿Existe una miocardiopatía por enfermedad de Parkinson?

6.2.1 Insuficiencia cardiaca y clase funcional en la enfermedad de Parkinson.

La patología cardiaca es la tercera causa de muerte en pacientes con EP (231) y la presencia de IC es un fuerte predictor de mortalidad en estos pacientes por detrás de la edad, de la presencia de demencia y de neumonía por aspiración (90). Como se ha descrito anteriormente, un estudio de prevalencia de IC en EP mostró que el 20% de los pacientes con EP la padecen, duplicando la prevalencia de fallo cardiaco en comparación con los sujetos sin EP (91). En este estudio de prevalencia no había diferencias entre los porcentajes de pacientes con cardiopatía isquémica o hipertensiva ni de los diferentes factores de riesgo cardiovascular entre pacientes con EP y sin EP.

La clasificación funcional de la NYHA ofrece una aproximación a la severidad de los síntomas de los pacientes con IC. Si bien presenta limitaciones importantes ya que se ha observado gran variabilidad interobservador (232), y una pobre relación con el consumo de oxígeno máximo en pacientes con IC avanzada (233), es el método más ampliamente utilizado por los cardiólogos para cuantificar la capacidad funcional y en ella se basan las modificaciones del tratamiento en los pacientes con IC.

En nuestra cohorte de pacientes detectamos que los pacientes con EP referían con más frecuencia disnea a moderados y pequeños esfuerzos que el grupo control. Aunque eran pacientes sin diagnóstico de IC, los pacientes con peor clase funcional NYHA mostraron más hipertrofia parietal de VI, más dilatación de aurícula izquierda, mayor disfunción

diastólica y presentaban con más frecuencia presiones de llenado elevadas. Es decir, encontramos una relación entre la clase funcional NYHA y los parámetros ecocardiográficos relacionados con disfunción diastólica. De este modo, validamos en nuestra población de estudio la relación entre la clase funcional NYHA y la disfunción diastólica.

Los pacientes con EP presentan síntomas de fatigabilidad más frecuentemente que la población general. La fatiga se define como “cansancio, hastío o falta de fuerzas” (234), y cuando se usa por médicos o pacientes, puede hacer referencia desde situaciones de depresión hasta cansancio muscular. En la EP, la fatiga es una de las quejas más comunes de la enfermedad afectando seriamente a la calidad de vida y sigue un curso paralelo a la evolución de la enfermedad (235). Está presente en el 30-70% de los pacientes con EP (236), estrechamente relacionada con síntomas no motores como la depresión y los trastornos del sueño (237) y también con los síntomas motores de la enfermedad (238). Abarca desde la falta de motivación hasta la fatiga física con la consiguiente reducción de actividad (239). Por este motivo, la valoración de la clase funcional NYHA en pacientes con EP puede estar influenciada por la fatiga o fatigabilidad. Sin embargo, observamos una correlación entre parámetros objetivos ecocardiográficos y la clase funcional NYHA. Por este motivo, la disnea por disfunción diastólica puede formar parte del conjunto de comorbilidades que incrementen la fatigabilidad en los pacientes con EP.

6.2.2 ¿Hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica como causa de la mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca en EP?

La IC es un síndrome que se define por la presencia de alteraciones en la estructura y/o la función cardiaca que producen un déficit del suministro de sangre oxigenada a la demanda requerida de los diferentes órganos (240). La IC se puede dividir en dos grupos

según el estado de la fracción de eyección del VI (FEVI), de modo que hay IC con FEVI deprimida e IC con FEVI preservada (IC-FEP).

Aunque la IC-FEP puede estar producida por miocardiopatías que afectan fundamentalmente a la función diastólica tales como la hipertrófica, infiltrativas o restrictivas, frecuentemente se trata de una entidad heterogénea en la cual influyen múltiples comorbilidades como la hipertensión - que es el principal factor de riesgo para IC-FEP (241) -, cardiopatía isquémica, obesidad, fibrilación auricular, envejecimiento, diabetes, valvulopatías, síndrome de apnea del sueño, anemia o insuficiencia renal entre otras (242).

A falta de un “gold-standard” suficiente para el diagnóstico de IC-FEP, se han propuesto varios criterios para el diagnóstico. Los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico de IC-FEP han sido recientemente modificados con respecto a los del 2012. Incluyen la presencia de síntomas y signos de IC, FEVI conservada (>50%) o levemente disminuida (40-49%), elevación de péptidos natriuréticos y presencia de cardiopatía estructural y funcional relevante (hipertrofia del VI, aumento del volumen auricular izquierdo o disfunción diastólica).

La diástole es un periodo del ciclo cardíaco que engloba varias fases: el tiempo de relajación isovolumétrica (desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la mitral), el llenado pasivo, la diástasis y el llenado activo con la contracción auricular. Su función depende de la contracción auricular, de la relajación miocárdica (proceso activo del miocardio que retorna a su estado basal tras la contracción) y de la distensibilidad miocárdica (adaptabilidad a incrementos de presión) siendo ambas dependientes de las propiedades de la pared del VI. Cuando existe disfunción diastólica por una relajación prolongada y/o escasa distensibilidad, el VI no puede acoger la sangre a bajas presiones, el llenado es más lento o incompleto, y la presión en la aurícula izquierda aumenta. Además, el llenado del VI se hace más dependiente de la contracción auricular (204,243).

El estudio de la función diastólica se realiza normalmente mediante ecocardiografía. La demostración de disfunción diastólica mediante esta técnica se basa en parámetros que tienen limitaciones porque presentan variabilidad según sea el estado de volemia o precarga del paciente, frecuencia cardíaca, tamaño corporal o edad. No hay ningún parámetro que sea lo suficientemente preciso para emplearlo solo en el diagnóstico de disfunción diastólica, y este se ha de realizar mediante la integración de una serie de datos que valoren función diastólica y estructura cardíaca (hipertrofia, tamaño de cavidades, etc.).

Aunque la valoración de la función diastólica con ecocardiografía tiene limitaciones, esta se recomienda de rutina en el estudio de pacientes con IC o disnea (204). Además de la determinación de FEVI, volúmenes, hipertrofia, presión pulmonar y patrón de llenado ventricular, las guías europeas de IC hacen hincapié en la valoración del volumen de la aurícula izquierda, en la determinación con doppler tisular pulsado de las velocidades diastólicas precoces en el anillo mitral (e') y en el cálculo del cociente de la velocidad pico de la onda de llenado mitral temprano (E) y la velocidad e' (E/e') (240,244). Por ello, son los parámetros analizados en nuestro trabajo. Si bien existen otros parámetros ecocardiográficos para valorar si existe alteración diastólica como el estudio del flujo de venas pulmonares o la velocidad de propagación del flujo en modo-M color, nosotros no las hemos incorporado a nuestro trabajo ya que son parámetros menos empleados en la práctica clínica, requieren exploraciones más prolongadas y pueden estar limitados por la ventana acústica. Aunque en las últimas guías se incluye la valoración de la deformación o “strain” longitudinal como alteración a tener en cuenta para el diagnóstico de IC-FEP (244), tampoco lo hemos incorporado porque el estudio es complejo, requiere más experiencia y equipos con un determinado “software” no disponible en muchas unidades.

6.2.2.1. Caracterización de las alteraciones estructurales.

Según los resultados obtenidos en el presente estudio, los pacientes con EP muestran mayor hipertrofia ventricular y disfunción diastólica, ligadas estrechamente con la IC-FEP (245), sin objetivar diferencias de la FEVI con respecto al grupo control. Por esto, es la predisposición a desarrollar hipertrofia del VI (HVI) lo que podría explicar la mayor prevalencia de IC en estos pacientes. No se realizó el diagnóstico de IC aguda o descompensada en ninguno de los pacientes porque ninguno mostró síntomas o signos cardinales de la enfermedad, si bien 9 pacientes con EP referían disnea de mínimos esfuerzos. Aunque no encontramos diferencias de FEVI entre ambos grupos y en todos los pacientes fue superior al 50%, cabe destacar que los pacientes con EP mostraron mayores volúmenes telediastólico (VDVI) y telesistólico (VSVI) indexados a superficie corporal. A pesar del mayor VSVI (estadísticamente significativo) y la tendencia observada de mayor VDVI en estos pacientes, los valores medios estaban en rango normal.

El VSVI indexado es un índice importante de función y remodelado ventricular (246). Aunque la FEVI es el método recomendado y más extendido para la valoración de la función sistólica global del VI, esta depende de las condiciones de precarga y postcarga, que son independientes de la función contráctil intrínseca del miocardio. En cambio, el VSVI indexado es menos dependiente de la precarga por lo que puede ser mejor indicador de la función contráctil global del VI (247). Ha demostrado ser un predictor pronóstico de supervivencia en pacientes tras un infarto de miocardio (248), y en pacientes con cardiopatía isquémica y FEVI conservada, un VSVI mayor a 21 ml/m² fue predictor de hospitalización por IC (249).

De forma clásica se ha asumido que la IC-FEP o diastólica está producida por situaciones que deterioran la relajación y distensibilidad miocárdica, como la hipertrofia ventricular, que provoca mayor rigidez del miocardio y una cavidad ventricular más

pequeña. El mantenimiento del volumen eyectivo es a expensas de un incremento de la presión intraventricular dada la menor capacitancia del VI. Sin embargo, en los últimos años esta visión de la IC-FEP ha cambiado y actualmente se caracteriza por ser una entidad heterogénea que engloba diferentes fenotipos donde la fisiopatología no solo consiste en la alteración del llenado ventricular (245). Se ha observado que los pacientes con cardiopatía hipertensiva e IC-FEP presentan significativamente mayores volúmenes del VI que pacientes sanos (250). El incremento de presiones de llenado del VI no es la única causa de la IC y se ha propuesto que tanto el aumento de la precarga como las alteraciones de contractilidad son mecanismos implicados en la IC-FEP (251). En un subestudio del ensayo clínico TOPCAT (que estudió la utilidad de espironolactona en IC-FEP) en el que se valoró el grado de deformación miocárdica longitudinal del VI, más de la mitad de los pacientes mostraron alteraciones en este parámetro y estos presentaban peor evolución clínica (252). Otro trabajo reciente realizado en pacientes del ensayo clínico en fase II PARAMOUNT (que estudió la eficacia del LCZ696 en IC-FEP) ha demostrado que los pacientes con IC-FEP presentaban peores índices de deformidad o “strain” longitudinal y circunferencial comparándolos con grupo control (253). De este modo, las alteraciones de la contractilidad participan en los mecanismos de la IC-FEP. Esto podría explicar por qué en los pacientes con EP se observó un VSVI mayor que en el grupo control.

Por otro lado, en el presente trabajo, los pacientes con EP mostraron mayor HVI que el grupo control. Estos pacientes tenían mayor IMV medio y el porcentaje con hipertrofia moderada o severa fue significativamente mayor en EP que en grupo control. Si bien los valores de corte para hipertrofia de VI de las guías actuales de cuantificación de cavidades difieren según se obtenga con modo M o con eco 2D, nosotros hemos asumido los valores de corte del modo M porque son más exigentes (mujeres $> 88 \text{ g/m}^2$, hombres $> 105 \text{ g/m}^2$ en 2D frente $>95 \text{ g/m}^2$ en mujeres y $> 115 \text{ g/m}^2$ en hombres si se realiza en modo M). Aunque

existen trabajos que demuestran que la indexación de la masa ventricular por altura tiene ventajas sobre el área de superficie corporal, los estudios poblacionales más grandes se han realizado indexando con superficie corporal, por lo que las guías recomiendan este método y es el empleado en nuestro trabajo (203,254,255). A pesar de las limitaciones de la cuantificación de masa ventricular mediante ecocardiografía bidimensional y de las fórmulas de cálculo empleadas, este sigue siendo el método recomendado, más ampliamente empleado, de más fácil acceso y de menor coste, manteniendo su utilidad en estudios comparativos con grupo control.

El incremento del IMV es un factor predictor de la morbilidad y mortalidad cardiovascular (256). Son muchos los factores de riesgo relacionados con HVI entre los que cabe destacar la hipertensión, la diabetes, la enfermedad renal crónica o el aumento del índice de masa corporal (257). Sin embargo, en el presente trabajo la asociación de la EP con la HVI fue independiente de estos factores.

La masa del ventrículo izquierdo está íntimamente relacionada con el remodelado ventricular (255). La aproximación a la geometría del VI permite la identificación del proceso adaptativo del corazón. La relación entre el grosor de la pared del VI y el radio de esta cámara, conocido como grosor parietal relativo (GPR), es el parámetro clásico que permite realizar esta aproximación. El GPR depende solamente de la presión sistólica del VI (258). Sin HVI, un GPR aumentado ($\geq 0,45$) define el remodelado concéntrico del VI y cuando el IMV y el GPR están aumentados, existe HVI concéntrica. Si el GPR es menor a 0,45 y existe HVI, esta es HVI excéntrica relacionada principalmente con la sobrecarga de volumen (207).

El remodelado concéntrico refleja la respuesta temprana del corazón a la sobrecarga de presión y es la fase inicial antes del desarrollo de la HVI concéntrica establecida (259). Los valores normales del GPR están entre 0,33 y 0,42 y actualmente el valor de corte es 0,42

(203), si bien en nuestro estudio empleamos el valor de corte de 0,45 en consonancia a los estudios poblacionales realizados más importantes que definieron los diferentes patrones geométricos del VI (207,260,261). En nuestro estudio, observamos mayor porcentaje de pacientes con GPR mayor a 0,45 en el grupo con EP, y el GPR medio era significativamente mayor en EP excluyendo a los pacientes con hipertensión y diabetes.

El volumen auricular izquierdo (AI) también fue significativamente mayor en pacientes con Parkinson que en el grupo control y se correlacionó significativamente con la clase funcional NYHA que mostraron los pacientes. La EP mostró una relación independiente con el volumen auricular izquierdo, así como el índice de masa corporal y la presión arterial sistólica, que ya han sido descritos como factores directamente relacionados con la dimensión de la AI (262,263).

El volumen de la AI refleja la función diastólica del VI (264) y, por este motivo, la presencia de una AI dilatada (mayor a 34 ml/m²) es un criterio indispensable en el diagnóstico de disfunción diastólica crónica del VI (204) y un volumen < 29 ml/m² excluiría la presencia de IC-FEP (265).

Günaydin y colaboradores han publicado recientemente un estudio con ecocardiografía que valoró los cambios sobre la pared aórtica, la estructura y la función cardíaca en pacientes con EP e hiperhomocisteinemia producida por levodopa (107). Este es el único trabajo publicado que estudia la función y estructura cardíaca en EP y grupo control con ecocardiograma. Se excluyeron a todos los sujetos hipertensos y diabéticos además de los que tenían enfermedad renal crónica o cardiopatía conocida. No encontraron diferencias en el IMV ni en el diámetro de la AI entre 65 sujetos con EP y 32 sujetos de grupo control, pero no valoraron el remodelado ventricular ni describieron medidas de la AI ni del VI en volumen indexado. La valoración de las dimensiones de la AI mediante diámetro es muy discutible porque solo realiza una valoración uniplanar (anteroposterior) lo cual ha

demostrado tener importantes limitaciones y actualmente no se recomienda su utilización (203). En cuanto al IMV, este trabajo emplea el mismo parámetro que nosotros. La exclusión de pacientes hipertensos o diabéticos puede influir al respecto. Como se propone posteriormente en la discusión sobre la etiología de estas alteraciones cardíacas, puede existir un sinergismo entre la EP y la hipertensión. La repercusión cardiológica de la hipertensión en pacientes con Parkinson puede ser mayor en base a las alteraciones autonómicas cardiovasculares y al sustrato genético de los pacientes.

La posibilidad de que la EP tenga relación con la HVI se refuerza con la relación observada entre el IMV y los estadios Hoehn y Yahr. En el presente trabajo se ha encontrado una correlación positiva entre la masa del VI y el grado de remodelado ventricular concéntrico con lo estadios de severidad de la EP, de modo que los pacientes con EP más severa mostraron más HVI concéntrica.

6.2.2.2. Caracterización de las alteraciones funcionales.

En consonancia con las alteraciones estructurales descritas previamente, los pacientes con EP presentaron con más frecuencia disfunción diastólica y presiones de llenado del VI elevadas. Además, presentaron de forma significativa peor índice de funcionalidad miocárdica global (índice de Tei) que el grupo control.

En este estudio, el 30% de los pacientes con EP mostraron disfunción diastólica según los parámetros ecocardiográficos obtenidos y un 6% en el grupo control. En el 32% de pacientes con EP se estimaron presiones de llenado elevadas mientras que en el grupo control fue del 4%. Los estudios en población general sobre prevalencia de disfunción diastólica muestran porcentajes dispares. Desde un estudio reciente en latinos que describe un 50,3% (266), hasta otros trabajos que observan prevalencia entre 20-25% (267,268). Otro estudio europeo encontró disfunción diastólica en el 15,8% en mayores de 65 años (269). En

un trabajo que analizó el grado de disfunción diastólica en mayores de 45 años, la prevalencia era de un 21% de disfunción diastólica leve y un 7% de disfunción diastólica moderada-severa (270). La disparidad de estos datos puede explicarse por la variedad de parámetros analizados y por la falta de criterios sencillos y bien establecidos que definan la disfunción diastólica y la cuantifiquen por ecocardiografía. Todos los parámetros presentan limitaciones y la valoración se basa en el análisis conjunto de varios de estos parámetros tal como recomiendan las guías (204).

En el presente trabajo, comparado con los estudios descritos, encontramos un bajo porcentaje de disfunción diastólica en el grupo control (4%), si bien excluimos a pacientes con cardiopatía conocida. El hecho de que estos trabajos de prevalencia se hayan hecho en población general sin excluir a pacientes con enfermedad cardíaca conocida, probablemente explique estas diferencias.

Hemos clasificado a los pacientes según los algoritmos propuestos en las guías actuales e incluimos como pacientes con disfunción diastólica a los que tenían volumen de AI aumentado con reducción de velocidad de desplazamiento del anillo mitral por doppler tisular. Clasificamos en: grado 1 si cociente $E/A < 0,8$ y E/e' promedio ≤ 8 ; grado 2 si E/A $0,8-1,5$ y E/e' promedio $9-12$; y grado 3 si $E/A \geq 2$ y E/e' promedio mayor a 13. Sin embargo, en los trabajos anteriores la clasificación realizada se ha hecho empleando otros parámetros y algoritmos existiendo discrepancias entre los mismos.

Esta clasificación se ha relacionado con el pronóstico, e incluso en asintomáticos con disfunción grado 1, la mortalidad a 3-5 años era 5 veces mayor que en el grupo sin disfunción (270).

Dado que todos los pacientes mostraron FEVI preservada, el algoritmo para la estimación de presiones de llenado del VI incluyó E/e' , volumen de AI y presión sistólica pulmonar sin valorar el patrón de llenado transmitral. Es conocido que la estimación de

presiones de llenado del VI con pacientes con FEVI normal es más difícil que cuando la FEVI está disminuida. Si el ratio E/e' promedio era superior a 13 o si estaba entre 9 y 13 pero presentaban AI dilatada, o cambios del E/A significativos con Valsalva y/o presión sistólica pulmonar elevada, se clasificaban como presiones de llenado elevadas.

En pacientes con Parkinson obtuvimos valores medios significativamente inferiores de las velocidades tempranas diastólicas (e') en septum y porción lateral del anillo mitral, y valores medios superiores del cociente E/e' septal, lateral y promedio. Excluyendo a pacientes con hipertensión y diabetes, el E/e' septal y promedio eran significativamente mayores y los valores de e' se mantenían inferiores en el grupo de Parkinson. En el análisis multivariante, la edad y la EP fueron los factores independientes relacionados con estos parámetros. Comparando estos valores promedio con los valores estandarizados por edad actualmente de referencia obtenidos del estudio NORRE, observamos que los pacientes con EP presentaban valores del e' inferiores y valores superiores de E/e' (271). Sin embargo, a diferencia de lo que sucedía con el IMV y el GPR, no encontramos correlación entre estos parámetros y los estadios de severidad de Parkinson.

Estos hallazgos son similares a los encontrados en el trabajo de Günaydin, quienes encontraron valores de e' menores y E/e' mayores en pacientes con EP comparándolos con grupo control (107). Además, estos encontraron valores inferiores del cociente E/A, mayor tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) y mayor tiempo de deceleración (TD) en el grupo con EP. Estos autores, proponen que esta diferencia en los parámetros de función diastólica está en relación con los niveles más altos de homocisteína en pacientes con EP en tratamiento con levodopa. Sin embargo, en este trabajo, a pesar de excluir a pacientes hipertensos, el grupo con EP tuvo significativamente cifras de presión arterial diastólica más elevadas, lo que supone una limitación a la interpretación de estos resultados. Además, aunque los valores de función diastólica fueron peores en EP, en este trabajo no se encontró

ni más hipertrofia ni mayor dimensión de AI que en el grupo control. Aunque la disfunción diastólica puede no aparecer de forma conjunta con HVI y se ha observado que puede preceder al aumento de la masa del VI (243), es llamativo que en este trabajo el IMV fuera similar en ambos grupos. Por otro lado, si bien es cierto que la hiperhomocisteinemia se ha puesto en relación con disfunción diastólica en hipertensos (272,273), el volumen de la AI habría de estar incrementado si asumimos que los pacientes tienen más disfunción diastólica porque es una consecuencia directa del aumento de presiones de llenado del VI, y de hecho, es un criterio indispensable para hablar de alteración en la función diastólica (204).

Es posible que el aumento de concentraciones de homocisteína estén relacionadas con peor función diastólica. No obstante, el daño miocárdico de esta molécula debería ser aditivo y los sujetos con mayor evolución y años de EP deberían presentar peores cifras de función diastólica y tener la AI más dilatada. Si embargo, en nuestro trabajo, donde el 88% de nuestros pacientes con EP estaban en tratamiento con levodopa, no hemos encontrado ni correlación entre el volumen de AI, e' o E/e' con los años de evolución de Parkinson.

A diferencia del trabajo de Günaydin, no encontramos diferencias entre los dos grupos en los parámetros del flujo de llenado mitral (velocidad de onda E, cociente E/A, tiempo de deceleración –TD- y TRIV). Estos parámetros en pacientes con FEVI conservada no se correlacionan bien con los parámetros hemodinámicos de la diástole, por lo que su valor es limitado (204). Además, un menor cociente E/A, mayor TRIV y mayor TD, serían propios de disfunción diastólica grado 1 (con mayor volumen de AI y e' y E/e' alterado) o de sujetos sanos ancianos (con valores de E/e' , e' y volumen de AI normales). Sin embargo, en la disfunción diastólica grado 2, el E/A, el TRIV y el TD se “pseudonormalizan” y son equiparables a los sujetos normales. En este caso, los pacientes con disfunción grado 2 tendrían valores anómalos de e' y E/e' y con la maniobra de Valsalva se diferencian de los sujetos sanos al reducir el cociente E/A. En nuestro trabajo, había un 10% de pacientes con

EP que tenían disfunción diastólica grado 2 y es posible que los valores medios de E/A, TRIV y TD no difirieran entre ambos grupos por los valores “pseudonormales” que tenían estos pacientes.

Las sociedades internacionales de ecocardiografía y de cardiología recomiendan la valoración de e' y del cociente E/e' de modo que, un valor de e' promedio inferior a 9 cm/s y $E/e' \geq 13$, son clave para el diagnóstico de IC-FEP según las guías europeas actuales (204,244). La velocidad e' es un parámetro que informa del estado de la relajación del miocardio y el cociente E/e' permite una estimación de las presiones de llenado del VI, que están elevadas si E/e' es superior a 13 (o 12 si es E/e' lateral o 15 si es septal). Sin embargo, una revisión sistemática y un metaanálisis reciente sugiere que el cociente E/e' tiene limitaciones para estimar la presión de llenado de VI en pacientes con FEVI conservada y la correlación observada entre ambas variables no es alta (274). En esta revisión sistemática, el cociente E/e' muestra alta especificidad pero baja sensibilidad en pacientes con presiones de llenado elevadas, siendo el E/e' septal el parámetro que mejor correlación presenta. Mientras que el E/e' septal mayor a 15 sugiere presiones de llenado elevadas, E/e' septal inferior a 8 no descarta presiones elevadas y puede resultar engañoso. Los autores hacen hincapié en la falta de evidencia sobre este parámetro y sobre su aplicabilidad en el diagnóstico de la IC-FEP, no pudiendo recomendar ningún valor de corte para este propósito.

Los datos del presente trabajo comparativo muestran que los pacientes con EP presentaron mayor alteración en la relajación miocárdica y es posible que también tengan presiones de llenado de VI más altas que los sujetos del grupo control. La repercusión clínica de estos hallazgos es incierta dados los resultados del estudio descrito previamente.

En este trabajo, los pacientes con EP presentaron un índice de Tei medio mayor que el grupo control ($0,4 \pm 0,2$ frente $0,3 \pm 0,1$, $p=0,005$). El índice de Tei o de funcionamiento miocárdico global es un parámetro que valora conjuntamente la función sistólica y diastólica

y se basa en el hecho de que cuando existe disfunción sistólica existe un aumento de los tiempos de contracción y de relajación isovolumétrica con una reducción del tiempo de eyección (205). Es independiente de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial, postcarga, precarga, insuficiencia mitral y geometría ventricular (205,275,276). Es fácil de realizar y técnicamente es un método altamente reproducible con baja variabilidad intra e interobservador (205,206). El valor medio normal del índice de Tei es $0,39 \pm 0,05$ y se considera normal si es inferior a 0,4. Tiene valor pronóstico en pacientes con IC crónica y en los que han sufrido un infarto de miocardio (277,278).

Este índice puede obtenerse con doppler pulsado o con doppler tisular y parece existir equivalencia entre ambos métodos (279). Este último ofrece ventajas ya que es menos dependiente de las condiciones hemodinámicas, se miden los tiempos en el mismo latido sin estar influido por la diferencia latido-latido, y valora a la vez la función sistólica y diastólica (280).

En pacientes con alteración de la relajación miocárdica (que sucede tanto en IC-FER como en IC-FEP) esta se prolonga, aumentando el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV). Este tiempo forma parte del índice de Tei por lo que es sensible para la detección de deterioro de la relajación (206). Se ha propuesto que este parámetro ofrece mejor fiabilidad para detectar la disfunción de relajación miocárdica que los parámetros convencionales (276). Sin embargo, el índice de Tei puede no ser un buen parámetro para identificar grados más severos de disfunción diastólica. En los casos de patrón de llenado mitral pseudonormal o restrictivo, el TRIV es normal o más corto respectivamente, de modo que el índice puede ser menor. Mientras que con FEVI reducida el índice de Tei detecta disfunción diastólica severa (276), algunos trabajos han demostrado limitaciones de este para valorar fisiología restrictiva o pseudonormal en pacientes con FEVI conservada (281,282). En el presente trabajo hemos podido constatar estos hallazgos, observando que el valor de

este índice aumentaba en pacientes con disfunción diastólica grado 1, mientras que disminuía en el grado 2, con valores similares a los de sujetos sanos.

A pesar de esto, otros estudios que emplearon tanto doppler pulsado como doppler tisular han demostrado la utilidad del índice de Tei para la cuantificación de disfunción diastólica con FEVI preservada y para diferenciar los grados más severos de disfunción diastólica (280,283).

En conclusión, nuestros resultados hacen posible una relación de causalidad que hasta ahora no había sido explorada entre la HVI concéntrica, peor función miocárdica global y diastólica y la enfermedad de Parkinson.

6.2.3 ¿Existe una explicación etiológica a estos hallazgos?

Hasta nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que observa un mayor porcentaje de hipertrofia ventricular, remodelado concéntrico junto con disfunción diastólica en pacientes con Parkinson. En cuanto a la etiología de estas alteraciones, no es posible definirla con exactitud pero se proponen varias hipótesis en relación a la evidencia científica actual en EP y entidades similares.

6.2.3.1. Denervación autonómica cardiaca.

La degeneración del SNA cardiovascular en la EP es muy frecuente y está demostrada con estudios histológicos y técnicas de imagen cardiovascular (132,133,135,136). Como se describió en la introducción de este trabajo, la afectación del SNA cardiovascular en EP sucede precozmente en la fase pre-motora, con progresión centripeta (de distal a proximal) y de forma independiente al daño del SNC. La denervación del SNA cardiovascular provoca HO y disregulación de la presión arterial, incompetencia cronotropa en ejercicio, escasa variabilidad de frecuencia cardiaca y respuesta anómala a

maniobra de Valsalva, pero no conocemos todavía si provoca cambios estructurales o funcionales en el corazón. Algunos trabajos de investigación molecular han demostrado que existe relación entre la regulación entre miofibroblastos y cardiomiocitos con la sinapsis de neuronas simpáticas, de modo que la alteración de esta interacción puede contribuir al desarrollo de enfermedades cardíacas (284,285).

Para comprender la posibilidad de esta interacción entre SNA y miocardio en EP proponemos el símil de la miocardiopatía diabética (MCDM). El concepto de MCDM aún es controvertido, y hace referencia los cambios en la estructura y la función del miocardio que no son atribuibles a otros factores como hipertensión o cardiopatía isquémica (286).

Hasta el 90% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y hasta el 73% de los pacientes con tipo 2 presentan neuropatía autonómica cardíaca afectando tanto al SNS como al SNPS (287). La afectación del SNA en la diabetes comparte muchas semejanzas con la que podemos encontrar en la EP: ambas provocan HO, fatiga, incremento del intervalo QT, alteraciones de la respuesta a maniobra de Valsalva, supersensibilidad a catecolaminas por la denervación, descenso de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y neurodegeneración postganglionar (174).

En pacientes con diabetes mellitus se ha demostrado que tanto la denervación simpática como la parasimpática se relacionan con alteraciones de la función diastólica. Un estudio en pacientes menores de 55 años y diabetes tipo 1 observó una correlación positiva entre la neuropatía autonómica y el grosor del septum interventricular, y una correlación negativa con el cociente E/A (288). Otro trabajo en pacientes sin cardiopatía y diabetes tipo 2 encontró que la neuropatía autonómica cardíaca valorada por SPECT miocárdico con I^{123} -MIBG se correlacionaba con alteración diastólica y sistólica valorada por doppler tisular (e' y s') con independencia de hipertensión, edad y otros factores (289). Otros estudios también

en pacientes diabéticos han observado correlación entre neuropatía autonómica cardíaca y disfunción diastólica e HVI valorada por resonancia magnética cardíaca (290,291).

En el presente trabajo valoramos la presencia de disautonomía mediante el cuestionario de síntomas no motores NMSQuest PD. En concreto, en pacientes con Parkinson encontramos una correlación positiva entre las puntuaciones más altas de síntomas disautonómicos y el IMV. Aunque no cuantificamos la afectación del SNA mediante técnicas de imagen de medicina nuclear ni con otras maniobras, esta relación hace posible que, al igual que sucede en los pacientes diabéticos, la alteración del SNA cardiovascular en Parkinson influya en la función y estructura del corazón.

En las fases iniciales de la neuropatía autonómica cardiovascular en diabéticos se afecta principalmente el SNPS, de modo que existe una predominancia del tono simpático hasta estadios más avanzados cuando se afecta también el SNS. Esta predominancia del SNS podría producir una hiperactivación del eje renina-angiotensina que propiciara el desarrollo de la HVI y disfunción diastólica (291). Varios estudios han mostrado relación entre el aumento de actividad del SNS y la disfunción diastólica e IC-FEP (292,293).

Al igual que en la disfunción del SNA cardiovascular por diabetes, es bien conocido que en la EP la afectación del SNPS sucede desde el primer estadio de la enfermedad, sin embargo, la degeneración del SNS también se observa en estadios precoces (54). Se necesitan más estudios para conocer si existe una predominancia de alguno de estos sistemas en fases iniciales de la EP y así valorar si la dominancia del tono simpático sobre el parasimpático podría estar involucrada en la HVI al igual que en los diabéticos.

6.2.3.2. Alteraciones de la regulación de la presión arterial en pacientes con EP.

Una de las principales implicaciones de la afectación del SNA cardiovascular en la EP es la alteración de la regulación de la presión arterial. Por otra parte, la hipertensión arterial es la comorbilidad más frecuente en pacientes con EP (294).

La alteración de la regulación de la presión arterial consiste principalmente en una mala adaptación y en una respuesta anómala a los cambios hemodinámicos del flujo sanguíneo (cambios posturales, redistribución del flujo por situaciones como el proceso digestivo, el ejercicio, etc.). De este modo se produce HO, presente en un tercio de los pacientes (131), hipotensión postprandial, presente hasta en el 60% (115), e hipertensión supina, cuya prevalencia puede llegar hasta 77,8% de los pacientes con HO y en el 66,7% de los que no tienen HO (152). En concreto, la hipertensión arterial supina se correlaciona con la ausencia patológica del descenso normal de la presión arterial nocturna (fenómeno “non-dipper”). Se ha encontrado que al menos el 40% de los pacientes con EP pierden el descenso nocturno de la presión arterial (116). Esto se relaciona con mayor tasa de lesión de órgano diana entre los que están la HVI y la disfunción diastólica (295,296).

Por otra parte, la variabilidad de la presión arterial también se ha relacionado con daño cardíaco. Se ha observado que en pacientes con fallo autonómico, una mayor variabilidad de las cifras de presión arterial a lo largo del día se correlacionaba con HVI (297,298). Un estudio en ratones demostró que el incremento de variabilidad de la presión arterial producía un aumento de la masa del VI por la activación de vías autocrinas en respuesta al estrés mecánico (299). Los pacientes con EP presentan mayor variabilidad de la presión arterial comparándolos con grupo control de forma independiente a la severidad de la EP y parece estar presente desde fases iniciales de la enfermedad pudiendo contribuir a la HVI (300,301).

Cabe destacar además que el control de las cifras de presión arterial en pacientes con EP es difícil por la tendencia a la HO y la mayor variabilidad de cifras de presión arterial a lo largo del día. Un estudio comparó la variabilidad entre pacientes con EP y grupo control y observó que el 35,1% de pacientes con EP presentaban cifras de PAS superiores a 200 mmHg a lo largo del día frente al 13,6% en el grupo control, y un 64,9% con EP tenían PAD mayor a 100 mmHg frente al 18,2% del grupo control (300). Esto puede resultar en un mal control de la hipertensión en estos pacientes y puede propiciar el desarrollo de cardiopatía con más frecuencia que el resto de pacientes hipertensos sin EP.

En el presente trabajo, en el grupo con EP había un 46% con hipertensión arterial y un 50% en el grupo control, sin diferencias significativas. En cuanto al tratamiento antihipertensivo, no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que tomaban IECA o ARA2, beta-bloqueantes o calcio-antagonistas. En el grupo con EP, la tasa de pacientes con HVI detectada fue del 48%, superior a la de pacientes hipertensos (46%). Sin embargo, en el grupo control, el porcentaje con HVI fue del 30%, inferior al de hipertensos (50%). En cuanto al remodelado concéntrico, estaba presente en el 59,3% del grupo de EP, de nuevo superior al porcentaje de hipertensos, mientras que en el grupo control fue del 40,7%. Cuando analizamos solo a los pacientes normotensos, el grupo con EP mostró significativamente más remodelado concéntrico que el grupo control. De este modo, la HVI y el remodelado concéntrico fueron más frecuentes en la EP que la hipertensión. Por ello, parece que, si bien puede existir un sinergismo entre hipertensión arterial y EP, existen además otros factores que influyen en la HVI y el remodelado concéntrico.

Con la evidencia actual, es muy probable que en pacientes con Parkinson la disfunción del SNA y las alteraciones de la regulación de la presión arterial estén implicadas en el desarrollo de hipertrofia ventricular y disfunción diastólica debido al peor control de la presión arterial en hipertensos, la mayor variabilidad circadiana, la HO y la hipertensión

supina. En este trabajo no valoramos la variabilidad de la presión arterial ni su perfil circadiano, por lo que se requieren otros estudios que comprueben esta hipótesis y analicen la repercusión sobre la estructura y función cardíaca de las alteraciones del SNA en EP.

6.2.3.3. Regulación celular del estrés oxidativo y metabolismo mitocondrial en la EP y su papel en miocardio.

En la etiología de la IC-FEP frecuentemente participan múltiples patologías entre las que cabe destacar la hipertensión arterial, el envejecimiento, la obesidad o la diabetes. El envejecimiento produce cambios en el miocardio que provocan un enlentecimiento de la relajación (primera fase de la diástole) de modo que encontrar cociente E/A menor a 1 y una disminución de los valores e' es normal y fisiológico en sujetos mayores a 60 años sin patología cardiovascular (204).

Al igual que sucede en el resto de pacientes con IC-FEP, las alteraciones en la estructura y función cardíaca en la EP deben obedecer a varios factores. Como ya se ha expuesto previamente, las alteraciones del SNA cardiovascular y la disregulación de la presión arterial influirán en el desarrollo del incremento de la masa y rigidez ventricular, además de la influencia del envejecimiento y de la morbilidad cardiovascular que frecuentemente acompaña a los pacientes con Parkinson.

A la luz de las nuevas investigaciones en biología molecular, la respuesta del miocardio en pacientes con EP a la hipertensión, diabetes o senectud puede ser exagerada y más deletérea. Como ya se explicó en la introducción, en los últimos años se ha observado que los genes implicados en la etiopatogenia del Parkinson hereditario y esporádico tienen un papel muy relevante en la función miocárdica por su efecto protector celular ante el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial. Animales knockout para genes PARK1, PARK6 y

PARK7 desarrollan mayores cicatrices por infarto provocado y mayor hipertrofia ventricular ante una constricción aórtica artificial (193).

Aunque existen más genes que los descritos implicados en la EP y la mayoría de casos de esta enfermedad son esporádicos sin que se conozcan exactamente las alteraciones genéticas presentes, es posible que las alteraciones en algunos de los genes predispongan en estos pacientes a una respuesta exagerada y anómala a situaciones de estrés tanto a nivel neuronal como a nivel miocárdico. Los pacientes con EP pueden ser más susceptibles para sufrir alteraciones miocárdicas ante diferentes situaciones de estrés. De este modo, los hipertensos podrían desarrollar más HVI, el envejecimiento produciría alteraciones de la relajación más pronunciadas, y la isquemia podría tener peores consecuencias.

6.2.3.4 Aterosclerosis y riesgo cardiovascular en pacientes con EP.

Se ha observado que los pacientes con EP tienen más riesgo de infarto agudo de miocardio y de accidente cerebrovascular (92,93). Este incremento de enfermedad cardiovascular en pacientes con Parkinson puede explicarse por el aumento de inflamación sistémica y de radicales libres (302), por alteración de la regulación de la presión arterial (HO, hipertensión supina) (123,124,303), por el aumento de homocisteína derivado del uso de levodopa (107), y/o por alteraciones genéticas descritas previamente en pacientes con EP que hagan a estos pacientes más susceptibles a la isquemia miocárdica. Además, las alteraciones del SNA cardiovascular también pueden influir en el desarrollo y predisposición a la isquemia miocárdica como sucede en la disfunción del SNA por diabetes al disminuir la reserva del flujo coronario (287,304). Es muy probable que el daño del SNA cardiovascular en EP provoque también alteraciones funcionales de la circulación coronaria, aunque se necesitan estudios que comprueben esta asociación.

La isquemia miocárdica provoca disfunción diastólica y la enfermedad coronaria es una de las principales causas de IC-FEP con peor pronóstico en relación a otras etiologías (305). La mayor prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes con EP podría participar en la mayor frecuencia de disfunción diastólica que presentan estos pacientes.

En la cohorte del presente trabajo se excluyeron los pacientes con cardiopatía isquémica conocida. De este modo, eliminando la hipoperfusión miocárdica como factor de confusión, hemos querido aumentar la especificidad de las alteraciones ecocardiográficas encontradas, aunque no podemos descartar que algunos de los pacientes tuvieran cardiopatía isquémica silente. En la población general de pacientes con EP la contribución de la cardiopatía isquémica en el desarrollo de IC y disfunción diastólica seguramente sea importante.

En conclusión, creemos que probablemente la etiología de la disfunción diastólica y de la HVI concéntrica en los pacientes con EP sea multifactorial. Proponemos que las principales causas que intervienen en su desarrollo son la disfunción del SNA cardiovascular, la alteración de la regulación de la presión arterial con mayor variabilidad circadiana, más hipertensión supina, más hipotensión ortostática y probablemente peor control de la hipertensión arterial, y la interacción y sinergismo entre el bagaje genético de pacientes con Parkinson y el envejecimiento y enfermedades frecuentes que suponen un aumento del estrés miocárdico como son la hipertensión o la diabetes. Además, la cardiopatía isquémica silente o sintomática que padezcan un gran número de pacientes con EP puede contribuir a la disfunción del llenado y relajación miocárdica.

6.2.4. Implicaciones en el diagnóstico.

Los pacientes con EP tienen más riesgo de desarrollar IC, la cual tiene mal pronóstico y es una causa de mortalidad importante en estos pacientes. Detectar de forma precoz

alteraciones funcionales y estructurales cardíacas en fase preclínica puede ofrecer beneficios, evitar descompensaciones y situaciones graves. Por ello, una de las cuestiones relevantes de este trabajo es demostrar si los pacientes con Parkinson se benefician del estudio electro y ecocardiográfico precoz para detectar anomalías cardíacas subyacentes y así, adelantarse al desarrollo de IC clínica.

Dada la evidencia actual y las repercusiones fatales que puede conllevar, es aconsejable el seguimiento y monitorización del intervalo QT en pacientes con EP, sobre todo si tienen fármacos que puedan incrementar su duración. Por otro lado, el electrocardiograma solo parece detectar a los pacientes con cardiopatía más avanzada y HVI muy significativa, por lo que su sensibilidad parece baja para detectar HVI o disfunción diastólica en EP.

A la luz de los hallazgos observados, también es aconsejable incidir en la anamnesis sobre la disnea y sobre signos de IC en el seguimiento de estos pacientes. En cuanto a la realización de ecocardiografía, además de los pacientes sintomáticos, creemos que puede indicarse en pacientes hipertensos, en pacientes que tomen fármacos con efectos potenciales sobre el corazón, como algunos antiparkinsonianos (por ejemplo el pramipexol, como se discutirá a continuación), y en pacientes que refieran mayor fatigabilidad o queden dudas de si la existencia de cardiopatía pudiera contribuir a un aumento de la fatiga. Dado que las alteraciones ecocardiográficas se presentan con mayor frecuencia en pacientes de Parkinson con estadios clínicos más avanzados, la ecocardiografía puede revelar información preclínica relevante. El beneficio de llevar a cabo un cribado sistemático con ecocardiografía en estos pacientes tendrá que aclararse con trabajos más específicos.

6.2.5. Implicaciones en el tratamiento y en el pronóstico.

Las diferentes causas previamente expuestas pueden hacer que los pacientes con EP sean más susceptibles de desarrollar HVI y disfunción diastólica y por ello, padecer IC-FEP con más frecuencia. Los pacientes con IC y Parkinson tienen condicionantes de mal pronóstico que no están presentes en el resto de pacientes con IC. Estos son la mayor dificultad de control de cifras de presión arterial, la mayor fragilidad y dependencia, la polimedicación y la predisposición a QT largo y arritmias ventriculares entre otros. Estos factores explicarían por qué los pacientes con EP presentan mayor mortalidad tras un evento coronario (223).

La HVI, el remodelado concéntrico, un volumen auricular izquierdo por encima de 34 ml/m^2 , la disfunción diastólica y el índice de Tei tienen importancia pronóstica, siendo todos ellos factores independientes de eventos cardiovasculares (256,270,277,306,307).

En la disfunción diastólica preclínica las comorbilidades juegan un papel determinante para que estos pacientes desarrollen IC en el futuro (243). El adecuado control de la presión arterial, la diabetes, enfermedad pulmonar, obesidad, fibrilación auricular, anemia o la insuficiencia renal pueden ser más importantes que la medicación específica cardiovascular para evitar la descompensación. Los pacientes con Parkinson se benefician de un adecuado tratamiento y de un estrecho seguimiento de las diferentes comorbilidades, que son muy frecuentes en ellos.

En cuanto al tratamiento específico cardiovascular, a diferencia del tratamiento de la IC-FER, en IC-FEP ningún tratamiento ha demostrado reducción de la mortalidad (244). En IC-FEP no hay ningún fármaco recomendado per se. El manejo sintomático se realiza con diuréticos y el candesartán y la ivabradina (en ritmo sinusal) demostraron mejorar la clase funcional NYHA en IC-FEP (308,309). Existe alguna evidencia de que el nevigolol en pacientes en ritmo sinusal y la espirolactona pueden reducir el número de

hospitalizaciones en IC-FEP (310,311), a diferencia de IECA o ARA2, con resultados no concluyentes al respecto (308,312). En estudio aún, la ranolazina ofrece resultados alentadores ya que en animales mejoró los parámetros hemodinámicos en fallo diastólico (313). Otros fármacos como los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 no mejoraron la capacidad funcional de pacientes con IC-FEP (315).

En cuanto al tratamiento antiparkinsoniano, si la EP interviene en la fisiopatología de la disfunción diastólica, actualmente no podemos realizar el control de dicha enfermedad dada la ausencia de tratamientos que eviten la progresión de la neurodegeneración.

El manejo de la hipertensión arterial en pacientes con EP, presente en aproximadamente el 40% (294), es un dilema por la aparición de HO. No existen recomendaciones específicas de tratamiento antihipertensivo para la EP. Dada la mayor variabilidad de las cifras, la aparición de HO o de hipertensión supina y/o nocturna, se aconseja el empleo frecuente de la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) para asesorar en el control y seguimiento de los pacientes (119,316). Además, en pacientes con EP e hipertensión es también recomendado la valoración de ortostatismo (caída de la PAS más de 20 mmHg o de la PAD más de 10 mmHg en los tres primeros minutos tras levantarse).

En cuanto al tratamiento antihipertensivo, además de la monitorización y control con MAPA, no se aconseja el uso de diuréticos o calcio-antagonistas ya que propician y pueden empeorar la HO (119). Los IECA, ARA 2 o beta-bloqueantes tienen menor efecto sobre la HO. Los beta-bloqueantes con efecto simpaticomimético pueden ser aconsejables en pacientes hipertensos con HO ya que el pindolol demostró efecto protector en el desarrollo de HO en ancianos (317). Si tiene HO, se aconsejan medidas de estilo de vida como el incremento de ingesta de agua, consumir 10 gramos de sal al día, usar medias compresivas, evitar ambientes calurosos que favorezcan la vasodilatación, maniobras de contrapresión,

realizar cambios posturales lentamente y realizar ejercicio físico no intenso (316). El empleo de mineralocorticoides, midodrina (alfa-1 agonista) o clonidina han demostrado mejoría de la HO, sin embargo, pueden empeorar la hipertensión supina, como en el caso de los mineralocorticoides (318–320). Otros fármacos como la desmopresina, el octeótrido (al producir una vasoconstricción esplácnica), los antidepresivos o la vitamina B12 pueden también ser útiles en el manejo de la HO aunque la evidencia al respecto es más limitada (316,321,322). Cuando se objetive que el paciente padece hipertensión supina, con cifras inapropiadamente elevadas durante la noche, además de realizar medidas no farmacológicas como elevar el cabecero de la cama, se deben utilizar antihipertensivos de vida media corta nocturnos tomados en las últimas horas de la tarde.

En conclusión, si los pacientes con EP tienen predisposición para tener IC-FEP, hemos de realizar un abordaje integral y tratar adecuadamente todas las comorbilidades que presenten. Además, hemos de conocer que el manejo de la hipertensión arterial es diferente al del resto de la población. La monitorización ambulatoria de la presión arterial tiene un papel más importante y los fármacos antihipertensivos han de manejarse de forma diferente y en muchos casos ajustarlos en función del perfil de presión arterial del MAPA. Las unidades especializadas y una atención integral multidisciplinar en colaboración con neurología mejorarían el tratamiento de estos pacientes.

6.3. Fármacos antiparkinsonianos e insuficiencia cardiaca.

Los efectos cardiovasculares de los fármacos empleados para el tratamiento de la EP son numerosos. Aunque los fármacos que más efectos cardiológicos presentan ya son poco usados, como el caso de los derivados ergotamínicos que producían insuficiencia valvular (94), algunos de los fármacos presentan alteraciones cardiovasculares que hay que tener en consideración.

Tal como se expuso anteriormente, un trabajo ha postulado que la levodopa, que es el pilar terapéutico en Parkinson, provoca una elevación de la concentración de homocisteína, y esta incrementa el riesgo cardiovascular (107). Además, el aumento de esta molécula se puso en relación con mayor disfunción diastólica, si bien esto puede ser incierto y ha de demostrarse con estudios de mayor tamaño muestral que evalúen de forma completa la función diastólica.

Aunque los inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) pueden producir aumento de la presión arterial y crisis hipertensiva cuando se ingieren alimentos ricos en tiramina, tanto la selegilina como la rasagilina han demostrado seguridad en los pacientes en cuanto al control de la presión arterial (323,324). En el presente trabajo, los pacientes con rasagilina (que eran el 50% de los pacientes con EP) no mostraron mayor IMV ni mayor remodelado concéntrico. A pesar de que el número de pacientes con patrón de llenado pseudonormal fue superior en los pacientes que tomaban este fármaco, no hubo diferencias de los valores de e' ni de E/e' ni tampoco presentaron presiones más elevadas de llenado del VI que el resto de pacientes. Por ello, parece que los IMAO empleados en EP presentan seguridad cardiovascular.

Otro grupo farmacológico empleado en EP en el que se ha planteado el efecto hipertensivo son los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) al incrementar las catecolaminas circulantes. Sin embargo, no se ha demostrado que estos fármacos (entacapone o tolcapone) estén relacionados con hipertensión arterial (325). Además, en el presente trabajo donde el 30% de los pacientes con EP tomaban entacapone, no se observó asociación entre este fármaco con más HVI concéntrica ni con más disfunción diastólica. Debido al aumento de la biodisponibilidad de catecolaminas, se ha descrito algún caso de miocardiopatía por estrés en relación a pacientes que estaba en tratamiento con entacapone

(104). Esto podría explicar el incremento de infarto agudo de miocardio en el ensayo clínico STRIDE-PD (103).

Finalmente, hoy en día el fármaco antiparkinsoniano que plantea más dudas acerca de su seguridad cardiovascular es el pramipexol. Los pacientes con EP en tratamiento con este fármaco presentan más riesgo de sufrir IC según un metaanálisis y múltiples estudios de casos y controles (96–98). En especial, la población más susceptible parece ser la de mayor edad que está iniciando esta medicación.

El presente trabajo, aún con pequeño tamaño muestral, es el primero que ha valorado las dimensiones y volúmenes del VI en pacientes con pramipexol y grupo control. El diámetro (DDVI) y el volumen telediastólico de VI (VDVI) fueron significativamente mayores en los pacientes que estaban bajo tratamiento con pramipexol. Aunque la FEVI fue menor en los pacientes con el fármaco, no alcanzó la significación estadística. Ajustado a otros factores como sexo, superficie corporal, IMC o factores de riesgo cardiovascular, el pramipexol se relacionó de forma independiente con el VDVI. La dilatación del VI es la primera fase de los pacientes con IC-FER antes de que la FEVI disminuya (247). Por tanto, estos hallazgos avalan la evidencia descrita que advierte que este fármaco aumenta el riesgo de IC. Sin embargo, contrastan con los de un estudio que valoró el grado de deformidad miocárdica (strain) con ropinirol y pramipexol en pacientes con EP, no observando alteraciones en ninguno de los pacientes (100), si bien este estudio no tenía grupo control.

No se conoce la causa de que el pramipexol incremente el riesgo de IC. Como se ha descrito en la introducción de este trabajo, se ha postulado que sea debido al efecto agonista sobre el receptor alfa-2 adrenérgico. Este agonismo podría reducir el tono adrenérgico y reduciría la contractilidad miocárdica, aunque esto es contrario a los resultados del estudio con eco-strain previamente citado.

En conclusión, dada la evidencia actual y los hallazgos de nuestro trabajo, el pramipexol no es una buena alternativa terapéutica en pacientes con EP y enfermedad cardíaca conocida. Es posible que la realización del cribado con ecocardiografía a pacientes sin cardiopatía conocida que estén tomando este fármaco sea beneficioso para detectar situaciones de disfunción sistólica y/o dilatación ventricular en fase presintomática.

6.4. Limitaciones

La principal limitación que presenta nuestro trabajo es el tamaño muestral. A pesar de encontrar diferencias significativas en las variables del estudio, el tamaño de la muestra es reducido. Además, puede que la población con EP más avanzada y severa no esté bien representada. En el reclutamiento, los pacientes seleccionados fueron voluntarios y tenían que acudir a nuestra consulta por sus propios medios. Es probable que los casos de EP más evolucionados y con mayor discapacidad no hayan podido participar.

El carácter transversal del estudio realizado con esta cohorte de pacientes hace que las conclusiones extraídas solo puedan valorarse como generadoras de hipótesis.

Existen factores de confusión para los parámetros ecocardiográficos valorados como la edad o los factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, en el presente trabajo quedan resueltos con el apareamiento con los controles, la ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos y el análisis multivariante.

La valoración de la capacidad funcional de los pacientes basada en la clase funcional NYHA es subjetiva. Sin embargo, a diferencia de otras herramientas, es muy accesible, de aplicación universal y en ella se basan las decisiones terapéuticas en pacientes con IC en la práctica diaria.

El ecocardiograma tiene limitaciones y depende de la ventana acústica. Aunque otras técnicas como la resonancia magnética ofrece más precisión, la ecocardiografía es la técnica más empleada, disponible y rentable en la valoración de la función y estructura cardíaca.

Por otro lado, no realizamos una valoración cuantitativa de la denervación autonómica cardiovascular. Tampoco pudimos correlacionar nuestros hallazgos con parámetros bioquímicos de IC como el péptido natriurético. Futuros estudios han de ir dirigidos para buscar si existe relación entre estos parámetros con las alteraciones ecocardiográficas encontradas.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. La EP se asocia a mayor hipertrofia ventricular izquierda, mayor volumen de aurícula izquierda y mayor remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo.
2. Los pacientes con EP tienen con mayor frecuencia disfunción diastólica, presiones de llenado elevadas de ventrículo izquierdo y peor función miocárdica global valorada por ecocardiografía.
3. La EP se asocia con una peor clase funcional de la NYHA.
4. Existe una asociación entre los parámetros ecocardiográficos más alterados de función sistólica, masa del ventrículo izquierdo y remodelado concéntrico con los estadios clínicos de severidad de EP.
5. Se observa una correlación entre el índice de masa del ventrículo izquierdo y la severidad de los síntomas de disautonomía en la EP.
6. Los pacientes con EP presentan con más frecuencia intervalo QT más prolongado que el grupo control.
7. El tratamiento con pramipexol se asocia con un incremento del volumen de ventrículo izquierdo.
8. Futuras investigaciones han de ir dirigidas a esclarecer las implicaciones fisiopatológicas de la EP sobre el miocardio, además de la evidencia actual del compromiso del sistema nervioso vegetativo miocárdico.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ovallath S, Deepa P. The history of parkinsonism: descriptions in ancient Indian medical literature. *Mov Disord*. 2013;28(5):566–8.
2. Manyam B. Paralysis agitans and levodopa in “Ayurveda”: ancient Indian medical treatise. *Mov Disord*. 1990;5(47):47–8.
3. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223–36.
4. Lewy FH. Paralysis Agitans I. Pathologische anatomie. In: Lewandowsky M, editor. *Handbuch der Neurologie*. Berlin: Springer; 1912. p. 920.
5. Parent M, Parent A. Substantia nigra and Parkinson’s disease: a brief history of their long and intimate relationship. *Can J Neurol Sci*. 2010;37(3):313–9.
6. Court J. Historia de la enfermedad de Parkinson. *Cuad Neurol*. 2005;29:1–8.
7. Klassen B, Adler C. Diagnostico diferencial. En: Schapira AH, editor. *Parkinson's disease*. New York: Oxford Univ Press; 2011. p. 27–37.
8. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves T. The prevalence of Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29(13):1583–90.
9. Jankovic J. Progression of Parkinson’s disease. Are we making progress in charting the course? *Arch Neurol*. 2005;62:351–2.
10. Dorsey E, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68:384–6.
11. Vines JJ, Larumbe R, Gaminde I, Artazcoz MT. Incidence of idiopathic and secondary Parkinson disease in Navarre. Population-based case registry. *Neurologia*. 1999;14(1):16–22.
12. Abasolo-Osinaga E, Abecia-Inchaurregui LC, Fernandez-Diaz E, Barcenilla-Laguna A, Banares-Onraita T. The prevalence and pharmacological cost of Parkinson’s disease in Spain. *Rev Neurol*. 2006;43(11):641–5.
13. Kowal SL, Dall TM, Chakrabarti R, Storm M, Jain A. The current and projected economic burden of Parkinson’s disease in the United States. *Mov Disord*. 2013;28:311–8.
14. Xu J, Gong DD, Man CF, Fan Y. Parkinson’s disease and risk of mortality: meta-analysis and systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(2):71–9.
15. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson’s disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990;40(10):1529–34.
16. Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:905–6.
17. De-Lau L, Breteler M. Epidemiology of Parkinson’s disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525–35.
18. Chen JJ. Parkinson’s disease: health-related quality of life, economic cost, and implications of early treatment. *Am J Manag Care*. 2010;16:S87–93.
19. Marder K, Tang M, Mejia H. Risk of Parkinson’s disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology*. 1996;47:155–60.
20. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson’s disease. *Nat Genet*. 2014;46:989–93.
21. Clein K, Ziegler A. From GWAS to clinical utility in Parkinson’s disease. *Lancet*. 2011;377(9766):613–4.
22. Mouradian MM. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson

- disease. *Neurology*. 2002;58(2):179–85.
23. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet*. 2009;41(12):1303–7.
 24. Gasser T. Molecular genetic findings in LRRK2 American, Canadian and German families. *J Neural Transm Suppl*. 2006;70:231–4.
 25. Doherty KM, Silveira-Moriyama L, Parkkinen L, Healy DG, Farrell M, Mencacci NE, et al. Parkin disease: a clinicopathologic entity? *JAMA Neurol*. 2013;70(5):571–9.
 26. Burke RE. Recent advances in research on Parkinson disease: synuclein and parkin. *Neurologist*. 2004;10(2):75–81.
 27. Fan HC, Chen SJ, Harn HJ, Lin SZ. Parkinson's disease: from genetics to treatments. *Cell Transpl*. 2013;22(4):639–52.
 28. Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Park Relat Disord*. 2013;19(4):407–15.
 29. Harhangi BS, Rijk MC, Duijn CM, Broeckhoven C, Hofman A. APOE and the risk of Parkinson disease with or without dementia in a population-based study. *Neurology*. 2000;54(6):1272–6.
 30. Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology*. 2012;33(5):947–71.
 31. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(Suppl 1):S1–58.
 32. Samii A, Etminan M, Wiens MO, Jafari S. NSAID use and the risk of Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drugs Aging*. 2009;26(769):769–79.
 33. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *Neural Transm J Suppl*. 2006;70:9–15.
 34. Gómez-Chavarín M, Roldan-Roldan G, Morales-Espinosa R, Pérez-Soto G, Torner-Aguilar C. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocienc*. 2012;17(1):25–33.
 35. DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Park Relat Disord*. 2009;15(Suppl 3):S237–40.
 36. Nambu A, Tokuno HH, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal “hyperdirect” pathway. *Neurosci Res*. 2002;43(2):111–7.
 37. Méndez-Herrera C. El núcleo subtalámico en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y su rol como diana quirúrgica. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2011;49(1):62–8.
 38. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, et al. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2000;23 Suppl 10:S8–19.
 39. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Park Relat Disord*. 2012;18 Suppl 1:S85–6.
 40. Baradaran N, Tan SN, Liu A, Ashoori A, Palmer SJ, Wang ZJ, et al. Parkinson's Disease Rigidity: Relation to Brain Connectivity and Motor Performance. *Front Neurol*. 2013;4(67):1–9.
 41. Bamford NS, Robinson S, Palmiter R, Joyce JA, Moore C, Meshul CK. Dopamine modulates release from corticostriatal terminals. *J Neurosci*. 2004;24(43):9541–52.
 42. Bezard E, Gross CE, Brotchie JM. Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends Neurosci*. 2003;26(4):215–21.

43. Goedert M, Spillantini M, Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:13–24.
44. Popescu A, Lippa CF, Lee VM, Trojanowski JQ. Lewy bodies in the amygdala: increase of alpha-synuclein aggregates in neurodegenerative diseases with tau-based inclusions. *Arch Neurol.* 2004;61:1915–9.
45. Goedert M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(7):492–501.
46. Jenco JM, Rawlingson A, Daniels B, Morris AJ. Regulation of phospholipase D2: selective inhibition of mammalian phospholipase D isoenzymes by alfa-synuclein. *Biochemistry.* 1998;37:4901–9.
47. Davidson WS, Jonas A, Clayton DF, George JM. Stabilization of alfa-synuclein secondary structure upon binding to synthetic membranes. *J Biol Chem.* 1998;273:9443–9.
48. Stefanis L. α -Synuclein in Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(2):1-23.
49. Braak H, Del-Tredici K, Springer. *Neuroanatomy and Pathology of Sporadic Parkinson's Disease. Advances in anatomy, embriology and cell biology.* Berlin; 2009.
50. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology.* 2007;27:494–506.
51. Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. *Neurology.* 2007;69:2093–104.
52. Kovacs CG, Milenkovic IJ, Preusser M, Budka H. Nigral burden of alpha-synuclein correlates with striatal dopamine deficit. *Mov Disord.* 2008;23(11):1608–12.
53. Fox SH. Non-dopaminergic treatments for motor control in Parkinson's disease. *Drugs.* 2013;73(13):1405–15.
54. Braak H, Del-Tredici K, Rüb U, Vos RA, Jansen EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197–211.
55. Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord.* 2012;27:716–9.
56. Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson. *Gac Med Mex.* 2011;147:22–32.
57. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967;17:427–42.
58. Parkkinen L, Pirttila T, Alafuzoff I. Applicability of current stagig/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol.* 2008;115:399–407.
59. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008;64(5):485–91.
60. Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med.* 2008;14(5):501–3.
61. Brandel JP, Corbillé AG, Derkinderen P, Haïk S. Is Parkinson's disease a prion disease? *Rev Neurol.* 2015;171(12):812–24.
62. Chen X, Guo C, Kong J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2012;7(5):376–85.
63. Ebrahimi-Fakhari D, Wahlster L, McLean PJ. Molecular chaperones in Parkinson's

- disease-present and future. *J Parkinsons Dis.* 2011;1(4):299–320.
64. Xiong H, Wang DD, Chen L, Choo YS, Ma HH, Tang C, et al. Parkin, PINK1, and DJ-1 form a ubiquitin E3 ligase complex promoting unfolded protein degradation. *J Clin Invest.* 2009;119(3):650–60.
 65. Jenner P. Oxidative mechanisms in nigral cell death in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 1:24–34.
 66. Zecca L, Tampellini D, Gerlach M, Riederer P, Fariello RG, Sulzer D. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behaviour. *Mol Pathol.* 2001;45(6):414–8.
 67. Mochizuki H, Yasuda T. Iron accumulation in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2012;119(12):1511–4.
 68. Ayton S, Lei P. Nigral iron elevation is an invariable feature of Parkinson's Disease and is a sufficient cause of neurodegeneration. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1–9.
 69. Feng J. Microtubule: a common target for parkin and Parkinson's disease toxins. *Neuroscientist.* 2006;12(6):469–76.
 70. Pifl C, Rajput A, Reither H, Blesa J, Cavada C, Obeso JA, et al. Is Parkinson's disease a vesicular dopamine storage disorder? Evidence from a study in isolated synaptic vesicles of human and nonhuman primate striatum. *J Neurosci.* 2014;34(24):8210–8.
 71. Alter SP, Lenzi GM, Bernstein AI, Miller GW. Vesicular integrity in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(7):362.
 72. Figueiredo-Pereira ME, Corwin C, Babich J. Prostaglandin J2: a potential target for halting inflammation-induced neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Jan;[Epub ahead of print].
 73. Maragakis NJ, Rothstein JD. Mechanisms of Disease: astrocytes in neurodegenerative disease. *Nat Clin Pr Neuro.* 2006;2(12):679–89.
 74. Braak H, Tredici K Del. Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2009;201:1–119.
 75. Müller B, Assmus J, Herlofson K, Larsen JP, Tysnes OB. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2013;19(11):1027–32.
 76. Jellinger KA. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm.* 2015;122:1429–40.
 77. Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Park Relat Disord.* 2011;17(10):717–23.
 78. Saito Y, Shioya A, Sano T, Sumikura H, Murata M, Murayama S. Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord.* 2016;31(1):135–8.
 79. Kim JS, Sung HY. Gastrointestinal Autonomic Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease. *J Mov Disord.* 2015;8(2):76–82.
 80. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HA. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(5):454–62.
 81. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson disease. *Compr Physiol.* 2014;4(2):805–26.
 82. Wolters E. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2009;Suppl 3:S6–12.
 83. Donadio V, Incensi A, Leta V, Giannoccaro MP, Scaglione C, Martinelli P, et al. Skin nerve α -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology.* 2014;82(15):1362–9.
 84. Tamura T, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G. Lewy body-related α -synucleinopathy in the spinal cord of cases with incidental Lewy body disease.

- Neuropathology. 2012;32(1):13–22.
85. Hawkes CH, Del-Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007;33(6):599–614.
 86. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Björklund T, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol.* 2014;128(6):805–20.
 87. Postuma R, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow C, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591–601.
 88. Bui AL, Horwich T, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30–41.
 89. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1397–402.
 90. Fernandez HH, Lapane KL. Predictors of mortality among nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease. *Med Sci Monit.* 2002;8(4):241–6.
 91. Zesiewicz T, Strom J, Borenstein A, Hauser R, Cimino C, Fontanet H, et al. Heart failure in Parkinson's disease: analysis of the United States medicare current beneficiary survey. *Park Relat Disord.* 2004;10:417–20.
 92. Huang Y, Yen M, Fann C, Chiu Y, Chen H, Pan L. CL. Parkinson's disease is related to an increased risk of ischemic stroke—a population-based propensity score-matched follow-up study. *PLoS One.* 2013;8(9):1–6.
 93. Liang HW, Huang YP, Pan SL. Parkinson disease and risk of acute myocardial infarction: A population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Am Hear J.* 2015;169(4):508–14.
 94. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2007;356:39–46.
 95. Karaca O, Avci A, Guler GB, Alizade E, Guler E, Gecmen C, et al. Tenting area reflects disease severity and prognosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and functional mitral regurgitation. *Eur J Hear Fail.* 2011;13(3):284–91.
 96. Tran T, Brophy JM, Suissa S, Renoux C. Risks of cardiac valve regurgitation and heart failure associated with ergot- and non-ergot-derived dopamine agonist use in patients with Parkinson's Disease: A systematic review of observational studies. *CNS Drugs.* 2015;29:985–98.
 97. Mokhles MM, Trifirio G, JP D, al et. The risk of new onset heart failure associated with dopamine agonist use in Parkinson's disease. *Pharmacol Res.* 2012;65:358–64.
 98. Hsieh PH, Hsiao FY. Risk of heart failure associated with dopamine agonists: a nested case-control study. *Drugs Aging.* 2013;30:739–45.
 99. Matveï A, Pasquet A, Jean A. Pramipexole-induced reversible heart failure. *Mov Disord Clin Pract.* 2014;1(4):381–2.
 100. Pamukcu HE, Gerede DM, Sorgun M, Akbostanci C, Turhan S, Erol A. Evaluating the effect of non-ergot dopamine agonists on left ventricular systolic functions with speckle tracking echocardiography. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging Abstr Suppl.* 2014;15Suppl 2:70.
 101. FDA Drug Safety Communication: ongoing safety review of Parkinson's drug Mirapex (pramipexole) and possible risk of heart failure. 2012.
 102. Piercy MF, Hoffmann WE, Smith MW, Hyslop DK. Inhibition of dopamine neuron firing by pramipexole, a dopamine D3 receptor-preferring agonist: comparison to other dopamine receptor agonists. *Eur J Pharmacol.* 1996;312:35–44.

103. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010;68(1):18–27.
104. Baldacci F, Vergallo A, Del-Dotto P, Ulivi M, Palombo C, Casolo G, et al. Occurrence of Takotsubo syndrome in a patient with Parkinson's disease after entacapone add-on. *Park Relat Disord*. 2014;20(11):1313–4.
105. Postuma RB, Lang AE. Homocysteine and levodopa: should Parkinson disease patients receive preventative therapy? *Neurology*. 2004;63(5):886–91.
106. Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007;4(2):143–50.
107. Gunaydin ZY, Ozer FF, Karagoz A, Bektas O, Karatas MB, Vural A, et al. Evaluation of cardiovascular risk in patients with Parkinson disease under levodopa treatment. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(1):75–80.
108. Zhang P, Tian B. Metabolic Syndrome: An Important Risk Factor for Parkinson's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:1–7.
109. Lu L, Fu D, Li H, Liu A, Li J, Zheng G. Diabetes and risk of Parkinson's Disease: An updated meta-analysis of case-control studies. *PLoS One*. 2014;9(1):1–12.
110. Atsmon-Raz Y, Miller Y. Co-Aggregation of Alpha-Synuclein with Amylin(HIAPP) Leads to an Increased Risk in Type II Diabetes Patients for Developing Parkinson's Disease. *Biophys J*. 2015;108(2):504.
111. Huang X, Abbott RD, Petrovitch H, Mailman RB, Ross GW. Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: prospective results from Honolulu-Asia Aging Study. *Mov Disord*. 2008;23:1013–8.
112. De-Lau L, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2006;164:998–1002.
113. Huang X, Alonso A, Guo X, Umbach DM, Lichtenstein ML, Ballantyne CM, et al. Statins, plasma cholesterol, and risk of Parkinson's Disease: A prospective study. *Mov Disord*. 2015;30(4):553–9.
114. Jordan J, Biaggioni I. Diagnosis and treatment of supine hypertension in autonomic failure patients with orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens*. 2002;4:139–45.
115. Chaudhuri KR, Ellis C, Love-Jones S, Thomaides T, Clift S, Mathias CJ, et al. Postprandial hypotension and parkinsonian state in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997;12(6):877–84.
116. Schmidt C, Berg D, Herting, al et. Loss of nocturnal blood pressure fall in various extrapyramidal syndromes. *Mov Disord*. 2009;24:2136–42.
117. Sommer S, Aral-Becher B, Jost W. Nondipping in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:1–5.
118. Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens*. 2014;27(5):680–7.
119. Mazza A, Ravenni R, Antonini A, Casiglia E, Rubello D, Pauletto P. Arterial hypertension, a tricky side of Parkinson's disease: physiopathology and therapeutic features. *Neurol Sci*. 2013;34:621–7.
120. Gudala K, Kanukula R, Bansal D. Reduced risk of Parkinson's Disease in users of calcium channel blockers: A meta-analysis. *Int J Chronic Dis*. 2015;2015:1–7.
121. Becker C, Jick SS, Meier CR. Use of antihypertensives and the risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(16 Pt 2):1438–44.
122. Huang YP, Chen LS, Yen MF, Fann CY, Chiu YH, Chen HH, et al. Parkinson's disease is related to an increased risk of ischemic stroke: a population-based propensity score-matched follow-up study. *PLoS One*. 2013;8(9):e68314.

123. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, Arnett DK, Smith R, al et. Orthostatic Hypotension as a Risk Factor for Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1996. *Stroke*. 2000;31:2307–13.
124. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmö Preventive Project). *Eur Hear J*. 2010;311:85–91.
125. Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A, Heeringa J, Stricker BH, Breteler MM, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1816–20.
126. Coote JH. Landmarks in understanding the central nervous control of the cardiovascular system. *Exp Physiol*. 2006;92(1):3–18.
127. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Saunders; 2006.
128. Slart RH, Elsinga PH, Tio RA. *Autonomic innervation of the heart. Role of molecular imaging*. Springer. Germany; 2015.
129. Gómez R, Hudson L, Venegas P. Trastornos autonómicos en enfermedad de Parkinson. *Rev Med Chile*. 2011;139:100–6.
130. Shibata M, Morita Y, Shimizu T, Takahashi K, Suzuki N. Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2009;276(1-2):79–83.
131. Velseboer DC, de-Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de-Bie RM. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Park Relat Disord*. 2011;17(10):724–9.
132. Goldstein DS, Orimo S. Cardiac sympathetic neuroimaging: summary of the First International Symposium. *Clinical autonomic research*. 2009;19(3):137–48.
133. Li S, Dendi R, Holmes C, Goldstein D. Progressive loss of cardiac sympathetic innervation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002;52(2):220–3.
134. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis*. 2012;46(3):572–80.
135. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 1997;38(Suppl 2):2e7.
136. Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E, Gaig C, Compta Y, Rey MJ, et al. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Mov Disord*. 2014;29(8):1010–8.
137. Ghebremedhin E, Del Tredici K, Langston JW, Braak H. Diminished tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the cardiac conduction system and myocardium in Parkinson's disease: an anatomical study. *Acta Neuropathol*. 2009;118(6):777–84.
138. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318(1):121–34.
139. Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain*. 2008;131(Pt 3):642–50.
140. Braak H, Sastre M, Bohl JRE, de Vos RAI, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol*. 2007;113(4):421–9.
141. Wakabayashi K, Takahashi H. The intermediolateral nucleus and Clarke's column in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 1997;94(3):287–9.
142. Navarro-Otano J, Gelpi E, Mestres CA, Quintana E, Rauek S, Ribalta T, et al. Alpha-synuclein aggregates in epicardial fat tissue in living subjects without parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(1):27–31.

143. Navarro-Otano J. Estudio del sistema nervioso autónomo en la enfermedad de Parkinson y otras alfasinucleinopatías. Universitat de Barcelona; 2014.
144. DelleDonne A, Klos KJ, Fujishiro H, Ahmed Z, Parisi JE, Josephs KA, et al. Incidental Lewy body disease and preclinical Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2008;65(8):1074–80.
145. Orimo S. Clinical and pathological study on early diagnosis of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Rinsho Shinkeigaku.* 2008;48(1):11–24.
146. Goldstein DS, Sewell L, Sharabi Y. Autonomic dysfunction in PD: a window to early detection? *J Neurol Sci.* 2011;310(1-2):118–22.
147. Goldstein DS, Holmes C, Benth O, Sato T, Moak J, Sharabi Y, et al. Biomarkers to detect central dopamine deficiency and distinguish Parkinson disease from multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(8):600–7.
148. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(5):584–9.
149. Palma J KH. Autonomic disorders predicting Parkinson disease. *Park Relat Disord.* 2014;20(1):94–8.
150. Jain S, Ton T, Perera S, Zheng Y, Stein P, Thacker E. Cardiovascular physiology in premotor Parkinson's disease: A neuroepidemiologic study. *Mov Disord.* 2012;27:988–95.
151. Umehara T, Toyoda C, Oka H. Postprandial hypotension in de novo Parkinson's disease: a comparison with orthostatic hypotension. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(6):573–7.
152. Berganzo K, Diez-Arrola B, Tijero B, Somme J, Lezcano E, Llorens V, et al. Nocturnal hypertension and dysautonomia in patients with Parkinson's disease: are they related? *J Neurol.* 2013;260(7):1752–6.
153. Argandoña-Palacios L, Perona-Moratalla AB, Hernández-Fernández F, Díaz-Maroto I, García-Muñozguren S. Trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson: introducción y generalidades. *Rev Neurol.* 2010;50 Supl 2:S1–5.
154. Palma J, Carmona-Abellan M, Barriobero N, Trevino-Peinado C, Garcia-Lopez M, Fernandez- Jarne E. Is cardiac function impaired in premotor Parkinson's disease? A retrospective cohort study. *Mov Disord.* 2013;28:591-6.
155. Friedman J, H F. Fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001;16:1120–2.
156. Herlofson K, Ongre S, Enger L, Tysnes O, Larsen J. Fatigue in early Parkinson's disease. Minor inconvenience or major distress? *Eur J Neurol.* 2012;19:963–8.
157. Karlsen K, Larsen J, Tandberg E, K J. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1999;14:237–41.
158. Nakamura T, Hirayama M, Hara T, Hama T, Watanabe M, Sobue G. Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 2011;26:1869–74.
159. Nakamura T Ito H, Takamori M, Hamada K, Takeuchi S et al. HM. Dobutamine stress test unmasks cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2007;263(1-2):133–8.
160. Nakamura T, Hirayama M, Yamashita F, Uchida K, Hama T, Watanabe H, et al. Lowered cardiac sympathetic nerve performance in response to exercise in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(9):1183–9.
161. Deguchi K, Sasaki I, Tsukaguchi M, Kamoda M, Touge T, Takeuchi H, et al. Abnormalities of rate-corrected QT intervals in Parkinson's disease-a comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci.* 2002;199(1-2):31–7.

162. Ishizaki F, Harada T, Yoshinaga H, Nakayama T, Yamamura Y, Nakamura S. Prolonged QTc intervals in Parkinson's disease--relation to sudden death and autonomic dysfunction. *No To Shinkei*. 1996;48(5):443–8.
163. Oka H, Mochio S, Sato H, Katayama K. Prolongation of QTc interval in patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 1997;37(3):186–9.
164. Cunnington A, Hood K, White L. Outcomes of screening Parkinson's patients for QTc prolongation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(11):1000–3.
165. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest*. 2005;115(9):2305–15.
166. Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Park Relat Disord*. 2011;17:77–83.
167. Kallio M, Haapaniemi T, Turkka J, Suominen K, Tolonen U, Sotaniemi K, et al. Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. *Eur J Neurol*; 2000;7(6):667–72.
168. Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, Saleem A, Holmes C, Pechnik S, et al. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Cleve Clin J Med*. 2009;76 Suppl 2:S51–9.
169. Devos D, Kroumova M, Bordet R, Vodougnon H, Guieu JD, Libersa C, et al. Heart rate variability and Parkinson's disease severity. *J Neural Transm*. 2003;110(9):997–1011.
170. Solla P, Cannas A, Deidda M, Mura N, Mercuro G, Marrosu F. Heart rate variability shows different cardiovascular modulation in Parkinson's disease patients with tremor dominant subtype compared to those with akinetic rigid dominant subtype. *J Neural Transm*. 2015; 122(10):1441-6.
171. Alonso A, Huang X, Mosley TH, Heiss G, Chen H. Heart rate variability and the risk of Parkinson disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Ann Neurol*. 2015;77(5):877–83.
172. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities*. *Circulation*. 2000;102(11):1239–44.
173. Suárez-Moro R, Castaño-García B. Trastornos cardiovasculares en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*. 2010;50 Supl 2: S559–63.
174. Joers V, Emborg M. Modeling and imaging cardiac sympathetic neurodegeneration in Parkinson's disease. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4(2):125–59.
175. Chung EJ, Kim SJ. 123I-Metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Lewy body-related disorders: A literature review. *J Mov Disord*. 2015;8(2):55–66.
176. Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, Terada H, Inaoka T. MIBG myocardial scintigraphy in pre-motor Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(3):267–73.
177. Saiki S, Hirose G, Sakai K, Kataoka S, Hori A, Saiki M, et al. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy can assess the disease severity and phenotype of PD. *J Neurol Sci*. 2004;220(1-2):105–11.
178. Wong KK, Raffel DM, Koeppe RA, Frey KA, Bohnen NI, Gilman S. Pattern of cardiac sympathetic denervation in idiopathic Parkinson disease studied with 11C hydroxyephedrine PET. *Radiology*. 2012;265(1):240–7.
179. Navarro-Otano J, Gaig C, Muxi A, Lomena F, Compta Y, Buongiorno MT, et al. 123I-MIBG cardiac uptake, smell identification and 123I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis between vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(2):192–7.

180. Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):494–500.
181. Bhandari P, Song M, Chen Y, Burelle Y, Dorn GW 2nd. Mitochondrial contagion induced by Parkin deficiency in *Drosophila* hearts and its containment by suppressing mitofusin. *Circ Res.* 2014;114(2):257–65.
182. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and Cardiac Dysfunction — Alzheimer's Disease of the Heart? *N Engl J Med.* 2013;368(5):455–64.
183. Schlossarek S, Frey N, Carrier L. Ubiquitin-proteasome system and hereditary cardiomyopathies. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;71:25–31.
184. Predmore JM, Wang P, Davis F, Bartolone S, Westfall M V, Dyke DB, et al. Ubiquitin proteasome dysfunction in human hypertrophic and dilated cardiomyopathies. *Circulation.* 2010;121(8):997–1004.
185. Choi JC, Worman HJ. Reactivation of autophagy ameliorates LMNA cardiomyopathy. *Autophagy.* 2013;9(1):110–1.
186. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature.* 1998;392(6676):605–8.
187. Winklhofer KF. Parkin and mitochondrial quality control: toward assembling the puzzle. *Trends Cell Biol.* 2014;24(6):332–41.
188. Chen Y DG. PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria. *Science.* 2013;340(6131):471–5.
189. Kubli DA, Zhang X, Lee Y, Hanna RA, Quinsay MN, Nguyen CK, et al. Parkin protein deficiency exacerbates cardiac injury and reduces survival following myocardial infarction. *J Biol Chem.* 2013;288(2):915–26.
190. Billia F, Hauck L, Konecny F, Rao V, Shen J, Mak TW. PTEN-inducible kinase 1 (PINK1)/Park6 is indispensable for normal heart function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(23):9572–7.
191. Klawitter J, Klawitter J, Agardi E, Corby K, Leibfritz D, Lowes BD, et al. Association of DJ-1/PTEN/AKT- and ASK1/p38-mediated cell signalling with ischaemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2013;97(1):66–76.
192. Billia F, Hauck L, Grothe D, Konecny F, Rao V, Kim RH, et al. Parkinson-susceptibility gene DJ-1/PARK7 protects the murine heart from oxidative damage in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(15):6085–90.
193. Mukherjee UA, Ong S-B, Ong S-G, Hausenloy DJ. Parkinson's disease proteins: Novel mitochondrial targets for cardioprotection. *Pharmacol Ther.* 2015;156:34–43.
194. 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;55(3):181–4.
195. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56(1):33–9.
196. Dubois D, Dubois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916;17:863–71.
197. The Criteria Committee of the New York Heart Association Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and blood vessels. Boston: Little Brown; 1964.
198. Fahn S, Elton R. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden C, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease.* Florham Park, NJ: Macmillan

- Health Care Information; 1987.
199. Romenets S, Wolfson C, Galatas C, Pelletier A, Altman R, Wadup L, et al. Validation of the non-motor symptoms questionnaire (NMS-Quest). *Park Relat Disord*. 2012;18(1):54–6.
 200. Sokolow M, Lyon T. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J*. 1949;37(2):161–86.
 201. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation*. 1987;75(3):565–72.
 202. Evangelista Masip A, Alonso Gómez AM, Martín Durán R, Moreno Yagüela M, Oliver Ruiz JM, Rodríguez Padial L, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en ecocardiografía. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(05):663–83.
 203. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.
 204. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107–33.
 205. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995;26(6):357–66.
 206. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10(2):169–78.
 207. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;114(5):345–52.
 208. Willis AW, Schootman M, Kung N, Evanoff BA, Perlmutter JS, Racette BA. Predictors of survival in patients with Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2012;69(5):601–7.
 209. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson AJ, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the guidelines for ambulatory el. *Circulation*. 1999;100(8):886–93.
 210. Gaztañaga L, Marchlinski FE, Betensky BP. Mecanismos de las arritmias cardíacas. *Rev Española Cardiol*. 2012;65(02):174–85.
 211. Antzelevitch C, Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(1):259–77.
 212. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the Europe. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–867.
 213. Ivanov B, Deleva N, Dimitrov I. Corrected QT intervals in early stage Parkinson's disease. In: EFNS Congress. Geneva; 2010.

214. Lo SS, Mathias CJ, Sutton MS. QT interval and dispersion in primary autonomic failure. *Heart*. 1996;75(5):498–501.
215. Türk A, Köksal A, Altiokka O, Karademir F, Dirican A, Altunkaynak Y. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson patients by electrocardiogram. *J Psychiatry Neurol Sci*. 2012;25:147-50.
216. Iodice V, Low DA, Vichayanrat E, Mathias CJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences. *J Neurol Sci*. 2011;310(1-2):133–8.
217. Abildskov JA, Lux RL. Mechanisms in adrenergic dependent onset of torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(1 Pt 1):88–94.
218. Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, et al. Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):911–9.
219. Malik M, Andreas J-O, Hnatkova K, Hoekendorff J, Cawello W, Middle M, et al. Thorough QT/QTc study in patients with advanced Parkinson's disease: cardiac safety of rotigotine. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(5):595–603.
220. Mendzelevski B, Sprenger CR, Spiegelstein O, Rabinovich-Guilatt L. Cardiac safety of rasagiline, a selective monoamine oxidase type B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a thorough QT/QTc study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(3):192–201.
221. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1013–22.
222. Iwasaki S, Narabayashi Y, Hamaguchi K, Iwasaki A, Takakusagi M. Cause of death among patients with Parkinson's disease: a rare mortality due to cerebral haemorrhage. *J Neurol*. 1990;237(2):77–9.
223. Ben-Shlomo Y, Marmot MG. Survival and cause of death in a cohort of patients with parkinsonism: possible clues to aetiology? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(3):293–9.
224. Matsumoto H, Sengoku R, Saito Y, Kakuta Y, Murayama S, Imafuku I. Sudden death in Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *J Neurol Sci*. 2014;343(1-2):149–52.
225. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613–8.
226. Cabezas M, Comellas A, Gómez JR, López Grillo L, Casal H, Carrillo N, et al. Comparación de la sensibilidad y especificidad de los criterios electrocardiográficos para la hipertrofia ventricular izquierda según métodos de Romhilt-Estes, Sokolow-Lyon, Cornell y Rodríguez Padial. *Rev Española Cardiol*. 1997; 50(1):31–5.
227. Lozano J V, Redon J, Cea-Calvo L, Fernandez-Perez C, Navarro J, Bonet A, et al. Left ventricular hypertrophy in the Spanish hypertensive population. The ERIC-HTA study. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(2):136–42.
228. Xie L, Wang Z. Correlation between echocardiographic left ventricular mass index and electrocardiographic variables used in left ventricular hypertrophy criteria in Chinese hypertensive patients. *Hellenic J Cardiol*. 2010;51(5):391–401.
229. Park JK, Shin JH, Kim SH, Lim Y-H, Kim K-S, Kim SG, et al. A comparison of cornell and sokolow-lyon electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in korean patients. *Korean Circ J*. 2012;42(9):606–13.
230. Beladan CC, Popescu BA, Calin A, Rosca M, Matei F, Gurzun M-M, et al. Correlation between global longitudinal strain and QRS voltage on electrocardiogram in patients with left ventricular hypertrophy. *Echocardiography*. 2014;31(3):325–34.

231. Pennington S, Snell K, Lee M, Walker R. The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(7):434–7.
232. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart.* 2007;93(4):476–82.
233. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation.* 1995;92(1):47–53.
234. Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española.* 22nd ed. 2001.
235. Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology.* 2004;63(10):1908–11.
236. Friedman JH, Abrantes A, Sweet LH. Fatigue in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(13):1999–2007.
237. Stocchi F, Abbruzzese G, Ceravolo R, Cortelli P, D'Amelio M, De Pandis MF, et al. Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. *Neurology.* 2014;83(3):215–20.
238. Solla P, Cannas A, Mulas CS, Perra S, Corona A, Bassareo PP, et al. Association between fatigue and other motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease patients. *J Neurol.* 2014;261(2):382–91.
239. Lou JS, Kearns G, Oken B, Sexton G, Nutt J. Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001;16(2):190–6.
240. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787–847.
241. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med.* 1996;156(16):1789–96.
242. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J.* 2014;35(40):2797–815.
243. Wan S-H, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(5):407–16.
244. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016. [Epub ahead of print].
245. Samson R, Jaiswal A, Ennezat P V, Cassidy M, Le Jemtel TH. Clinical phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):1-15.
246. St. John M, Wieggers S. *Echocardiography in Heart Failure* [libro electrónico]. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
247. Carabello B, Spann J. The uses and limitations of end-systolic indexes of left ventricular function. *Circulation.* 1984;69(5):1058–64.
248. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation.* 1987;76(1):44–51.
249. McManus DD, Shah SJ, Fabi MR, Rosen A, Whooley MA, Schiller NB. Prognostic value of left ventricular end-systolic volume index as a predictor of heart failure hospitalization in stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):190–7.
250. Maurer MS, El Khoury Rumbarger L, King DL. Ventricular volume and length in

- hypertensive diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(10):1051–7.
251. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011;123(18):2006–13.
 252. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation*. 2015;132(5):402–14.
 253. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):447–56.
 254. Maffessanti F, Muraru D, Esposito R, Gripari P, Ermacora D, Santoro C, et al. Age-, body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography: a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):700–10.
 255. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JAC. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(8):837–48.
 256. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001;141(3):334–41.
 257. Foppa M, Duncan BB, Rohde LEP. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:17.
 258. Ford LE. Heart size. *Circ Res*. 1976;39(3):297–303.
 259. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1733–40.
 260. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J 3rd, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation*. 1987;75(1 Pt 2):26–33.
 261. Huwez FU, Pringle SD, Macfarlane PW. A new classification of left ventricular geometry in patients with cardiac disease based on M-mode echocardiography. *Am J Cardiol*. 1992;70(6):681–8.
 262. Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1995;25(6):1155–60.
 263. Ayer JGJ, Almafragy HS, Patel AA, Hellyer RL, Celermajer DS. Body mass index is an independent determinant of left atrial size. *Heart Lung Circ*. 2008;17(1):19–24.
 264. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(6):493–505.
 265. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539–50.
 266. Mehta H, Armstrong A, Swett K, Shah SJ, Allison MA, Hurwitz B, et al. Burden of systolic and diastolic left ventricular dysfunction among hispanics in the United States: Insights from the echocardiographic study of latinos. *Circ Heart Fail*. 2016;9(4):1-11.
 267. Kuznetsova T, Herbots L, Lopez B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail*. 2009;2(2):105–12.
 268. Kloch-Badelek M, Kuznetsova T, Sakiewicz W, Tikhonoff V, Ryabikov A, Gonzalez

- A, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in European populations based on cross-validated diagnostic thresholds. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10:10.
269. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J*. 2003;24(4):320–8.
 270. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JCJ, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194–202.
 271. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):1031–41.
 272. Zheng H, Li Y, Xie N, Xu H, Huang J, Luo M. Echocardiographic assessment of hypertensive patients with or without hyperhomocysteinemia. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36(3):181–6.
 273. Ruhui L, Jinfā J, Jiahong X, Wenlin M. Influence of hyperhomocysteinemia on left ventricular diastolic function in Chinese patients with hypertension. *Herz*. 2015;40(4):679–84.
 274. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic accuracy of tissue doppler index E/e' for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic dysfunction/heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):1-19.
 275. Moller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(12):1065–72.
 276. Goroshi M, Chand D. Myocardial Performance Index (Tei Index): A simple tool to identify cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian Heart J*. 2016;68(1):83–7.
 277. Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R. The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(9):864–8.
 278. Szymanski P, Rezler J, Stec S, Budaj A. Long-term prognostic value of an index of myocardial performance in patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2002;25(8):378–83.
 279. Tekten T, Onbasili AO, Ceyhan C, Unal S, Discigil B. Novel approach to measure myocardial performance index: pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography*. 2003;20(6):503–10.
 280. Su H-M, Lin T-H, Voon W-C, Lee K-T, Chu C-S, Lai W-T, et al. Differentiation of left ventricular diastolic dysfunction, identification of pseudonormal/restrictive mitral inflow pattern and determination of left ventricular filling pressure by Tei index obtained from tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography*. 2006;23(4):287–94.
 281. Bruch C, Schmermund A, Dages N, Katz M, Bartel T, Erbel R. Tei-Index in coronary artery disease--validation in patients with overall cardiac and isolated diastolic dysfunction. *Z Kardiol*. 2002;91(6):472–80.
 282. Nearchou NS, Tsakiris AK, Tsitsirikos MD, Karatzis EN, Lolaka MD, Flessa KD, et al. Tei index as a method of evaluating left ventricular diastolic dysfunction in acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46(1):35–42.
 283. Zhang H, Otsuji Y, Matsukida K, Hamasaki S, Yoshifuku S, Kumanohoso T, et al. Noninvasive differentiation of normal from pseudonormal/restrictive mitral flow

- using TEI index combining systolic and diastolic function. *Circ J*. 2002;66(9):831–6.
284. Mias C, Coatrieux C, Denis C, Genet G, Seguelas M-H, Laplace N, et al. Cardiac fibroblasts regulate sympathetic nerve sprouting and neurocardiac synapse stability. *PLoS One*. 2013;8(11):e79068.
 285. Ieda M. Heart development and regeneration via cellular interaction and reprogramming. *Keio J Med*. 2013;62(4):99–106.
 286. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115(25):3213–23.
 287. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(1):17–39.
 288. Monteagudo PT, Moises VA, Kohlmann OJ, Ribeiro AB, Lima VC, Zanella MT. Influence of autonomic neuropathy upon left ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol*. 2000;23(5):371–5.
 289. Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, Jenkins C, Coombes JS, Marwick TH. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(12):1207–15.
 290. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, Martin CL, Herman WH, Low PA, et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):447–54.
 291. Taskiran M, Rasmussen V, Rasmussen B, Fritz-Hansen T, Larsson HBW, Jensen GB, et al. Left ventricular dysfunction in normotensive Type 1 diabetic patients: the impact of autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 2004;21(6):524–30.
 292. Somsen GA, Dubois EA, Brandsma K, de Jong J, van der Wouw PA, Batink HD, et al. Cardiac sympathetic neuronal function in left ventricular volume and pressure overload. *Cardiovasc Res*. 1996;31(1):132–8.
 293. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell’Oro R, Arenare F, Spaziani D, et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension*. 2009;53(2):205–9.
 294. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, 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(11):1641–9.
 295. Kim BK, Lim Y-H, Lee HT, Lee JU, Kim KS, Kim SG, et al. Non-Dipper pattern is a determinant of the inappropriateness of left ventricular mass in essential hypertensive patients. *Korean Circ J*. 2011;41(4):191–7.
 296. Aydin M, Ozeren A, Bilge M, Atmaca H, Unalacak M, Dursun A, et al. Left ventricular diastolic function and circadian variation of blood Pressure in essential hypertension. *Texas Hear Inst J*. 2005;32(1):28–34.
 297. Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhim S, Phillips RA, Kaufmann H. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet*. 2000;355(9205):725–6.
 298. Maule S, Milan A, Grosso T, Veglio F. Left ventricular hypertrophy in patients with autonomic failure. *Am J Hypertens*. 2006;19(10):1049–54.
 299. Martinka P, Fielitz J, Patzak A, Regitz-Zagrosek V, Persson P, Stauss H. Mechanisms of blood pressure variability-induced cardiac hypertrophy and dysfunction in mice with impaired baroreflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:767–76.
 300. Tsukamoto T, Kitano Y, Kuno S. Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson’s disease. *Brain Behav*. 2013;3(6):710–4.

301. Kanegusuku H, Silva-Batista C, Peçanha T, Silva-Junior N, Queiroz A, Costa L, et al. Patients with Parkinson disease present high ambulatory blood pressure variability. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;3(6): 710–714.
302. Ferrari CC, Tarelli R. Parkinson's Disease and systemic inflammation. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:1-9.
303. Fanciulli A, Gobel G, Ndayisaba JP, Granata R, Duerr S, Strano S, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res*. 2016;26(2):97–105.
304. Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, Marinescu V, Schroeder J, Larkin D, et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(12):2368–74.
305. Hernandez G, Anguita M, Ojeda S, Duran C, Rodriguez A, Ruiz M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction. Effect of etiology on prognosis. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(4):346–51.
306. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JAC, Liu K, Olson J, Burke GL, et al. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2148–55.
307. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(5):467–75.
308. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ V, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777–81.
309. Pal N, Sivaswamy N, Mahmood M, Yavari A, Rudd A, Singh S, et al. Effect of selective heart rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;132(18):1719–25.
310. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(23):2150–8.
311. Mitter SS, Shah SJ. Spironolactone for management of heart failure with preserved ejection fraction: Whither to After TOPCAT? *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(11):64.
312. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338–45.
313. Maier LS, Layug B, Karwatowska-Prokopczuk E, Belardinelli L, Lee S, Sander J, et al. Ranolazine for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study. *JACC Heart Fail*. 2013;1(2):115–22.
314. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456–67.
315. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268–77.
316. Mansoor GA. Orthostatic hypotension due to autonomic disorders in the hypertension

- clinic. *Am J Hypertens.* 2006;19(3):319–26.
317. Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA. Pindolol acts as beta-adrenoceptor agonist in orthostatic hypotension: therapeutic implications. *Br Med J.* 1981; 21;282(6268):929–31.
 318. Hakamaki T, Rajala T, Lehtonen A. Ambulatory 24-hour blood pressure recordings in patients with Parkinson's disease with or without fludrocortisone. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36(7):367–9.
 319. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA.* 1997;277(13):1046–51.
 320. Robertson D, Goldberg MR, Hollister AS, Wade D, Robertson RM. Clonidine raises blood pressure in severe idiopathic orthostatic hypotension. *Am J Med.* 1983;74(2):193–200.
 321. Hoeldtke RD, Horvath GG, Bryner KD, Hobbs GR. Treatment of orthostatic hypotension with midodrine and octreotide. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):339–43.
 322. Ozawa T, Oyanagi K, Tanaka H, Horikawa Y, Takahashi H, Morita T, et al. Suprachiasmatic nucleus in a patient with multiple system atrophy with abnormal circadian rhythm of arginine-vasopressin secretion into plasma. *J Neurol Sci.* 1998;154(1):116–21.
 323. White WB, Salzman P, Schwid SR. Transtelephonic home blood pressure to assess the monoamine oxidase-B inhibitor rasagiline in Parkinson disease. *Hypertension.* 2008;52(3):587–93.
 324. Heinonen EH, Myllyla V. Safety of selegiline (deprenyl) in the treatment of Parkinson's disease. *Drug Saf.* 1998;19(1):11–22.
 325. Rojo A, Fontan A, Mena MA, Herranz A, Casado S, de Yébenes JG. Tolcapone increases plasma catecholamine levels in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001;7(2):93–6.

ANEXOS

Anexo 1: Escala Unificada para enfermedad de Parkinson (UPDRS)

Escala Unificada para la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)	
Sección I: Estado mental, comportamiento y estado de ánimo (en la semana previa)	
1. Alteración del intelecto	2. Trastornos del pensamiento
<p>0 = Nula.</p> <p>1 = Leve, Falta de memoria evidente, con recuerdo parcial de los acontecimientos, sin otras dificultades.</p> <p>2 = Pérdida moderada de memoria, con desorientación y dificultad moderada para la resolución de problemas más complejos. Alteración funcional discreta, pero evidente en el hogar con necesidad de recordarle ocasionalmente las cosas.</p> <p>3 = Pérdida grave de memoria con desorientación temporal y, con frecuencia, espacial. La capacidad para resolver problemas está muy alterada.</p> <p>4 = Pérdida grave de memoria, conservando solamente la orientación personal. Incapacidad para elaborar juicios o resolver problemas. Requiere mucha ayuda para mantener el cuidado personal. No se puede quedar solo.</p>	<p>0 = No hay.</p> <p>1 = Ensueños vívidos.</p> <p>2 = Alucinaciones «benignas», conservando la capacidad de discernir.</p> <p>3 = Alucinaciones o delirios de ocasionales a frecuentes. Sin capacidad de discernir. Pueden interferir con las actividades diarias.</p> <p>4 = Alucinaciones o delirios persistentes o psicosis florida. Incapaz de cuidar de sí mismo.</p>
3. Depresión	4. Motivación o iniciativa
<p>0 = No hay.</p> <p>1 = Periodos de tristeza o sentimientos de culpa mayores de lo normal, aunque nunca mantenidos durante días o semanas.</p> <p>2 = Depresión mantenida (1 semana o más).</p> <p>3 = Depresión mantenida con síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, pérdida de peso, pérdida de interés).</p> <p>4 = Depresión mantenida, con síntomas vegetativos y pensamientos o intento de suicidio.</p>	<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Menos pujante de lo habitual; más pasivo.</p> <p>2 = Pérdida de iniciativa o desinterés en cuanto a actividades opcionales (no rutinarias).</p> <p>3 = Pérdida de iniciativa o desinterés en las actividades de cada día (rutinarias).</p> <p>4 = Aislado, apartado; pérdida total de la motivación.</p>
Sección II: Actividades de la vida diaria	
5. Lenguaje	6. Salivación
<p>0 = Normal</p> <p>1 = Discretamente alterado. No hay dificultad para entender</p> <p>2 = Moderadamente alterado. A veces hay que pedirle que repita algo.</p> <p>3 = Muy alterado. Hay que pedirle con frecuencia que repita.</p> <p>4 = Ininteligible la mayor parte del tiempo.</p>	<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Exceso de saliva en la boca, discreto pero evidente; puede haber babeo durante la noche.</p> <p>2 = Moderado exceso de saliva; puede haber mínimo babeo.</p> <p>3 = Marcado exceso de saliva con cierto grado de babeo.</p> <p>4 = Marcado babeo; requiere constantemente gasa o pañuelo.</p>

7. Deglución	8. Escritura
0 = Normal. 1 = Rara vez se atraganta. 2 = Se atraganta ocasionalmente. 3 = Requiere dieta blanda. 4 = Requiere alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía.	0 = Normal 1 = Discretamente lenta o pequeña. 2 = Moderadamente lenta o pequeña; todas las palabras son legibles. 3 = Muy alterada; no son legibles todas las palabras. 4 = La mayoría de las palabras son ilegibles.
9. Cortar alimentos y manejar cubiertos	10. Vestido
0 = Normal. 1 = Algo lento y torpe, pero no necesita ayuda. 2 = Puede cortar la mayoría de los alimentos, aunque con torpeza y lentitud; necesita cierta ayuda. 3 = Le tienen que cortar los alimentos, pero aún puede alimentarse con lentitud. 4 = Necesita ser alimentado.	0 = Normal. 1 = Algo lento, pero no requiere ayuda. 2 = Requiere ayuda en ocasiones para abotonarse, introducir los brazos por las mangas. 3 = Requiere bastante ayuda, puede hacer algunas cosas solo. 4 = Incapacitado.
11. Higiene	12. Dar vueltas en la cama y ajustar ropa de cama
0 = Normal 1 = Algo lento, pero no necesita ayuda. 2 = Necesita ayuda para ducharse o bañarse, o es muy lento en las actividades higiénicas 3 = Requieren ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, peinarse, ir al retrete. 4 = Sonda de Foley u otras ayudas mecánicas.	0 = Normal. 1 = Algo lento y torpe, pero no precisa ayuda. 2 = Puede volverse solo o ajustar las sábanas, pero con gran dificultad. 3 = Puede iniciar la acción, pero no puede volverse o ajustar las sábanas solo. 4 = Incapacitado.
13. Caídas	14. "Congelación" al caminar
0 = Ninguna. 1 = Rara vez. 2 = Se cae ocasionalmente (menos de una vez al día). 3 = Se cae un promedio de una vez al día. 4 = Se cae más de una vez al día.	0 = No hay. 1 = Rara vez aparece «congelación» al caminar; puede haber titubeo al inicio. 2 = «Congelación» ocasional al caminar. 3 = «Congelación» frecuente. A veces se cae por causa de este fenómeno. 4 = Caídas frecuentes por «congelación».
15. Caminar	16. Temblor
0 = Normal. 1 = Leve dificultad. Puede no balancear los brazos o puede tender a arrastrar las piernas. 2 = Dificultad moderada, pero requiere poca o ninguna ayuda. 3 = Trastorno grave de la marcha que requiere ayuda. 4 = No puede caminar, incluso con ayuda.	0 = Ausente. 1 = Discreto; infrecuentemente presente. No resulta molesto para el paciente. 2 = Moderado; molesto para el paciente. 3 = Intenso; interfiere con muchas actividades. 4 = Marcado; interfiere la mayoría de las actividades.

17. Síntomas sensoriales relacionados con parkinsonismo.	
<p>0 = Normal 1 = Ocasionalmente tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto. 2 = Con frecuencia tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto; no resulta penoso. 3 = Frecuentes sensaciones dolorosas 4 = Dolor extremo.</p>	
Sección III: Exploración de aspectos motores:	
18. Lenguaje	19. Expresión facial
<p>0 = Normal. 1 = Pérdida discreta de expresión, dicción y/o volumen. 2 = Monótono; farfullado, pero comprensible; moderadamente alterado. 3 = Muy alterado, difícil de comprender. 4 = Ininteligible.</p>	<p>0 = Normal. 1 = Mínima hipomimia; podría ser una cara inexpresiva («cara de póker») normal. 2 = Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial. 3 = Hipomimia moderada; labios separados la mayor parte del tiempo. 4 = Cara «de máscara» o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial; labios separados más de 6 mm.</p>
20. Temblor en reposo en miembros superiores	21. Temblor en reposo en miembros inferiores
<p>0 = Ausente. 1 = Discreto e infrecuentemente presente. 2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente. 3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo. 4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.</p>	<p>0 = Ausente. 1 = Discreto e infrecuentemente presente. 2 = Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente. 3 = De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo. 4 = De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.</p>
22. Temblor de acción o postural de las manos	23. Rigidez axial (valorada según el movimiento pasivo de grandes articulaciones, con paciente sentado y relajado)
<p>0 = Ausente. 1 = Leve; presente con la acción. 2 = De amplitud moderada; presente con acción. 3 = De amplitud moderada al mantener la postura en el aire; así como con la acción. 4 = De gran amplitud; interfiere la alimentación.</p>	<p>0 = Ausente. 1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo. 2 = Discreta a moderada. 3 = Intensa pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud. 4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.</p>

<p>24. Rigidez en MMSS (valorada según el movimiento pasivo de grandes articulaciones, con paciente sentado y relajado. No considerar rigidez en “rueda dentada”)</p>	<p>25. Rigidez en MMII (valorada según el movimiento pasivo de grandes articulaciones, con paciente sentado y relajado. No considerar rigidez en “rueda dentada”)</p>
<p>0 = Ausente. 1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo. 2 = Discreta a moderada. 3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud. 4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.</p>	<p>0 = Ausente. 1 = Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo. 2 = Discreta a moderada. 3 = Intensa, pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud. 4 = Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.</p>
<p>26. Golpeteo de los dedos. (El paciente golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado)</p>	<p>27. Movimientos alternantes con las manos. (El paciente abre y cierra las manos rápida sucesión con la mayor amplitud posible)</p>
<p>0 = Normal (15/5 segundos). 1 = Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-14/5 segundos). 2 = Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5 segundos). 3 = Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5 segundos). 4 = Apenas puede realizar la acción (0-2/5 segundos).</p>	<p>0 = Normal. 1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud. 2 = Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento. 3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos. 4 = Apenas puede realizarlos.</p>
<p>28. Movimientos rápidos alternantes de MMSS.(movimientos de pronación-supinación de las manos, en sentido vertical, con la mayor amplitud posible y simultáneamente con ambas manos)</p>	<p>29. Agilidad con MMII. (El paciente golpea con el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo; la amplitud del movimiento debe ser alrededor de 7,5 cm)</p>
<p>0 = Normal 1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud. 2 = Moderadamente alterados. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento. 3 = Muy alterados. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos. 4 = Apenas puede realizarlos.</p>	<p>0 = Normal. 1 = Discreto enlentecimiento y/o reducción en amplitud. 2 = Moderadamente alterada. Fatigosa de manera evidente y precoz. Puede haber ocasionales detenciones en el movimiento. 3 = Muy alterada. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento. 4 = Apenas puede realizar la acción.</p>

<p>30. Levantarse de la silla(El paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho)</p>	<p>31. Postura</p>
<p>0 = Normal. 1 = Lento, o puede necesitar más de un intento. 2 = Tiene que impulsarse con los brazos en la silla. 3 = Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda. 4 = Incapaz de levantarse sin ayuda.</p>	<p>0 = Erecta normal. 1 = Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podía ser normal en una persona mayor. 2 = Postura moderadamente encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado 3 = Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado. 4 = Flexión marcada con alteración postural extrema.</p>
<p>32. Marcha</p>	<p>33. Estabilidad postural (respuesta al desplazamiento súbito posterior producido por un tirón de los hombros mientras el paciente permanece en bipedestación con los ojos abiertos y los pies discretamente separados; el paciente esta avisado)</p>
<p>0 = Normal. 1 = Camina lentamente; pueden arrastrar los pies, con paso cortos, pero sin festinación ni propulsión. 2 = Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsados. 3 = Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda. 4 = No puede caminar, incluso con ayuda.</p>	<p>0 = Normal. 1 = Retropulsión, pero se recupera sin ayuda. 2 = Ausencia de respuesta postural; se caería si no le sujetara el examinador. 3 = Muy inestable; tiende a perder el equilibrio espontáneamente. 4 = Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.</p>
<p>34. Bradiquinesia e hipoquinesia (Combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento, en general)</p>	
<p>0 = No hay. 1 = Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida. 2 = Lentitud y pobreza de movimientos, en grado leve, que es claramente anormal. Como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud. 3 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada. 4 = Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.</p>	

Sección IV: Complicaciones de tratamiento (en la semana previa):

a) Discinesias:

35. Duración. ¿Qué proporción del día vigil están presentes las discinesias?	36. Incapacidad. ¿Hasta qué punto son incapacitaciones las discinesias? (Información por historia; puede ser modificado por exploración en la consulta)
0 = Ninguna. 1 = 1-25% del día. 2 = 26-50% del día. 3 = 51-75% del día. 4 = 76-100% del día.	0 = No incapacitan en absoluto. 1 = Discretamente incapacitantes. 2 = Moderadamente incapacitantes. 3 = Importantemente incapacitantes. 4 = Completamente incapacitantes.
37. Discinesias dolorosas. ¿Son dolorosas las discinesias?	38. Presencia de disonía matutina
0 = No son dolorosas. 1 = Discretamente. 2 = Moderadamente. 3 = Importantemente. 4 = Marcadamente.	0 = No. 1 = Sí.

b) Fluctuaciones clínicas:

39. ¿Hay periodos OFF predecibles en relación temporal con las dosis de medicación?	40. ¿Hay periodos OFF impredecibles en relación temporal con las dosis de medicación?
0 = No. 1 = Sí.	0 = No. 1 = Sí.
41. ¿Hay periodos de instauración súbita? (por ejemplo, unos segundos)	42. ¿Qué proporción del día vigil está el paciente en OFF de promedio?
0 = No. 1 = Sí.	0 = Ninguna. 1 = 1-25% del día. 2 = 26-50% del día. 3 = 51-75% del día. 4 = 76-100% del día.

c) Otras complicaciones:

43. ¿Tiene el pacientes anorexia, náuseas o vómitos?	44. ¿Tiene el paciente trastornos del sueño, por ejemplo insomnio o hipersomnia?
0 = No. 1 = Sí.	0 = No. 1 = Sí.
45. ¿Tiene el paciente ortostatismo sintomático?	
0 = No. 1 = Sí.	

Anexo 2: Cuestionario de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson (PD NMS Quest)

Cuestionario de Síntomas no Motores en Enfermedad de Parkinson (PD NMS Quest)

Nombre: Fecha: Edad:

Centro: Hombre Mujer

PROBLEMAS NO MOTORES en ENFERMEDAD de PARKINSON

Los síntomas motores de la Enfermedad de Parkinson son bien conocidos. Sin embargo, algunas veces pueden aparecer otros problemas como consecuencia de la enfermedad o de su tratamiento. Es importante que su médico los conozca, especialmente si resultan molestos para Ud.

Abajo aparece una lista de problemas. Por favor, marque la casilla "Sí" si ha tenido alguno **durante el mes pasado**. El médico o enfermero/a pueden hacerle algunas preguntas para ayudarle a decidirse. Si **no** ha tenido ese problema durante el mes pasado, marque la casilla "No".

Si ha tenido el problema anteriormente, pero no durante el mes pasado, también debe responder "No".

¿Ha tenido alguno de los siguientes problemas durante el mes pasado?

	Sí	No		Sí	No
1. Babeo durante el día.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16. Sentirse triste, bajo/a de ánimo o decaído.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Pérdida o alteración en la percepción de sabores u olores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17. Sentimientos de ansiedad, miedo o pánico.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Dificultad para tragar comida o bebidas, o tendencia a atragantarse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18. Pérdida o aumento del interés por el sexo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vómitos o náuseas.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19. Dificultades en la relación sexual cuando lo intenta.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Estreñimiento (hacer de vientre menos de 3 veces a la semana) o tener que hacer esfuerzos para hacer de vientre.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20. Sensación de mareo o debilidad al ponerse de pie después de haber estado sentado o tumbado.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Incontinencia fecal (se escapan las heces).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21. Caídas.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Sensación de no haber vaciado por completo el vientre después de ir al servicio.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22. Dificultad para mantenerse despierto/a mientras realiza actividades como trabajar, conducir o comer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sensación de tener que orinar urgentemente que le obliga a ir rápidamente al servicio.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23. Dificultad para quedarse o mantenerse dormido por la noche.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Necesidad de levantarse habitualmente por la noche a orinar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24. Sueños intensos, vívidos o pesadillas.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Dolores sin causa aparente (no debidos a otras enfermedades, como la artrosis).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25. Hablar o moverse durante el sueño como si lo estuviera viviendo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Cambio de peso sin causa aparente (no debido a un régimen o dieta).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	26. Sensaciones desagradables en las piernas por la noche o cuando está descansando, y sensación de que necesita moverlas.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Problemas para recordar cosas que han pasado recientemente o dificultad para acordarse de cosas que tenía que hacer.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	27. Hinchazón en las piernas.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Pérdida de interés en lo que pasa a su alrededor o en realizar sus actividades.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28. Sudoración excesiva.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ver u oír cosas que sabe o que otras personas le dicen que no están ahí.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	29. Visión doble.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Dificultad para concentrarse o mantener la atención.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30. Creer que le pasan cosas que otras personas le dicen que no son verdad.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 3: Comunicación oral aceptada en la LXVII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Valencia, Noviembre de 2015.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA

Nº Certificado: 151152

La Secretaria de la Sociedad Española de Neurología, la Dra. Rocío García-Ramos García, **CERTIFICA** que la siguiente comunicación oral ha sido presentada durante la LXVII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología que tuvo lugar del 17 al 21 de Noviembre de 2015 en Valencia.

Título: Alteraciones funcionales y estructurales del miocardio en pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP): estudio mediante ecocardiografía con grupo control

Autores: Lopez Garcia, Ana¹; Piqueras Flores, Jesús²; González Martínez, Alicia³; Vaamonde Gamo, Julia¹; Moreno Reig, Álvaro²

Centro de trabajo: ¹Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. ²Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. ³Servicio de Neurología. Facultad de Medicina Ciudad Real.

Lo que firmo a petición de los interesados y a los efectos oportunos, en Valencia a 23 de Noviembre de 2015.

Rocío García-Ramos García
Secretaria de la Junta Directiva de la
Sociedad Española de Neurología

EVALUACIÓN DE LA MEJORÍA DEL SUEÑO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA (EPA); UTILIDAD DE LA INFUSIÓN CONTINUA DE APOMORFINA SUBCUTÁNEA NOCTURNA (ICASN)

Fernández Pajarín, G.; Ares Pensado, B.; Sesar Ignacio, Á.; Pias Peleteiro, J.M.; Aldrey Vázquez, J.M.; Castro García, A.

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Objetivos: La apomorfina subcutánea se ha demostrado eficaz en el tratamiento de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson. Dentro de este grupo, los trastornos del sueño son frecuentes y en ellos se incluyen el insomnio de conciliación, la fragmentación del sueño y el insomnio de mantenimiento.

Material y métodos: Se analizaron prospectivamente los datos de 14 pacientes con EPA que iniciaron tratamiento con ICASN desde Enero de 2014 a Mayo de 2015. Todos los pacientes recibían previamente tratamiento con infusión continua de apomorfina subcutánea diurna. Se evaluó la calidad del sueño con las escalas Scales for Outcomes in Parkinson Disease (SCOPA-SLEEP) y Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS) al momento de la inclusión y 6 meses después de iniciado el tratamiento.

Resultados: Finalizaron el seguimiento 12 pacientes, con una edad media de 71,4 años y con una media de 11,3 años de evolución de la enfermedad. La puntuación media en la subescala III de la UPDRS fue de 21,5. A los seis meses del inicio de tratamiento con ICASN se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en la PDSS ($74,9 \pm 16,1$ vs. $107,8 \pm 12,2$; $p < 0,001$) y en la SCOPA-SLEEP ($16,2 \pm 5,1$ vs. $6,6 \pm 3,0$; $p < 0,001$). Dos pacientes no finalizaron el seguimiento, solamente uno de ellos es atribuible a efectos secundarios derivados del tratamiento.

Conclusión: Nuestros resultados confirman que el tratamiento con ICASN es beneficioso para mejorar los trastornos del sueño en los pacientes con EPA y que han tenido una buena respuesta previamente al tratamiento con infusión continua apomorfina subcutánea durante el día.

ALTERACIONES FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES DEL MIOCARDIO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP): ESTUDIO MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA CON GRUPO CONTROL

Lopez Garcia, A. ¹; Piqueras Flores, J. ²; González Martínez, A. ³; Vaamonde Gamo, J. ¹; Moreno Reig, Á. ²

1. Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Ciudad Real; 2. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Ciudad Real; 3. Servicio de Neurología. Facultad de Medicina Ciudad Real

Objetivos: Los pacientes con EP padecen más insuficiencia cardiaca sin conocer aún la causa. Hay mecanismos fisiopatológicos comunes entre EP, miocardiopatías y cambios del funcionamiento cardiaco. Valoramos la presencia de alteraciones cardiacas estructurales y funcionales mediante ecocardiografía en pacientes con EP.

Material y métodos: Estudio transversal de pacientes con EP y grupo control. Se excluyeron a pacientes con cardiopatía isquémica y valvulopatías, realizándose anamnesis, recogida de analítica, escala UPDRS, estadiificación Hoehn-Yahr, toma de presión arterial (PA), electrocardiografía y ecocardiografía en 30 pacientes con EP y 30 de grupo control

Resultados: Las características clínicas y demográficas eran similares entre ambos grupos. Los pacientes con EP mostraron peor clase funcional. Se observó aumento de grosor del ventrículo izquierdo (VI) y mayor grado de disfunción diastólica en EP (índice de masa de VI medio $116,19 \pm 43,3$ g/m² en EP frente $86,78 \pm 19,97$ g/m² en grupo control, $p=0,013$; E/e' $9,66 \pm 3,29$ frente $7,71 \pm 1,57$), empeoramiento de la función cardiaca global (Índice de Tei medio $0,38 \pm 0,16$ frente $0,29 \pm 0,1$, $p=0,009$). En el modelo

multivariante junto con edad, PA, creatinina, diabetes e IMC, padecer EP y los años de evolución mostraron de forma independiente correlación con peor índice E/e' ($p=0,004$; $p=0,06$). No hubo diferencias en la PA ni en otros factores de riesgo ni diferencias significativas en el electrocardiograma.

Conclusión: Los pacientes con EP tienen más hipertrofia de VI, disfunción diastólica e incremento de presiones telediastólicas, además de peor índice de funcionamiento cardiaco global que el grupo control.

APATÍA COMO MANIFESTACIÓN PRINCIPAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON DE NOVO

Sierra Peña, M.; González Aramburu, I.; Lopez, S.; Combarros Pascual, O.; Berciano Blanco, J.; Infante Ceberio, J.

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Objetivos: Estudio de la apatía en la enfermedad de Parkinson de novo (EPdN) y su respuesta al tratamiento dopaminérgico

Material y métodos: Descripción de dos casos clínicos (vídeos): apatía como manifestación principal en la EPdN. Revisión de la literatura: apatía en la EPdN

Resultados: -CASO 1 (VIDEO 1.1): Mujer 58 años que comienza con síndrome rígido-acinético de predominio derecho. Desde dos años antes presentaba gran desinterés que progresó hasta prácticamente el mutismo acinético. Se inició tratamiento con benserazida+carbidopa con mejoría a nivel motor pero persistiendo una apatía invalidante. Tras diversos tratamientos no exitosos el tratamiento con venlafaxina a dosis altas produjo una enorme mejoría (VIDEO 1.2) -CASO 2 (VIDEO 2): Varón 63 años con temblor y rigidez en extremidades izquierdas. Tres años antes del inicio de la clínica motora progresiva falta de iniciativa para desarrollar cualquier actividad (previamente persona muy activa). Se inició tratamiento con carbidopa + levodopa con mejoría motora pero persistiendo la apatía, que no se ha tratado por deseo del paciente, ya que él se encuentra satisfecho con su situación. -REVISIÓN LITERATURA: La prevalencia de apatía en los pacientes con EPdN es alrededor del 35%. Además del sistema dopaminérgico, los sistemas serotoninérgicos, colinérgicos y noradrenérgicos son críticos para el correcto funcionamiento de los circuitos que interconectan la amígdala, el estriado ventral y el córtex prefrontal.

Conclusión: -La apatía puede ser una manifestación prominente en la EPdN que puede no responder al tratamiento dopaminérgico -Posiblemente sea debido a la participación de sistemas extradopaminérgicos necesarios también para el correcto funcionamiento de la actividad mental espontánea

RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL EN ESTADO DE REPOSO (RESTING STATE) EN EL TEMBLOR ORTOSTÁTICO

Benito León, J.; Sánchez Ferro, A.; Romero, J.P.; Domínguez, C.; Domingo, A.; Matarazzo, M.

Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre

Objetivos: Técnicas, como la resonancia magnética funcional en estado de reposo (resting state), brindan información acerca de la interacción entre regiones cerebrales, por lo que podrían ser útiles para dilucidar la patogénesis de trastornos tan raros y enigmáticos, como puede ser el temblor ortostático. Aunque se desconoce el mecanismo fisiopatológico subyacente de este trastorno, existen evidencias a favor de un oscilador supraespinal, verosíblemente localizado en la fosa posterior. Nuestro objetivo es describir, por primera vez en la literatura médica, la conectividad funcional, a partir de imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo, una cohorte de pacientes con temblor ortostático.

Anexo 4: Póster aceptado en el XXI Congreso Mundial de la enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento (IAPRD). Milán, Diciembre de 2015.



Structural and functional myocardial abnormalities in patients with Parkinson's disease compared with control group: an echocardiography study



*A. Gonzalez-Martinez³, A. Lopez-Garcia², #J. Piqueras-Flores³, A. Moreno-Reig³, J. Vaamonde-Gamo²

¹Faculty of Medicine, Ciudad Real, University of Castilla-La Mancha.
²Department of Neurology, HGUCR, Ciudad Real, University of Castilla-La Mancha.
³Department of Cardiology, HGUCR, Ciudad Real, University of Castilla-La Mancha.
 Contact: *alicia.gonzalez.martinez@live.com; #jesus.piqueras.flores@gmail.com

Introduction

One of the pathophysiological mechanisms underlying dysautonomia in Parkinson Disease (PD) is the loss of cardiac noradrenergic neurons. It has been recently described that cardiac autonomic neuropathy produces hypertrophy and left ventricular dysfunction in non-ischemic diabetic cardiomyopathy in absence of hypertension, coronary heart disease or other known heart disease¹. Moreover, there are studies that show that heart failure (HF) occurs twice as frequently in elderly PD patients as in non-PD patients². In the past few years, it has also been proposed a similarity between pathophysiological mechanisms involved in neurodegenerative diseases and heart diseases³.

Bearing this in mind, the objective of the present study is to assess the presence of structural and functional cardiac abnormalities by echocardiography in patients with Parkinson's Disease (PD).

Material and Methods

We performed a cross-sectional study of 50 PD patients and 50 control subjects.

Patients with ischemic heart disease and valvular disease were excluded. We performed anamnesis, Hoehn-Yahr staging, electrocardiography, and echocardiography, as well as collected analytical scale Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and took their blood pressure (BP).

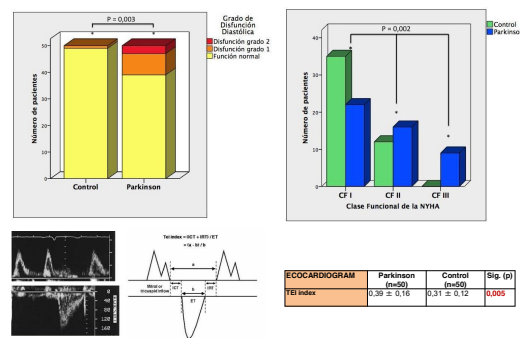
Results

Figure 1: Clinical data for the study population by PD status.

Clinical parameters	PD (n=50)	Control (n=50)	Sig. (p)
Age, yrs	69.88 ± 9.82	68.98 ± 10.24	0.14
Gender			
Male	36 (72%)	27 (54%)	0.06
Female	14 (28%)	23 (46%)	
SBP (mm Hg)	136.79 ± 17.45	130.59 ± 16.49	0.95
DBP (mm Hg)	78.04 ± 10.47	76.94 ± 12.39	0.63
BMI (kg/m ²)	27.59 ± 6.07	28.24 ± 4.20	0.53
DM	5 (10%)	12 (24%)	0.46
History of HT	23 (46%)	25 (50%)	0.88
DL	16 (32%)	17 (34%)	0.83
Smoker	34 (68%)	32 (64%)	0.33
Yes	2 (4%)	6 (12%)	
Ex-smoker	14 (28%)	12 (24%)	
SAS	5 (10%)	2 (4%)	0.24
CKD	3 (6%)	1 (2%)	0.53
AF or AFL	3 (6%)	2 (4%)	0.64

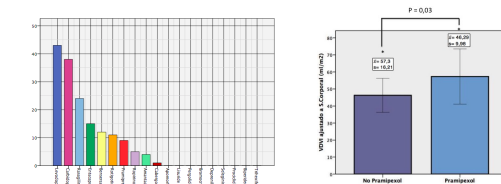
The clinical and demographic characteristics were similar between groups. Data are mean ± SD, median (interquartile range), or n (%) when appropriate. SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; BMI: Body mass index; DM: Diabetes Mellitus; HT: hypertension; DL: dyslipidemia; SAS: Sleep Apnea Syndrome; CKD: chronic kidney disease; AF: atrial fibrillation; AFL: atrial flutter.

Figure 3: PD is associated with HF and diastolic dysfunction.



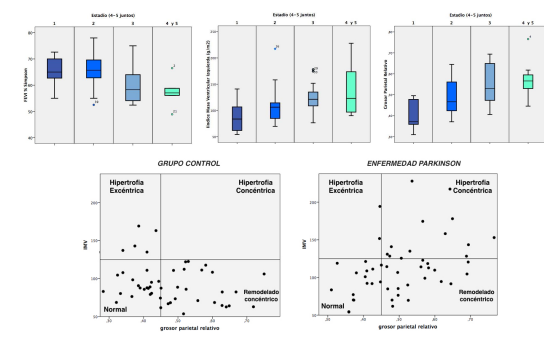
PD patients showed worse functional class and a greater degree of diastolic dysfunction and worsening global cardiac function measured by TEI index. Higher TEI index values correspond to more pathological states with overall cardiac dysfunction. NYHA: New York Heart Association class of HF.

Figure 2: Pramipexole has been associated with an increased volume of the LV.



The graph above shows the different drugs used in PD patients. The use of Pramipexole was associated with an increased volume of LV. There were no differences with other drug treatments. LVEDD: Left ventricular end-diastolic dimension. Normal mean measurement ± SD related to body surface area (BSA). Data are mean ± SD.

Figure 4: The worst echocardiographic parameters of systolic function and ventricular mass correlate with the most severe clinical stages of PD.



PD patients showed worse systolic function (LVEF), increased left ventricle mas (LV mass) and increased left ventricular posterior wall (LVPW) thickness in advanced Hoehn-Yahr staging. PD patients also developed concentric hypertrophy. LVEF: Left ventricular ejection fraction.

Conclusions

- PD is associated with increased LV mass, worse NYHA class, diastolic dysfunction and worse overall myocardial function as measured by echocardiography.
- There is an association between the worst echocardiographic parameters of systolic function and ventricular mass and the most severe clinical stages of PD.
- Pramipexole has been associated with an increased volume of the LV.
- These findings may have clinical implications for treatment selection and monitoring of patients with PD.
- Further studies are required to determine cardiac monitorization of PD patients, especially those who are treated with Pramipexole.

1. Pop-Busui R CP, Braffett B. Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Left Ventricular Dysfunction. Journal of the American College of Cardiology 2013;61:447-54.
 2. Zesiewicz T SJ, Borenstein A, Hauser R, Cimino C, Fontanet H, Clinton G, Staffelt J, Dunne P, Sullivan K. Heart failure in Parkinson's disease: analysis of the United States medicare current beneficiary survey. Parkinsonism Relat Disord 2004;10:417-20.
 3. Willis M PC. Proteotoxicity and Cardiac Dysfunction — Alzheimer's Disease of the Heart? N Engl J Med 2013;368:455-64.

Alicia González
 University of Castilla-La Mancha



E-mail: alicia.gonzalez.martinez@live.com
 Telephone: +34-618-11-39-90

Financial support: IAPRD Congress Travel Award 2015

P 1.060.**LONGER DURATION OF PARKINSON'S DISEASE IS ASSOCIATED WITH REDUCED PREVALENCE OF HYPERTENSION**

Vincenzo Brandi¹, Davide Vetrano¹, Maria Stella Pisciotto¹, Maria Rita Lo Monaco¹, Alice Laudisio², Graziano Onder¹, Roberto Bernabei¹, Giuseppe Zuccalà¹. ¹Department of Geriatrics – UCSC, Roma, Italy; ²Campus Biomedico, Roma, Italy

Objectives: Contrasting evidence suggests that Parkinson's Disease (PD) patients present with lower cardio-metabolic risk than the general population, and that lower blood pressure levels are associated with reduced risk of incident PD. Indeed, PD is characterized by an abnormal blood pressure control (cardiovascular dysautonomia) that makes treatment of hypertension challenging in such patients. The aim of the present study was to assess the prevalence of hypertension according to the duration of PD.

Methods: Two-hundred-three consecutive PD patients, referred to a geriatric day hospital, underwent comprehensive clinical evaluation. Diagnosis of hypertension and pharmacological treatment were assessed. The odds of suffering from hypertension were obtained for tertiles (TZ) of PD duration. **Results:** Among participants (mean age 73±8 years; 37% women; median PD duration 4 [IQR 1.5–6.2] years), 120 (59%) had hypertension. The prevalence of hypertension declined across increasing tertiles of disease duration (TZ1 75%, TZ2 61%, TZ3 46%; p=0.005). Similarly, prevalent use of antihypertensive agents decreased. After adjusting for potential confounders, patients in TZ2 and TZ3 were less likely (TZ2 OR 0.45, 95%CI 0.20–0.98; TZ3 OR 0.27 95%CI 0.11–0.63) to suffer from hypertension as compared with those in TZ1.

Conclusions: The present study suggests that the likelihood of suffering from hypertension might decrease along the course of PD. Further longitudinal studies should assess the pathophysiology of this phenomenon, as well as the impact of reduced blood pressure levels on the survival and functional ability of patients with PD.

P 1.061.**CLINICAL COURSE OF MIGRAINE IN PARKINSON PATIENTS**

Mahmoud Lotfinia. Shefa Neuroscience Research Center, Tehran, Islamic Republic of Iran

Objectives: Migraine is a public health problem of great impact on both the patient and society. The overall migraine prevalence in western countries is 6–8% in men and 15–25% in women. The dopamine theory of migraine pathogenesis, first proposed by F. Sicuteri in 1977. It has been shown that the most migraine symptoms can be induced by dopaminergic stimulation. Moreover, there is dopamine receptor hypersensitivity in migraineurs, as demonstrated by the induction of yawning, nausea, vomiting, hypotension, and other symptoms of a migraine attack by dopaminergic agonists at doses that do not affect nonmigraineurs.

Methods: We decided to investigate the course of migraine in Parkinson's disease. To study the role of the dopaminergic system in the pathogenesis of migraine, the course of migraine is evaluated after the onset of PD in 25 migraineurs.

Results: Our result shows that the migraine attacks became shorter and milder after the onset of PD. Approximately 60% of PD patients reported an improvement in or remission of migraine after PD onset.

Conclusions: These findings suggest that PD might somehow shorten the clinical course of migraine, and call for a larger survey.

References:

1. Ayata, C., et al., Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Annals of neurology* 2006;59:652–661.
2. Gelb, D.J., E. Oliver, and S. Gilman, Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 1999;56: 33.
3. Peroutka, S.J., Dopamine and migraine. *Neurology* 1997;49:650–656.

P 1.062.**VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM STATUS ACCORDING TO CARDIOINTERVALOGRAM DATA OF ETHNIC KYRGYZ PEOPLE WITH PARKINSON DISEASE**

Nargiza Chekeeva. Department of Neurology and Neurosurgery, Bishkek, Kyrgyzstan

Objectives: Heart rate variability (HRV) research enables to obtain objective data about the level and nature of vegetative disorders. The goal of the research was to reveal HRV changes in ethnic Kyrgyz patients with Parkinson disease.

Methods: 27 patients with PD, comparable in sex and age, were investigated, the diagnosis of PD was revealed pursuant to the criteria of A.J. Huges and coauthor (1992) and Parkinson's UK Brain Bank. The average age of PD patients was 56.08±3.7 years, the duration of the disease was 4.1±2.3 years. Involvement criteria were: ethnic Kyrgyz, absence of chronic cardiovascular diseases at the stage of decompensation. Patients with acute myocardial infarction in case history, taking medicines affecting the heart rate, were excluded from the studies. HRV was investigated by means of portable cardio-intervalograph by R.M.Baevsky's method.

Results: According to the values of cardio-intervalogram of Kyrgyz patients with PD, raise of HF norm values was observed that indicated the predominance of parasympathetic responses on heart rate, while the indicators: LF norm, LF/HF index, TI were truly decreased that testified suppression of sympathetic regulation of ANS. The values of spectrum total capacity TOTAL were within normal limits that indicated a relative humoral-metabolic sub compensation.

Conclusions: By means of analysis of HRV of ethnic Kyrgyz people with PD, VNS disorders were revealed which were manifested with suppression of a sympathetic section of VNS with predominance of parasympathetic impact on heart rate with relative preservation of neurohumoral regulation.

P 1.063.**CARDIAC SYMPATHETIC DENERVATION PREDICTS LEVODOPA-INDUCED DYSKINESIA IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE**

Seok-Jae Kang¹, Jin Young Ahn², Hee-Tae Kim³. ¹Department of Neurology, H Plus Yangji Hospital, Seoul, Republic of Korea; ²Department of Neurology, Seoul Medical Center, Seoul, Republic of Korea; ³Department of Neurology, Hanyang University, Seoul, Republic of Korea

Objectives: To investigate whether the postganglionic cardiac sympathetic denervation is a risk factor for the development of LID in PD.

Methods: This retrospective cohort study enrolled a total of 71 drug-naive de novo patients with PD who completed MIBG scanning at their initial evaluation. The patients visited our outpatient clinic every 3–6 months and had been followed for a minimum of 3 years since beginning dopaminergic medication. The predictive power of the parameters of MIBG cardiac scintigraphy and other clinical factors for the development of dementia was evaluated using Cox proportional hazard models.

Results: During a mean follow-up period of 3.8 years, 16 patients with PD (22.2%) developed LID. Patients with dementia showed less MIBG uptake than did those without dementia. Multivariate Cox proportional hazard models revealed that the MIBG uptakes were significant predictors of the development of LID.

Conclusions: The present results suggest that early cardiac sympathetic dysfunction may contribute to the LID in PD patients. So, physicians are careful with introducing levodopa treatment in patients with initially severe postganglionic cardiac sympathetic denervation.

References:

1. Hong, J. Y., Oh, J. S., Lee, I. et al., Presynaptic dopamine depletion predicts levodopa-induced dyskinesia in de novo Parkinson disease. *Neurology*, 2014;82.:1597–1604.

P 1.064.**STRUCTURAL AND FUNCTIONAL MYOCARDIAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE COMPARED WITH CONTROL GROUP: AN ECHOCARDIOGRAPHIC STUDY**

Alicia Gonzalez-Martinez¹, Ana Lopez-Garcia², Jesus Piqueras-Flores³, Alvaro Moreno-Reig⁴, Julia Vaamonde-Gamo⁵. ¹Faculty of Medicine, University of Castilla-La Mancha, Ciudad Real, Spain; ²Department of Neurology, HGU CR, Ciudad Real, Spain; ³Department of Cardiology, HGU CR, Ciudad Real, Spain; ⁴Department of Cardiology, HGU CR, University of Castilla-La Mancha, Ciudad Real, Spain; ⁵Department of Neurology, HGU CR, University of Castilla-La Mancha, Ciudad Real, Spain

Objectives: Assess the presence of structural and functional cardiac abnormalities by echocardiography in patients with Parkinson's Disease (PD).

Methods: We performed a cross-sectional study of PD patients and control group. Patients with ischemic heart disease and valvular disease were excluded. We performed anamnesis, Hoehn-Yahr staging, electrocardiogram, and echocardiography, as well as collected analytical scale Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and took their blood pressure (BP) in 30 patients with PD and 30 controls.

Results: The clinical and demographic characteristics were similar between groups. PD patients showed worse functional class, increased thickness of the left ventricle (LV), a greater degree of diastolic dysfunction (LV mass index average 116.19 ± 43.3 g/m² in PD versus 86.78 ± 19.97 g/m² was observed in control group, $p=0.013$; E/e' 9.66 ± 3.29 versus 7.71 ± 1.57), and worsening global cardiac function (Tei index average 0.38 ± 0.16 versus 0.29 ± 0.1 , $p=0.009$). In the multivariate model with age, BP, creatinine, diabetes and BMI, a pulmonary embolism, and years of evolution showed independently correlated with worse E/e' ratio ($p=0.004$; $p=0.06$). There were no differences in BP or other risk factors and no significant differences in the electrocardiogram.

Conclusions: Patients with PD have more LV hypertrophy, diastolic dysfunction and diastolic pressures increase, along with worse overall cardiac performance index than the control group.

P 1.065.

RELATIONSHIP S100 PROTEIN LEVELS IN BLOOD PLASMA WITH A FREQUENCY OF OCCURRENCE OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PARKINSON'S DISEASE

Mirzo Juraev, Rustambek Matmurodov, Khanifa Khalimova. *Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan*

Objective: Cardiovascular complications of Parkinson's disease (PD) is a common and urgent problem of modern neurology. The object of this study is to determine the prognostic value of S100B protein levels in the blood plasma in patients with Parkinson's disease with cardiovascular complications.

Material and methods: 20 patients were studied with a variety of cardiovascular complications of PD. The age of patients was 45–71 years, mean 58.1 ± 3.2 years. The control group consisted of 10 patients with PD without cardiovascular complications, matching main groups by age and sex. All patients underwent clinical neurological examination. S100 level in blood plasma tested by enzyme immunoassay.

Results and discussion: The results show that the level of S100B in the blood plasma of patients in the study group was 142.6 ± 4.3 ng/l and control group 104.6 ± 2.6 . When we analyzed the complications of PD, it was clear that the level of S100B in the blood plasma was higher in patients with cardiovascular complications than the control group. S100B is a factor of neuronal lesions structures, including glial cells. The level of S100B had a direct correlation with the severity and stage of cardiovascular disease. Cardiovascular complications may be related to autonomic transmitter systems, which is based on dopaminergic neurons.

Conclusion: Level S100B in plasma depends on the stage and severity of cardiovascular disease, age of the patient and stage of PD. To determine the risk of cardiovascular complications of PD it is necessary to carry out immunoassay on prognostic markers.

P 1.067.

COLONIC VOLUME AND GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN PARKINSON'S DISEASE

Karoline Knudsen, Tatyana Fedorova, Per Borghammer. *Department of Nuclear Medicine and PET Centre, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark*

Objectives: Most patients with Parkinson's disease (PD) experience autonomic symptoms including constipation. Despite constipation being one of the most prevalent non-motor symptoms, colonic volume in PD has never been studied in detail. We aimed to study colonic volume in PD patients and healthy controls (HC) and correlate to constipation and colonic transit time.

Methods: Twenty-four PD patients (early-to-moderate disease; 10 female) and 15 HC (6 female) have been included (recruitment is on-going, expecting >60 by December). Diagnostic CT was performed and

constipation was evaluated using the ROME-III constipation questionnaire. So far, colonic transit time (CTT) was evaluated in 8 participants (6 PD) using radio opaque markers (expecting >20 by December). Volumes of ascending, transverse, and descending colon were derived using dedicated software.

Results: The PD group displayed significantly larger volumes of transverse ($p=0.007$) and transverse+descending colon ($p=0.010$). No significant correlations between ROME scores and colonic volume were seen in the PD group. Five of six PD patients showed prolonged CTT (defined as retention of >27 radio opaque markers), and two PD patients exhibited radio opaque markers in the small intestine.

Conclusion: Our data demonstrate that transverse and descending colonic volume is significantly increased in PD patients compared to HC. ROME scores and colonic volume did not correlate, suggesting mis-match between self-reported constipation symptoms and an objective marker of colonic function. Finally, the presence of radio markers in the small intestine suggests that small intestine transit time is markedly prolonged in some patients.

P 1.068.

GASTROESOPHAGEAL DYSMOTILITY IN ADVANCED PARKINSON'S DISEASE

Francesca Mancini¹, Luigi Manfredi², Marco Lacerenza², Carlotta Colombo³, Alberto Bestetti³. ¹Centro Parkinson e Disordini del Movimento, Servizio di Neurologia, Casa di Cura San Pio X, Fondazione Opera San Camillo, Milan, Italy; ²Servizio di Neurologia, Casa di Cura San Pio X, Fondazione Opera San Camillo, Milan, Italy; ³Servizio di Medicina Nucleare, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biomediche, Università di Milano, Casa di Cura San Pio X, Fondazione Opera San Camillo, Milan, Italy

Objectives: Gastroparesis is one of the most common non-motor symptom of Parkinson's disease (PD), and has the potential to affect the absorption of medications and consequently motor function. The aim of this observational study is to evaluate the patterns of gastroparesis in PD patients with motor complications.

Methods: scintigraphy with radiolabeled sulfur colloid added to acidified orange juice was performed in 32 consecutive advanced PD patients 1 hour after their dopaminergic therapy first dose, to evaluate the gastric emptying half time T1/2 (GE). Clinical evaluations at scintigraphy time consisted of demographic, neurological, gastrointestinal and pharmacological data.

Results: The 32 patients (mean age: 65.3 ± 10.5 years, disease duration: 10 ± 5.7 years, UPDRS III in ON: 17.7 ± 12.4 , median H&Y 3) were divided into 2 groups, using the cut-off point of 40 minutes. The subgroup 1 consisted of 15 patients with normal GE T1/2, the subgroup 2 showed a GE of 88.7 ± 58 minutes (delayed). There were no significant differences in demographic or clinical parameters between the two groups with the exception of disease duration, that was significantly lower in group 2 (8.24 ± 3.75 years vs 12.87 ± 6.5 ; $P < 0.03$). Linear regression showed a significant correlation between GE and dosage of peripheral inhibitors ($P = 0.013$).

Conclusions: delayed GE is present in approximately 50% of PD patients with motor fluctuations (delayed-on, wearing off, on-off, no-on) and dyskinesias. The dosage of peripheral inhibitors may concur in GE delay and its consequent effect on drug delivery and efficacy.

P 1.069.

ALPHA-SYNUCLEIN IMMUNOHISTOCHEMISTRY STUDIES OF GASTROINTESTINAL TISSUE FROM PATIENTS WITH PRODRONTAL PARKINSON'S DISEASE

Morten Gersel Stokholm¹, Stephen Jacques Hamilton-Dutoit², Erik Hvid Danielsen³, Per Borghammer¹. ¹Department of Nuclear Medicine & PET Centre, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ²Department of Histopathology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ³Department of Neurology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

Objectives: It has been hypothesized that α -synuclein (α -syn) pathology, is initiated in the enteric nervous system (ENS), in the prodromal phase of Parkinson's disease (PD), ie. years prior to debut of motor symptoms. This study investigates whether Lewy pathology is present in the ENS of prodromal PD patients and explores how different immunohistochemistry

Anexo 5: Comunicación oral aceptada en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Zaragoza, Octubre de 2016 (Documentación provisional).

Título

Alteraciones funcionales y estructurales del miocardio en pacientes con enfermedad de Parkinson: estudio mediante ecocardiografía con grupo control

Tema

5.11 Enfermedades Miocardio y Pericardio

Autores

Jesús Piqueras Flores¹, Ana López García², Alicia González Martínez¹, Álvaro Moreno Reig¹, Julia Vaamonde Gamo¹, Andrea Moreno Arciniegas¹, Ramón Maseda Uriza¹ y Pedro Pérez Díaz¹ de ¹Hospital General de Ciudad Real y ²Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid

Contenido

Los pacientes con EP padecen más insuficiencia cardiaca sin conocer aún la causa. Existen mecanismos fisiopatológicos comunes entre EP y miocardiopatías. Además un porcentaje elevado de paciente con EP tienen denervación autonómica cardiaca y disregulación de la presión arterial sin que se conozca la repercusión sobre la estructura y función miocárdica.

Objetivo:

Valorar presencia de alteraciones cardiacas estructurales y funcionales mediante ecocardiografía en pacientes con EP comparándolo con grupo control.

Metodología

Estudio transversal de pacientes con EP y grupo control. Se excluyeron pacientes con cardiopatía isquémica y valvulopatías, realizándose anamnesis, recogida de analítica, escala UPDRS, estadificación Hoehn-Yahr, escala de síntomas no motores, toma de presión arterial (PA), electrocardiografía y ecocardiografía en 50 pacientes con EP y 50 de grupo control.

Resultados

Las características clínicas y demográficas eran similares entre ambos grupos. Los pacientes con EP mostraron peor clase funcional NYHA. En el electrocardiograma se observó más frecuencia de QT largo en EP así como mayores voltajes del QRS de forma significativa ($p=0.02$).

Se observó aumento de índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI) y mayor grado de disfunción diastólica en EP (índice de masa de VI medio $116,19 \pm 43,3$ g/m² en EP frente $86,78 \pm 19,97$ g/m² en grupo control, $p=0,013$; E/e' $9,66 \pm 3,29$ frente $7,71 \pm 1,57$) y empeoramiento de la función cardiaca global (Índice de Tei medio $0,38 \pm 0,16$ frente $0,29 \pm 0,1$, $p=0,009$).

Estos parámetros empeoraban significativamente con estadios más severos de la EP y se observó una correlación significativa entre síntomas de disautonomía y el índice de masa ventricular izquierdo. En el modelo multivariante padecer EP estaba relacionado independiente con peor índice E/e' ($p=0.03$) y con mayor IMVI ($p=0,004$).

Conclusiones

Los pacientes con EP tienen más hipertrofia de VI, disfunción diastólica de VI y peor índice de funcionamiento cardiaco global que el grupo control. Estos hallazgos empeoran con la progresión del Parkinson y podrían explicar el incremento de insuficiencia cardiaca en estos pacientes.

Estimado Dr. Piqueras Flores:

Me satisface notificarte que vuestra comunicación titulada: "Alteraciones funcionales y estructurales del miocardio en pacientes con enfermedad de Parkinson: estudio mediante ecocardiografía con grupo control", ha sido aceptada para su presentación Mini Oral en SEC 2016 – El Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares (Zaragoza, 27/29 de octubre).

La comunicación debe ser presentada el Sábado 29 de octubre a las 12:16 en la Sala 9 (Planta 1) dentro de la sesión de Comunicaciones Mini Orales sobre "Miocardiopatías específicas". La sede del congreso es el Palacio de Congresos de Zaragoza (Plaza Lucas Miret Rodríguez, 1 - 50018 Zaragoza).

El tiempo disponible es de 5 minutos para la exposición y 3 para la discusión de la comunicación. Deberás probar tu presentación en la Sala de Ponentes con un técnico al menos 2 horas antes del inicio de tu sesión, o el día anterior si la sesión empieza a las 09:00 h. También tendrás la posibilidad de subir tu presentación a través de una web securizada, recibirás para ello un correo quince días antes del Congreso.

A mediados del mes de Julio, estará disponible en la web del congreso la Normativa de Ponentes y Medios Audiovisuales. Por favor, revísala exhaustivamente antes de preparar tu presentación.

Recibe un cordial saludo,

Luis Rodríguez Padial
Presidente del Comité Científico

Anexo 6: Manuscrito enviado como artículo original a la Revista Española de Cardiología. Septiembre de 2016.

Elsevier Editorial System(tm) for Revista
Espanola de Cardiologia
Manuscript Draft

Manuscript Number: REC-D-16-00856

Title: ALTERACIONES DE LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON. ESTRUCTURAL AND FUNCTIONAL ALTERATIONS OF THE HEART IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE.

Article Type: Artículo original / Original Article

Section/Category: Miocardiopatías e insuficiencia cardiaca /
Cardiomyopathy and heart failure

Keywords: Palabras clave: enfermedad de Parkinson; insuficiencia cardiaca; disfunción diastólica; hipertrofia ventricular; pramipexol.

Keywords: Parkinson's disease; heart failure; diastolic dysfunction; ventricular hypertrophy; pramipexole.

Corresponding Author: Dr. Jesús Piqueras-Flores,

Corresponding Author's Institution: Hospital General Universitario Ciudad Real

First Author: Jesús Piqueras-Flores

Order of Authors: Jesús Piqueras-Flores; Ana López-García; Álvaro Moreno-Reig; Alicia González-Martínez; Andrea Moreno-Arciniegas; Julia Vaamonde-Gamo; Alfonso Jurado-Román

Manuscript Region of Origin: SPAIN

Abstract: Introducción y objetivos:

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) tienen mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca con independencia de la existencia de otras cardiopatías, sin conocer actualmente la causa. Existen varias hipótesis fisiopatológicas pero no se han realizado estudios en la práctica clínica. Por ello, evaluamos la función y estructura cardiaca con electrocardiograma y ecocardiografía en pacientes con EP comparándolo con grupo control.

Métodos:

Estudio transversal de 50 pacientes con EP y 50 controles sanos pareados. Excluimos a los pacientes con cardiopatía conocida y portadores de prótesis valvulares. Se evaluó de forma ciega a los pacientes con un electrocardiograma y ecocardiograma además de realizar una valoración neurológica de los pacientes con EP.

Resultados:

Los pacientes con EP presentaron mayor índice de masa del ventrículo izquierdo ($114,2 \pm 38,4$ g/m² vs $94,1 \pm 26,4$ g/m²; p=0,003), mayor volumen auricular izquierdo ($30,1 \pm 7,9$ ml/m² vs $26,7 \pm 6,2$ ml/m²; p=0,01) y un cociente E/E' superior ($9,6 \pm 3,1$ vs $7,8 \pm 1,7$; p=0,001). Además, presentaron peor clase funcional de la New York Heart Association y la EP fue predictor de riesgo independiente para tener presiones de llenado elevadas del ventrículo izquierdo (OR=11,7, CI 95% 2,2-62,3; p=0,004). El

remodelado concéntrico y la hipertrofia del ventrículo izquierdo se relacionó con estadios más avanzados de severidad de la EP.

Conclusiones:

La EP se asocia con mayor hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo además de mayor volumen auricular izquierdo y más disfunción diastólica. Esta afectación es mayor cuanto más severa es la EP.

Introduction and objectives:

Patients with Parkinson's disease (PD) have a higher prevalence of heart failure regardless the presence of other cardiopathies. However, the cause of this finding is not known. There are several pathophysiological hypotheses but they have not been studied in clinical practice. Thus, we designed a study to assess the cardiac function and structure in patients with PD compared with a control group.

Methods:

Cross-sectional study with 50 PD patients and 50 healthy matched controls. We excluded patients with known cardiopathy and valvular prostheses. We performed electro and echocardiograms to all patients and the measurements were blind. In addition, we performed a neurological assessment of patients with PD.

Results:

PD patients had higher left ventricular mass index ($114,2 \pm 38,4$ g / m² vs $94,1 \pm 26,4$ g / m²; p = 0,003), higher left atrial volumen ($30,1 \pm 7,9$ ml/m² vs $26,7 \pm 6,2$ ml/m²; p=0,01) and E/E' ratio ($9,6 \pm 3,1$ vs $7,8 \pm 1,7$; p=0,001). They, also presented worse functional class of the New York Heart Association and the PD was an independent risk factor for elevated left ventricular filling pressures (OR=11,7, CI 95% 2,2-62,3; p=0,004). Concentric remodeling and left ventricular hypertrophy was associated with more advanced stages of severity of PD.

Conclusions:

Parkinson's disease is significantly associated with increased concentric hypertrophy, atrial volume and diastolic dysfunction. Advanced stages of PD are associated with a more severe cardiac affection.

Opposed Reviewers:

PRIMERA PÁGINA:

Título: ALTERACIONES DE LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN CARDIACA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Title: STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ALTERATIONS OF THE HEART IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE.

Autores: Jesús Piqueras-Flores MD.¹, Ana López-García MD.², Álvaro Moreno-Reig MD, PhD.¹, Alicia González-Martínez³, Andrea Moreno-Arciniegas MD.¹, Julia Vaamonde-Gamo MD, PhD.⁴, Alfonso Jurado-Román MD, PhD¹.

1: Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España.

2: Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España.

3: Facultad de Medicina, Ciudad Real. Universidad de Castilla-La Mancha.

4: Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España.

Autor para correspondencia: Jesús Piqueras-Flores.

Dirección: Hospital General Universitario de Ciudad Real. Avenida Obispo Rafael Torija 13005, Ciudad Real, España.

Teléfono: 6372720679

e-mail: jesus.piqueras.flores@gmail.com

Número de palabras: 4976

Conflicto de intereses: Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses. No se ha recibido ninguna financiación para esta investigación.

RESUMEN:

Introducción y objetivos:

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) tienen mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca con independencia de la existencia de otras cardiopatías, sin conocer actualmente la causa. Existen varias hipótesis fisiopatológicas pero no se han realizado estudios en la práctica clínica. Por ello, evaluamos la función y estructura cardiaca con electrocardiograma y ecocardiografía en pacientes con EP comparándolo con grupo control.

Métodos:

Estudio transversal de 50 pacientes con EP y 50 controles sanos pareados. Excluimos a los pacientes con cardiopatía conocida y portadores de prótesis valvulares. Se evaluó de forma ciega a los pacientes con un electrocardiograma y ecocardiograma además de realizar una valoración neurológica de los pacientes con EP.

Resultados:

Los pacientes con EP presentaron mayor índice de masa del ventrículo izquierdo ($114,2 \pm 38,4 \text{ g/m}^2$ vs $94,1 \pm 26,4 \text{ g/m}^2$; $p=0,003$), mayor volumen auricular izquierdo ($30,1 \pm 7,9 \text{ ml/m}^2$ vs $26,7 \pm 6,2 \text{ ml/m}^2$; $p=0,01$) y un cociente E/E' superior ($9,6 \pm 3,1$ vs $7,8 \pm 1,7$; $p=0,001$). Además, presentaron peor clase funcional de la New York Heart Association y la EP fue predictor de riesgo independiente para tener presiones de llenado elevadas del ventrículo izquierdo (OR=11,7, CI 95% 2,2-62,3; $p=0,004$). El remodelado concéntrico y la hipertrofia del ventrículo izquierdo se relacionó con estadios más avanzados de severidad de la EP.

Conclusiones:

La EP se asocia con mayor hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo además de mayor volumen auricular izquierdo y más disfunción diastólica. Esta afectación es mayor cuanto más severa es la EP.

ABSTRACT:

Introduction and objectives:

Patients with Parkinson's disease (PD) have a higher prevalence of heart failure regardless the presence of other cardiopathies. However, the cause of this finding is not known. There are several pathophysiological hypotheses but they have not been studied in clinical practice. Thus, we designed a study to assess the cardiac function and structure in patients with PD compared with a control group.

Methods:

Cross-sectional study with 50 PD patients and 50 healthy matched controls. We excluded patients with known cardiopathy and valvular prostheses. We performed electro and echocardiograms to all patients and the measurements were blind. In addition, we performed a neurological assessment of patients with PD.

Results:

PD patients had higher left ventricular mass index ($114,2 \pm 38,4 \text{ g / m}^2$ vs $94,1 \pm 26,4 \text{ g / m}^2$; $p = 0,003$), higher left atrial volumen ($30,1 \pm 7,9 \text{ ml/m}^2$ vs $26,7 \pm 6,2 \text{ ml/m}^2$; $p=0,01$) and E/E' ratio ($9,6 \pm 3,1$ vs $7,8 \pm 1,7$; $p=0,001$). They, also presented worse functional class of the New York Heart Association and the PD was an independent risk factor for elevated left ventricular filling pressures (OR=11,7, CI 95% 2,2-62,3; $p=0,004$). Concentric remodeling and left ventricular hypertrophy was associated with more advanced stages of severity of PD.

Conclusions:

Parkinson's disease is significantly associated with increased concentric hypertrophy, atrial volume and diastolic dysfunction. Advanced stages of PD are associated with a more severe cardiac affection.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson; insuficiencia cardiaca; disfunción diastólica; hipertrofia ventricular; pramipexol.

Keywords: Parkinson's disease; heart failure; diastolic dysfunction; ventricular hypertrophy; pramipexole.

Abreviaturas:

EP	Enfermedad de Parkinson
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
IC	Insuficiencia cardiaca
IMV	Índice de masa ventricular izquierda
NYHA	New York Heart Association
PTDVI	Presión telediastólica de ventrículo izquierdo

Abbreviations:

HF	Heart failure
LVEF	Left ventricular ejection fraction
LVFP	Left ventricular filling pressure
LVMI	Left ventricular mass index
NYHA	New York Heart Association
PD	Parkinson's disease

Introducción:

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente con una prevalencia aproximada del 2% en mayores de 70 años¹. Del mismo modo, la insuficiencia cardíaca (IC) es una de las causas más frecuentes de morbi-mortalidad en el mundo y su prevalencia aumenta con la edad, afectando al 8,4% de personas mayores de 75 años². Se ha observado que la prevalencia de IC es el doble en pacientes con EP que en la población general independientemente de la existencia de otras cardiopatías³. Además, en pacientes con EP, la IC es un fuerte predictor de mortalidad siendo la enfermedad cardíaca la tercera causa de muerte^{4,5}.

Actualmente no se conoce la causa de la mayor prevalencia de IC en la EP. Sin embargo se han descrito varias hipótesis que podrían explicar la asociación fisiopatológica entre la EP y la afectación estructural y funcional cardiovascular. Por un lado, se ha demostrado que los pacientes con EP tienen mayor prevalencia de cardiopatía isquémica⁶. Por otra parte, algunos fármacos antiparkinsonianos, como la cabergolina, producen valvulopatías y el uso de pramipexol se ha relacionado con IC^{7,8}. Además, recientemente se han descrito mutaciones de genes reguladores de la función mitocondrial y del sistema de degradación proteica implicados en la EP y en miocardiopatías^{9,10}. También, la presencia de denervación del sistema nervioso autónomo cardiovascular es muy frecuente en la EP afectando a la regulación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca¹¹. Se ha demostrado la presencia de alfa-sinucleína en el tejido epicardio de pacientes con EP debido a la denervación miocárdica^{12,13}. A pesar de esto, no se conocen los efectos de estas alteraciones sobre la función y estructura cardíacas en pacientes con EP. Por esto, diseñamos este estudio para evaluar la función y estructura cardíaca empleando electrocardiografía y ecocardiografía en pacientes con EP comparándolo con un grupo control.

Métodos:

Estudio transversal de pacientes con EP y grupo control. Entre diciembre de 2014 y diciembre de 2015, se reclutaron 50 pacientes procedentes de la consulta de trastornos del movimiento de nuestro centro con el diagnóstico de EP idiopática según los criterios actuales del Banco de Cerebros de la Sociedad de EP del Reino Unido¹⁴. Incluimos también 50 voluntarios sanos de similares características (controles pareados) como grupo control. Los criterios de exclusión fueron tener enfermedad coronaria, enfermedad valvular conocida o encontrada cuando se realizó la ecocardiografía, tener prótesis valvular o miocardiopatía conocida. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el comité ético del hospital.

Características demográficas y evaluación clínica.

Realizamos anamnesis y recogida de características incluyendo el sexo, la presencia de diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia, el índice de masa corporal, hábito tabáquico, fármacos cardiovasculares y el tratamiento para la EP. También hicimos análisis de sangre para evaluar la hemoglobina, colesterol y la tasa de filtrado glomerular según la ecuación de Cockcroft-Gault. Además, se realizó la medida de la presión arterial no invasiva y valoramos la clase funcional de la the New York Heart Association (NYHA)¹⁵. Los pacientes fueron examinados por un neurólogo de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Se clasificó a los pacientes según la severidad e incapacidad de la EP valorando el estadio de Hoehn y Yahr (rango desde 0 a 5) y la puntuación de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (escala UPDRS con puntuación desde 0 a 159)^{16,17}. Además, estudiamos la presencia y severidad de los síntomas no motores de la PD con el cuestionario NMSQuest¹⁸.

Evaluación electrocardiográfica.

Realizamos un electrocardiograma estándar de 12 derivaciones Standard empleando un electrocardiógrafo Philips Pagewriter Trim II. Se evaluó de forma ciega (sin la identificación

del paciente ni del grupo de estudio al que pertenecía) la frecuencia cardiaca, la duración del QRS y el intervalo PR, QT y QT corregido. Definimos QT largo si el intervalo QT corregido en varones era mayor a 450 ms y en mujeres era mayor a 460 ms. Evaluamos la presencia de hipertrofia ventricular izquierda mediante los criterios electrocardiográficos de voltaje de Sokolow-Lyon y de Cornell^{19,20}.

Evaluación ecocardiográfica.

Realizamos un ecocardiograma transtorácico empleando ecocardiógrafos con un transductor de 2,5-3,5 MHz (Philips HD 11, Andover, USA). Las medidas y evaluación del ecocardiograma fue ciega. La cuantificación de cavidades se hizo de acuerdo a las recientes recomendaciones internacionales²¹: usamos modo M para evaluar los diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, el grosor de la pared posterior y del septum interventricular. Para evaluar el remodelado ventricular, calculamos el grosor parietal relativo con la fórmula: $2 \times \text{grosor de pared posterior} / \text{diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo}$. La masa ventricular izquierda fue calculada con la fórmula de Devereux y se indexó según la superficie corporal²². Para medir el volumen de la aurícula izquierda, y los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo usamos el método biplano de Simpson. La masa, los diámetros y volúmenes se indexaron al área de superficie corporal. La función sistólica del ventrículo izquierdo fue valorada mediante la fracción de eyección (FEVI) obtenida mediante el método biplano de Simpson. La función sistólica del ventrículo derecho se evaluó valorando la excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo en modo M. Medimos también el índice de función miocárdica global o índice de Tei, que refleja la función sistólica y diastólica de forma conjunta. Valores de índice de Tei mayores a 0,35 reflejan una función miocárdica global anómala.

Para conocer la función diastólica ventricular izquierda se recogió el patrón del flujo de llenado transmitral y sus velocidades usando el Doppler pulsado midiendo el tiempo de

relajación isovolumétrica, la velocidad pico precoz (E) y tardía (A) del flujo transmitral y el tiempo de deceleración. La relajación miocárdica fue evaluada midiendo la velocidad pico precoz del desplazamiento diastólico del anillo mitral (E') septal y lateral mediante Doppler tisular. La presión sistólica pulmonar fue estimada según la velocidad pico de la insuficiencia tricuspídea²³. La estimación de la presión de llenado del ventrículo izquierdo, equivalente a la presión telediastólica (PTDVI), y del grado de disfunción diastólica se realizó de acuerdo a las recomendaciones de American Society of Echocardiography²⁴: se definió la presencia de PTDVI elevada si el cociente E/E'(promedio) era ≥ 13 o 9-12 con volumen auricular izquierdo indexado $\geq 34 \text{ ml/m}^2$ y/o presión sistólica de arteria pulmonar $> 35 \text{ mmHg}$; se definió disfunción diastólica si el valor de E' medial era $< 8 \text{ cm/s}$, E' lateral $< 10 \text{ cm/s}$ y Volumen auricular izquierdo indexado $\geq 34 \text{ ml/m}^2$; disfunción diastólica ligera (grado 1) cuando el cociente E/A era $< 0,8$ y E/E' (promedio) ≤ 8 ; moderada (grado 2) con cociente E/A 0,8-1,5 y E/E' (promedio) 9-12; y disfunción diastólica severa (grado 3) con ratio E/A $\geq 1,5$ y E/E' (promedio) ≥ 13 .

Análisis estadístico.

El análisis estadístico fue realizado con el programa IBM SPSS Statistics 21 para Macintosh. El test empleado para comprobar la distribución normal de los datos fue Kolmogorov-Smirnov. Los datos se expresan como media \pm SD. Para comparar variables continuas entre los dos grupos empleamos el test de Student para muestras independientes (o el test U de Mann-Whitney si no existía distribución normal). Para comparar más de dos medias, empleamos el test ANOVA y el test de Tukey para el análisis post hoc. El test de Chi-cuadrado (o test de Fisher para muestras pequeñas) fue empleado para valorar diferencias entre variables cualitativas. Analizamos predictores de tener PTDVI elevada mediante un modelo de regresión logística. Se analizaron como variables independientes las que mostraban relación significativa en el análisis bivalente y aquellas que clásicamente se han

relacionado con la disfunción diastólica. Se consideró la significación estadística con un valor $P = 0,05$.

Resultados:

Características clínicas y clase funcional.

Cien pacientes fueron incluidos (50 pacientes en el grupo con EP y 50 del grupo control). Las características de los pacientes con EP se exponen en la Tabla 1. La edad media de los pacientes con EP fue $69,9 \pm 9,8$ años y en el grupo control $66,9 \pm 10,2$ años, con un 72% de varones en el grupo con EP y un 56% en el grupo control. No hubo diferencias entre los dos grupos con respecto a los factores de riesgo cardiovascular índice de masa corporal, fármacos cardiovasculares ni en la toma de presión arterial, con un 46% de hipertensos en el grupo con EP y un 50% en el grupo control (Tabla 2). El LDL-colesterol fue significativamente más bajo en el grupo con EP pero el porcentaje de pacientes con hipercolesterolemia fue similar en ambos grupos. Los pacientes con EP mostraron peor clase funcional NYHA significativamente, sobre todo con estadios Hoehn y Yahr más avanzados (Figura 2A). El 19,1% de pacientes con EP referían disnea con pequeños esfuerzos (NYHA III).

Electrocardiograma en enfermedad de Parkinson y grupo control.

La evaluación del electrocardiograma (Tabla 3) no mostró diferencias de frecuencia cardíaca, intervalo PR, duración de QRS ni de trastornos de la conducción aurículo-ventricular o intraventricular entre ambos grupos. Aunque el intervalo QT corregido medio no fue significativamente mayor en pacientes con EP, el número de pacientes clasificados como QT prolongado fue mayor en el grupo con EP (31% vs 12%, $p=0,02$). Aunque los pacientes con EP tenían mayor voltaje del complejo QRS, el porcentaje de pacientes clasificados con hipertrofia no fue diferente entre ambos grupos según los criterios de electrocardiografía para hipertrofia ventricular izquierda.

Ecocardiograma en enfermedad de Parkinson y grupo control.

El estudio ecocardiográfico en ambos grupos se muestra en la Tabla 3. El análisis de los parámetros de cuantificación de masa y de cavidades cardíacas reveló que en el grupo con EP el valor medio del índice de masa del VI (IMV) fue mayor ($114,1 \pm 38,4 \text{ g/m}^2$ vs $94,1 \pm 26,4 \text{ g/m}^2$; $p=0,003$) y el número de pacientes con remodelado concéntrico del VI ($\text{GPR} > 0,45$) fue superior ($59,3\%$ vs $40,7\%$; $p=0,03$). Además, los pacientes con EP mostraron mayor volumen auricular izquierdo indexado ($30,1 \pm 7,9 \text{ ml/m}^2$ vs $26,7 \pm 6,2 \text{ ml/m}^2$; $p=0,01$) (Figura 2B), y volumen telesistólico del VI indexado ($17,8 \pm 6,5 \text{ ml/m}^2$ vs $15,4 \pm 5,1 \text{ ml/m}^2$; $p=0,04$) que el grupo control. Sin embargo, no hubo diferencias entre ambos grupos en la función sistólica.

El análisis de la función diastólica observó que en el grupo de Parkinson los valores medios de E' lateral y septal fueron significativamente menores. El cociente E/E' , equivalente a la PTDVI, fue superior en grupo con EP ($9,6 \pm 3,1$ vs $7,8 \pm 1,7$; $p=0,001$). En el grupo de EP, el 20% tenían disfunción diastólica grado 1 y el 10% disfunción grado 2, mientras que solo el 6% del grupo control presentaba disfunción diastólica grado 1 y el resto tenían función normal. El número de sujetos clasificados como PTDVI elevada fue mayor en el grupo con EP (32% vs 4% ; $p<0,001$). La función miocárdica global evaluada con el índice de Tei fue peor en el grupo con Parkinson que en el grupo control ($0,4 \pm 0,2$ vs $0,3 \pm 0,1$; $p=0,005$).

En pacientes con EP, estudiamos la relación entre tomar o no un determinado fármaco antiparkinsoniano y cada uno de los parámetros ecocardiográficos. Los pacientes que estaban en tratamiento con pramipexol mostraron significativamente mayor volumen telediastólico ventricular izquierdo ($57,3 \pm 16,2 \text{ ml/m}^2$ vs $65,3 \pm 9,9 \text{ ml/m}^2$; $p=0,03$) y mayor diámetro telediastólico ventricular izquierdo ($28,7 \pm 2 \text{ mm/m}$ vs $26,7 \pm 3,4$; $p=0,04$). En el grupo de pramipexol se observó de forma no significativa valores más bajos de FEVI ($62,6 \pm 7,1\%$ vs $65,2 \pm 7,2\%$; $p=0,06$). Entre los pacientes con pramipexol y el resto no hubo diferencias en los factores de riesgo cardiovascular o la edad.

Ecocardiograma y severidad de la enfermedad de Parkinson.

No se encontró relación entre las variables de ecocardiografía con la escala UPDRS ni con años de evolución de la EP. Para evaluar los parámetros ecocardiográficos con los estadios Hoehn y Yahr sumamos los pacientes con estadios IV y V debido al bajo número de pacientes. En los estadios Hoehn y Yahr más avanzados de la EP los parámetros ecocardiográficos de remodelado ventricular, de masa ventricular y de función sistólica mostraron un empeoramiento significativo (Tabla 4, Figura 1). El análisis post hoc mostró diferencias significativas del grosor parietal relativo entre los estadios I y IV-V ($0,4 \pm 0,1$ vs $0,6 \pm 0,1$; $p=0,002$) y I y III ($0,4 \pm 0,1$ vs $0,6 \pm 0,1$; $p=0,003$) y del IMV entre los estadios I y IV-V ($87 \pm 30,4$ vs $140,3 \pm 53,8$; $p=0,02$) pero no detectó diferencias en la FEVI.

El análisis comparativo entre los grupos de pacientes en clase funcional NYHA I, II y III con los diferentes parámetros ecocardiográficos reveló diferencias significativas en el volumen auricular izquierdo y el IMV. Los pacientes con peor clase funcional mostraron mayor volumen auricular y más masa ventricular izquierda que los pacientes con clase funcional NYHA I (Figura 2C-D).

Predictores de presiones elevadas de llenado del ventrículo izquierdo.

Evaluamos los predictores de tener presiones elevadas de llenado del ventrículo izquierdo mediante análisis multivariante (Tabla 5). Globalmente, la presencia de EP fue el predictor de riesgo independiente más importante para tener PTDVI elevada (OR=11,7, IC 95% 2,2-62,3; $p=0,004$). En pacientes con EP, el estadio de Hoehn y Yahr del paciente fue predictor independiente para presentar presiones elevadas (OR= 2,52, IC 95% 1,2-5,3; $p=0,016$).

Discusión:

Los resultados obtenidos en el presente trabajo reflejan una asociación entre la enfermedad de Parkinson y la disfunción del miocardio en términos de hipertrofia ventricular izquierda,

remodelado concéntrico y disfunción diastólica, independiente de factores de riesgo cardiovascular y con un curso paralelo a la severidad de la EP.

La mayor rigidez del VI cuantificada por el valor de E' produce más disfunción diastólica. Sin embargo, no hemos detectado diferencias de la función sistólica entre los dos grupos ni entre los estadios Hoehn y Yahr en el análisis post hoc. Por ello, los pacientes con EP tendrían más predisposición para desarrollar IC con FEVI preservada.

Hasta ahora esta relación no había sido estudiada. No existen trabajos que valoren la función y estructura cardíaca en EP con grupo control. Recientemente, un trabajo estudió el efecto de la hiperhomocisteinemia por levodopa en EP sin observar más disfunción diastólica en estos pacientes²⁵. Sin embargo, no valoraron la rigidez miocárdica con doppler tisular ni midieron el volumen auricular izquierdo, indispensable para establecer disfunción diastólica²⁴.

Además, en nuestro trabajo, los pacientes con EP presentaron un volumen telesistólico ventricular izquierdo mayor. Actualmente, el concepto de IC con FEVI preservada ha cambiado y no solo es un problema de llenado y relajación ventricular. Se ha observado que la contractilidad está deteriorada en estos pacientes²⁶, y se ha descrito que en la IC diastólica por cardiopatía hipertensiva existe un volumen de ventrículo izquierdo mayor²⁷.

En nuestra cohorte, los pacientes con EP presentaron peor clase funcional, y los que tenían clase funcional NYHA II-III tenían mayor hipertrofia ventricular y volumen auricular izquierdo. Aunque la clase funcional puede estar influenciada por la fatigabilidad, síntoma presente hasta en el 70% de pacientes con EP²⁸, observamos una relación entre clase funcional y parámetros objetivos de peor función diastólica.

Entre las posibles causas de estas alteraciones encontradas cabe destacar la presencia de denervación autonómica cardíaca en la EP. La denervación autonómica cardíaca por diabetes mellitus o fallo autonómico puro se ha relacionado con hipertrofia ventricular izquierda y

disfunción diastólica^{29,30}. La hipertensión arterial supina, presente en hasta el 70% de pacientes con EP³¹, produce fenómeno non-dipper nocturno de la presión arterial y esto se relaciona con hipertrofia ventricular³². Del mismo modo, en la EP existe peor control de la hipertensión por la mayor variabilidad de la presión arterial³³.

Genes implicados en la EP como PARK-2, PARK-6 o PARK-7 tienen un papel importante a nivel cardiaco. Animales *knockout* para estos genes desarrollan más necrosis ante un infarto provocado o más hipertrofia por una constricción aórtica artificial^{34,35}. Es posible que las alteraciones en algunos de estos genes favorezcan una respuesta exagerada a situaciones de estrés miocárdico como la hipertensión, diabetes o envejecimiento y los pacientes con EP serían más susceptibles a estas enfermedades.

Con respecto al electrocardiograma, el grupo con EP tuvo más frecuentemente un intervalo QT prolongado. Esto ya se ha descrito en la EP con independencia de los fármacos que reciben estos pacientes y puede ser una de las principales causas de muerte súbita³⁶. Por otro lado, el electrocardiograma no fue útil para identificar a los pacientes que presentaron mayor cardiopatía.

Los efectos cardiovasculares de los fármacos antiparkinsonianos son numerosos. Hoy en día los agonistas dopaminérgicos ergotamínicos, relacionados con insuficiencia valvular, son muy poco usados. Actualmente, el fármaco más controvertido es el pramipexol por su relación en estudios observacionales con la IC⁸. Nuestro trabajo es el primero que ha valorado las dimensiones del ventrículo izquierdo en los pacientes que toman este fármaco comparado con grupo control, observando mayor volumen y diámetro del mismo. Esto podría ser un estadio inicial de IC en la que la dilatación del ventrículo izquierdo sea un hallazgo anterior a que la FEVI disminuya³⁷. No se conoce la causa del aumento de IC en los pacientes con pramipexol pero se ha propuesto que su agonismo sobre receptores alfa-2 adrenérgico pudiera deteriorar la función contráctil^{38,39}. Sin embargo, esto contrasta con un

trabajo que no observó alteraciones de la deformidad miocárdica en pacientes con pramipexol, aunque no se comparó con grupo control⁴⁰. A falta de más estudios, parece adecuado no utilizar este fármaco en pacientes con cardiopatía y si se emplea, realizar control ecocardiográfico.

Limitaciones:

Las limitaciones del presente trabajo son su diseño transversal y el pequeño tamaño muestral. Sin embargo, aun con estas limitaciones, se consiguió encontrar diferencias significativas en las variables estudiadas y sacar conclusiones que pueden servir como generadoras de hipótesis en estudios futuros. Además, es posible que se haya excluido a los pacientes con EP más severa dado que los participantes fueron voluntarios que tuvieron que acudir a nuestra consulta por sus medios. Por otra parte, no se realizó medición objetiva de la clase funcional de los pacientes. Sin embargo, aunque la valoración de la clase funcional NYHA es subjetiva, esta sigue siendo la herramienta básica en la monitorización y cambios del tratamiento de pacientes con IC, y se demostró su asociación con parámetros objetivos de disfunción diastólica.

Conclusiones:

La EP se asocia con cambios estructurales y funcionales cardiacos, presentando estos pacientes mayor hipertrofia ventricular izquierda con remodelado concéntrico, mayor volumen auricular izquierdo y más disfunción diastólica. La afectación cardiaca es mayor cuanto más severa es la EP. Estos hallazgos pueden explicar la mayor prevalencia de IC en la EP.

Bibliografía:

1. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves T. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29(13):1583–90.

2. Bui AL, Horwich T, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30–41.
3. Zesiewicz T, Strom J, Borenstein A, Hauser R, Cimino C, Fontanet H, et al. Heart failure in Parkinson's disease: analysis of the United States medicare current beneficiary survey. *Park Relat Disord.* 2004;10:417–20.
4. Pennington S, Snell K, Lee M, Walker R. The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(7):434–7.
5. Fernandez HH, Lapane KL. Predictors of mortality among nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease. *Med Sci Monit.* 2002;8(4):241–6.
6. Liang HW MD, Pan SL, HYP. Parkinson disease and risk of acute myocardial infarction: A population-based, propensityscore-matched, longitudinal follow-up study. *Am Heart J.* 2015;169(4):508–14.
7. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2007;356:39–46.
8. Tran T, Brophy JM, Suissa S, Renoux C. Risks of Cardiac Valve Regurgitation and Heart Failure Associated with Ergot- and Non-Ergot-Derived Dopamine Agonist Use in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review of Observational Studies. *CNS Drugs.* 2015;29:985–98.
9. Chen Y DG. PINK1-phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria. *Science.* 2013;340(6131):471–5.
10. Mukherjee UA, Ong S-B, Ong S-G, Hausenloy DJ. Parkinson's disease proteins: Novel mitochondrial targets for cardioprotection. *Pharmacol Ther.* 2015;156:34–43.
11. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Compr Physiol.* 2014;4(2):805–26.

12. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1997;38(Suppl 2):2-7.
13. Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E, Gaig C, Compta Y, Rey MJ, et al. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Mov Disord.* 2014;29(8):1010–8.
14. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol.* 1999;56(1):33–9.
15. The Criteria Committee of the New York Heart Association Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and blood vessels. Boston: Little Brown; 1964.
16. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology.* 1967;17:427–42.
17. Fahn S, Elton R. Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden C, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease.* Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information; 1987
18. Romenets S, Wolfson C, Galatas C, Pelletier A, Altman R, Wadup L, et al. Validation of the non-motor symptoms questionnaire (NMS-Quest). *Park Relat Disord.* 2012;18(1):54–6.
19. Sokolow M, Lyon T. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J.* 1949;37(2):161–86.
20. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation.* 1987;75(3):565–72.

21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1–39.
22. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977;55(4):613–8.
23. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(2):359–65.
24. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107–33.
25. Gunaydin ZY, Ozer FF, Karagoz A, Bektas O, Karatas MB, Vural A, et al. Evaluation of cardiovascular risk in patients with Parkinson disease under levodopa treatment. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(1):75–80.
26. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(5):447–56.
27. Maurer MS, El Khoury Rumbarger L, King DL. Ventricular volume and length in hypertensive diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(10):1051–7.
28. Friedman JH, Abrantes A, Sweet LH. Fatigue in Parkinson’s disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(13):1999–2007.

29. Sacre JW, Franjic B, Jellis CL, Jenkins C, Coombes JS, Marwick TH. Association of cardiac autonomic neuropathy with subclinical myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(12):1207–15.
30. Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhim S, Phillips RA, Kaufmann H. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet*. 2000;355(9205):725-6.
31. Berganzo K, Diez-Arrola B, Tijero B, Somme J, Lezcano E, Llorens V, et al. Nocturnal hypertension and dysautonomia in patients with Parkinson's disease: are they related? *J Neurol*. 2013;260(7):1752–6.
32. Kim BK, Lim Y-H, Lee HT, Lee JU, Kim KS, Kim SG, et al. Non-Dipper Pattern is a Determinant of the Inappropriateness of Left Ventricular Mass in Essential Hypertensive Patients. *Korean Circ J*. 2011;41(4):191–7.
33. Tsukamoto T, Kitano Y, Kuno S. Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2013;3(6):710–4.
34. Bhandari P, Song M, Chen Y, Burelle Y, Dorn GW 2nd. Mitochondrial contagion induced by Parkin deficiency in *Drosophila* hearts and its containment by suppressing mitofusin. *Circ Res*. 2014;114(2):257–65.
35. Klawitter J, Klawitter J, Agardi E, Corby K, Leibfritz D, Lowes BD, et al. Association of DJ-1/PTEN/AKT- and ASK1/p38-mediated cell signalling with ischaemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2013;97(1):66–76.
36. Malik M, Andreas J-O, Hnatkova K, Hoeckendorff J, Cawello W, Middle M, et al. Thorough QT/QTc study in patients with advanced Parkinson's disease: cardiac safety of rotigotine. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(5):595–603.
37. Carabello B, Spann J. The uses and limitations of end-systolic indexes of left ventricular function. *Circulation*. 1984;69(5):1058–64.

38. Matveï A, Pasquet A, Jean A. Pramipexole-Induced Reversible Heart Failure. *Mov Disord Clin Pract.* 2014;1(4):381–2.
39. Piercy MF, Hoffmann WE, Smith MW, Hyslop DK. Inhibition of dopamine neuron firing by pramipexole, a dopamine D3 receptor-preferring agonist: comparison to other dopamine receptor agonists. *Eur J Pharmacol.* 1996;312:35–44.
40. Pamukcu HE, Gerege DM, Sorgun M, Akbostanci C, Turhan S, Erol A. Evaluating the effect of non-ergot dopamine agonists on left ventricular systolic functions with speckle tracking echocardiography. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging Abstr Suppl.* 2014;15(Suppl 2):70.

Pies de Figura:

Figura 1: Diagrama de “cajas y bigotes” de los parámetros ecocardiográficos según los estadios de severidad Hoehn y Yahr de la EP. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; GPR: grosor parietal relative; IMV: índice de masa de ventrículo izquierdo.

Figura 2: A: Porcentaje de pacientes con EP según su clase funcional NYHA y el estadio de severidad Hoehn y Yahr para la EP. B: Diagrama de “cajas y bigotes” del volumen auricular izquierdo en el grupo con EP y el grupo control. C y D: Diagrama de “cajas y bigotes” de los parámetros ecocardiográficos en pacientes con Parkinson según su clase funcional. CF: clase funcional; IMV: índice de masa de ventrículo izquierdo; NYHA: New York Heart Association; VAI: volumen auricular izquierdo indexado a superficie corporal.

Puntos Clave:

¿Qué se sabe del tema?

Aunque se ha descrito que los pacientes con EP presentan mayor prevalencia de IC de forma independiente a la existencia de cardiopatía o factores de riesgo cardiovascular, no

existe ningún estudio que analice la función y estructura cardíaca en pacientes con EP y la compare con grupo control. Por ello, no se conoce el mecanismo de este aumento de IC aunque la EP afecta al sistema cardiovascular de varias formas (sistema vegetativo, riesgo cardiovascular, fármacos, etc.).

¿Qué aporta de nuevo?

En nuestro estudio ponemos de manifiesto la asociación entre la EP y la disfunción diastólica a expensas de hipertrofia ventricular, remodelado concéntrico y deterioro de la relajación miocárdica. En estadios más severos de la EP, estas alteraciones son más graves. Esto contribuye a explicar el mecanismo de IC, predominantemente con FEVI preservada.

Tabla 1: Características de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

	Grupo con EP(n=50)
Duración de enfermedad (años, min-máx)	7,3 ± 6,1 (1-25)
Puntuación UPDRS total	51,3 ± 26
Estadios Hoehn and Yahr	
Estadio 1	9 (18%)
Estadio 2	17 (34%)
Estadio 3	17 (34%)
Estadio 4	4 (8%)
Estadio 5	3 (6%)
Cuestionario de síntomas no motores	
Puntuación total de NMSQuest (44)	11,9 ± 5,6
No síntomas no motores (0)	1 (2,3%)
Leve (1-10)	20 (45,4%)
Moderado (11-20)	19 (43,2%)
Severo (21-30)	4 (9,1%)
Fármacos antiparkinsonianos	
Levodopa	44 (88%)
Rasagilina	25 (50%)
Entacapona	15 (30%)
Rotigotina	11 (22%)
Pramipexol	10 (20%)
Ropinirol	5 (10%)
Amantadina	4 (8%)
Cabergolina	1 (2%)

Trihexifenidilo

1 (2%)

Los datos son expresados como n (%) o media \pm SD. EP: enfermedad de Parkinson; NMS: síntomas no motores; UPDRS: unified Parkinson's disease rating scale.

Tabla 2: Características basales de los pacientes.

	Parkinson	Control	Valor
	(n=50)	(n=50)	P
Edad (años)	69,9 ± 9,8	66,9 ± 10,2	0,14
Sexo (hombres)	36 (72%)	27 (54%)	0,06
IMC (kg/m ²)	27,6 ± 6,1	28,2 ± 4,2	0,53
PAS (mmHg)	136,7 ± 17,4	136,6 ± 16,5	0,95
PAD (mmHg)	78 ± 10,5	76,9 ± 12,4	0,63
Antecedentes personales			
Hipertensión arterial	23 (46%)	25 (50%)	0,69
Diabetes mellitus	9 (18%)	12 (24%)	0,46
Hipercolesterolemia	16 (32%)	17 (34%)	0,83
Fibrilación auricular	3 (6%)	2(4%)	0,66
Tabaquismo activo	16 (32%)	18 (36%)	0,33
Síndrome de apnea del sueño	5 (10%)	2 (4%)	0,24
Enfermedad renal crónica	3 (6%)	1 (2%)	0,50
Análisis de sangre			
Hemoglobina (g/dl)	14,5 ± 1,6	14,4 ± 1,5	0,97
TFG (mL/min/1,73 m ²)	82,6 ± 30,3	91,7 ± 21,9	0,12
LDL-colesterol (mg/dl)	110,2 ± 28,3	126,2 ± 28,6	0,01*
Fármacos cardiovasculares			
IECA or ARA2	17 (34%)	21 (42%)	0,41
Beta-bloqueantes	3 (6%)	5 (10%)	0,46
Diuréticos	3 (6%)	9 (18%)	0,06
ACA-no dihidropiridínicos	0	1(2%)	0,31

Clase funcional NYHA

NYHA I	22 (46,8%)	35 (74,5%)	
NYHA II	16 (34%)	12 (24,5%)	0,002*
NYHA III	9 (19,1%)	0	

Los datos son expresados como n (%) o media \pm SD. ACA: antagonistas del calcio; ARA2: antagonista de receptor de angiotensina 2; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Tabla 3: Parámetros electrocardiográficos y ecocardiográficos.

	Parkinson (n=50)	Control (n=50)	Valor P
Hallazgos electrocardiográficos			
Frecuencia cardiaca (lpm)	73,9 ± 11,6	73,5 ± 12,2	0,87
Intervalo PR (ms)	169,1 ± 26,6	164,9 ± 24,9	0,42
Duración QRS (ms)	94,3 ± 23,4	89,6 ± 15,6	0,23
Intervalo QT corregido (ms)	432,8 ± 25,4	429,8 ± 31,1	0,59
Intervalo QT prolongado			
Hombres > 450 ms; Mujeres > 460 ms	15 (31%)	6 (12%)	0,02*
HVI según criterio de Sokolow-Lyon	2 (4,1%)	1 (2%)	0,55
HVI según criterio de Cornell	4 (8,2%)	3 (6%)	0,67
Voltaje Sokolow-Lyon	21,4 ± 6,5	18,2 ± 5,6	0,01*
Voltaje Cornell	15,2 ± 4,8	12,4 ± 4,4	0,005*
Hallazgos ecocardiográficos			
VDVI (ml/m ²)	48,5 ± 12,1	44,3 ± 11,1	0,07
VSVI (ml/m ²)	17,8 ± 6,5	15,4 ± 5	0,047*
DDVI (mm/m)	27,1 ± 3,2	26,6 ± 3,7	0,42
DSDI (mm/m)	16,8 ± 3,5	15,9 ± 3	0,28
IMV (g/m ²)	114,2 ± 38,4	94,1 ± 26,4	0,003*
VAI (ml/m ²)	30,1 ± 7,9	26,7 ± 6,2	0,01*
GPR	0,5 ± 0,1	0,47 ± 0,11	0,12
GPR > 0,45 (%)	35 (59,3%)	24 (40,7%)	0,03*
FEVI (%)	62,7 ± 7,1	65,2 ± 7,2	0,08
TAPSE (mm)	21,4 ± 3,6	22,6 ± 4,3	0,15

E/A	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,21
TD (ms)	247,1 ± 70,4	259,1 ± 59,9	0,36
TRIV (ms)	114,9 ± 30,2	108,1 ± 26	0,25
E' Lateral (m/s)	0,09 ± 0,02	0,10 ± 0,02	0,004*
E' Septal (m/s)	0,06 ± 0,02	0,08 ± 0,02	<0,001*
E/E'	9,6 ± 3,1	7,8 ± 1,7	0,001*
PSAP	22,8 ± 4,3	24,3 ± 5,3	0,37
Índice de Tei	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,005*
Grado de disfunción diastólica			
Función normal	70%	94%	
Grado 1	20%	6%	0,005*
Grado 2	10%	0%	
PTDVI elevada (%)	32%	4%	<0,001*

Los datos son expresados como *n* (%) o media ± SD. DDVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo indexado a altura; DSVI: diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo indexado a altura; E': velocidad pico diastólica precoz del anillo mitral septal y lateral medido con doppler tisular; E/A: cociente entre la velocidad pico diastólica precoz y tardía; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; GPR: grosor parietal relativo; HVI: hipertrofia de ventrículo izquierdo; IMV: índice de masa ventricular; PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar; PTDVI: presión telediastólica de ventrículo izquierdo; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; TD: tiempo de deceleración; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; VAI: volumen auricular izquierdo indexado; VDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo indexado a superficie corporal; VSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo indexado a superficie corporal.

Tabla 4: Comparación entre los estadios de severidad de la enfermedad de Parkinson y los parámetros ecocardiográficos.

	Estadio Hoehn y Yahr				ANOVA	
	1	2	3	4-5	F	Valor P
	Media \pm SD	Media \pm SD	Media \pm SD	Media \pm SD		
GPR	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1	6,65	0,001*
FEVI (%)	65,3 \pm 5,8	65,4 \pm 7,1	60,4 \pm 6,9	57,4 \pm 5,6	3,31	0,02*
IMV (g/m ²)	87 \pm 30,4	108,1 \pm 36,7	123,8 \pm 27,7	140,3 \pm 53,8	3,56	0,02*

Los datos son expresados en media \pm SD. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; GPR: grosor parietal relativo; IMV: índice de masa ventricular.

Tabla 5: Predictores de presiones de llenado elevadas de ventrículo izquierdo en el análisis multivariante. Se definió presiones elevadas de ventrículo izquierdo si el cociente E/E' (promedio) ≥ 13 ó 9-12 con volumen auricular izquierdo ≥ 34 ml/m² y/o presión sistólica pulmonar > 35 mmHg.

	OR	IC 95%	Valor P
Enfermedad de Parkinson	11,7	2,2 – 62,3	0,004*
Edad (años)	1,2	1,1 – 1,3	0,03*

Figura 1:

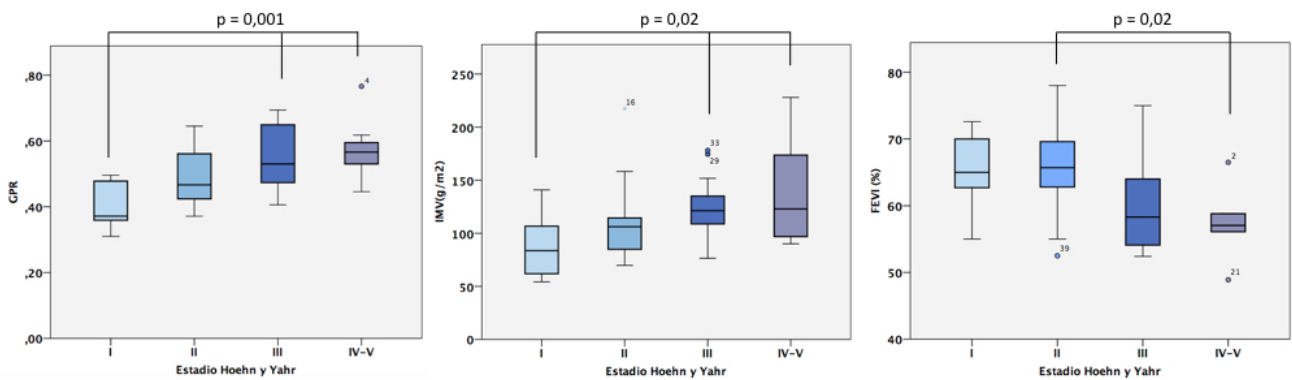


Figura 2:

