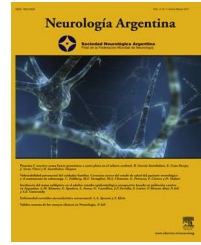




Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

¿Riesgo de muerte súbita en la enfermedad de Parkinson?



Oscar Agustín Porta^{a,*} y Cecilia Gabriela Ochoa^b

^a Sección Neurología, Hospital Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

^b Sala de Neurología, Policlínico Sofía Terrero de Santamarina, Monte Grande, Buenos Aires, República Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de mayo de 2013

Aceptado el 27 de febrero de 2014

Palabras clave:

Muerte súbita

Enfermedad de Parkinson

Disautonomía

Prolongación del intervalo QTc

Taquiarritmia ventricular maligna

Torsade des pointes

R E S U M E N

Se ha alertado en el último tiempo en un pequeño número de estudios sobre un riesgo incrementado de muerte súbita en pacientes con enfermedad de Parkinson. Describimos los casos de 2 varones parkinsonianos de más de 10 años de evolución tratados con L-dopa/carbidopa/entacapone/rasagilina/amantadina en el primer caso y L-dopa/carbidopa/piribedil/amantadina en el segundo (en este último se realizó autopsia). Se discuten las causas de este fenómeno: degeneración neuronal cardiosselectiva simpática, disautonomía parasimpática y fármacos antiparkinsonianos que prolongan el intervalo QTc. Se sugieren conductas prácticas para el seguimiento de este grupo de pacientes hasta tanto se cuente con más datos sobre el origen de este fenómeno.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Sudden death risk in Parkinson's disease?

A B S T R A C T

Lately, there have been a few studies warning about an increased risk of sudden death in patients with Parkinson's disease. We report two men with Parkinson's disease with a disease duration of more than ten years. In the first case, the subject was treated with L-dopa/carbidopa/entacapone, rasagiline, and amantadine. The second subject was treated with L-dopa/carbidopa, piribedil, and amantadine (in this case we had to perform an autopsy). We discuss the causes of this phenomenon: sympathetic cardiosselective neuronal degeneration, parasympathetic dysautonomia, and QTc interval prolongation by antiparkinsonian drugs. Practical approaches are suggested for monitoring this group of patients until more data about the origin of this phenomenon is available.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Sudden death

Parkinson's disease

Dysautonomia

Prolonged QTc interval

Malignant ventricular

tachyarrhythmia

Torsade des pointes

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: oaporta@hotmail.com, ceciochoa@uol.com.ar (O.A. Porta).

1853-0028/\$ – see front matter © 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.02.006>

Introducción

Se considera clásicamente muerte súbita a aquella que ocurre por causas naturales de forma inesperada dentro de la primera hora tras el inicio de los síntomas. En el caso que el paciente haya sido encontrado muerto, se considera que esta es súbita, si se había encontrado en buen estado en las 24 h anteriores¹.

Según la Asociación Americana de Cardiología se define como colapso circulatorio súbito seguido de pérdida de conciencia y ausencia de respiración espontánea y pulso. Los hallazgos del paro cardíaco incluyen la fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sin pulso, asistolia y actividad eléctrica sin pulso¹.

En EE.UU. se considera la muerte súbita como forma de muerte responsable en el 25% de los casos, la primera manifestación de la enfermedad coronaria en el 25% de los sujetos y el 50% de las muertes de origen cardiovascular (350.000 casos/año o uno cada 90 s). Estos datos estadísticos no son coincidentes con los de otros países como España, donde la incidencia del fenómeno es considerablemente más baja.

La enfermedad cardiovascular es responsable del 90% de los casos de muerte súbita (de los cuales la enfermedad coronaria se lleva el 80%), procesos extracardíacos graves un 5% y sin enfermedad asociada alguna el 5% restante. Existen 2 picos de incidencia: entre los 0 y los 6 meses, y entre los 45 y los 75 años.

La muerte súbita de origen desconocido ocurre frecuentemente en pacientes con enfermedades neurodegenerativas que comprometen el sistema nervioso autónomo, tal como la enfermedad de Parkinson (3-4%) y la atrofia multisistémica (18%)². En trabajos de casos aislados se mencionan como causas de este fenómeno el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la asfixia por broncoaspiración e indeterminada³⁻⁵.

Desde 1996 hasta la fecha hemos encontrado 3 artículos —todos ellos provenientes de Japón— que relacionan el riesgo incrementado de muerte súbita en la enfermedad de Parkinson con prolongación del intervalo QTc probablemente secundaria a disautonomía cardíaca⁶⁻⁸. El intervalo QTc refleja la duración total de la depolarización y repolarización ventricular y se ve afectado por el complejo interjuego del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático. Su valor normal está entre 0,30 y 0,44 s (hasta 0,45 en mujeres). La prolongación del QTc se asocia con descenso del umbral para arritmias ventriculares potencialmente fatales —especialmente *torsade des pointes*—. Como el intervalo QT está afectado por el intervalo RR precedente, el intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca ha sido utilizado como *index* sustituto. Para tal fin generalmente se utiliza a la fórmula de Bazett ($QTc: QT/\sqrt{RR}$). Esta fórmula no es tan exacta, tendiendo a sobrevalorar frecuencias altas e infravalorar las bajas, pero su ventaja reside en la facilidad de su aplicación.

Objetivo

Alertar sobre una posible complicación de la enfermedad de Parkinson, discutir sus causas y eventuales recomendaciones para su prevención.

Materiales y métodos

Presentación de 2 casos y revisión bibliográfica.

Resultados

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 68 años con enfermedad de Parkinson de 11 años de evolución, correspondiente al estadio 2.5 de Hoehn & Yahr en tratamiento con levodopa 1.000 mg, carbidopa 100 mg, piribedil 150 mg, amantadina 300 mg y clonazepam 2 mg.

Como factores de riesgo vasculares clásicos presentaba edad, sexo masculino, sobrepeso y dislipidemia (en tratamiento con atorvastatina 10 mg/día). Falleció de forma súbita durante la noche mientras dormía.

Caso 2

Varón de 54 años con enfermedad de Parkinson de 10 años de evolución estadio 2 de Hoehn & Yahr en tratamiento con levodopa 600 mg, carbidopa 60 mg, entacapone 800 mg, rasagilina 1 mg y amantadina 300 mg. Salvo el sexo no se le conocían factores de riesgo vasculares clásicos. Falleció súbitamente el 30/1/2009. Se le realizó autopsia que concluyó cardiopatía isquémica como causa del fallecimiento.

Revisión bibliográfica

En los 3 estudios japoneses mencionados se estableció que en los pacientes con enfermedad de Parkinson el intervalo QT —corregido según la fórmula de Bazett— se encontraba prolongado de manera significativa con respecto a controles sanos⁶⁻⁸. En uno de los estudios se incluyó un grupo de pacientes con atrofia multisistémica, siendo la prolongación del QTc mayor en el grupo de pacientes parkinsonianos⁸. También se observó que la prolongación del QTc se correlacionaba con la severidad de la enfermedad según los estadios de Hoehn & Yahr, pero no así con la duración de la enfermedad ni con la dosis de L-dopa recibida.

La correlación de la prolongación del intervalo QTc con otras pruebas de función autonómica fue variable y desproporcionada. En uno de los estudios se observó correlación positiva con hipotensión ortostática y negativa con la variabilidad del intervalo RR⁶. Dos de los pacientes de este estudio fallecieron súbitamente (sus QTc un año antes de su muerte fue de 451 y 470 mseg, respectivamente). En los restantes estudios se halló correlación positiva para la maniobra de Valsalva, pero no para otros reflejos cardiovasculares^{7,8}.

Las anomalías del QTc podrían reflejar degeneración neuronal cardiosselectiva simpática (como se ha visto en estudios gammagráficos miocárdicos con MIBG-123 y PET con 6-[¹⁸F]) y/o parasimpática que no siempre se correlaciona con pruebas de función autonómica cardiovascular clásicas o ser atribuible a otros factores (medicación anticolinérgica, por ejemplo, amantadina).

Quizás en el futuro este trastorno pueda beneficiarse de tratamientos actualmente utilizados en los síndromes QT prolongados hereditarios: farmacológico (bloqueadores beta),

cardioversor-desfibrilador implantable y simpatectomía cervicotorácica izquierda⁹.

Conclusiones

Se deberá determinar en el futuro, mediante adecuados estudios prospectivos de investigación que incluyan un mayor número de pacientes, si se confirma un riesgo incrementado de muerte súbita en pacientes parkinsonianos, la causa de este fenómeno y su potencial prevención. También deberá evaluarse en qué medida sería responsable de este hecho la progresión de la enfermedad de Parkinson versus la utilización de drogas antiparkinsonianas que prolonguen el intervalo QT (p. ej., amantadina). Proponemos hasta tanto realizar controles cardiológicos periódicos con monitorización electrocardiográfico con medición del intervalo QTc.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg R. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *NEJM*. 2001;345.
2. Hely MA, Morris JG, Traficante R, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: Progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:300-7.
3. Hattori N, Goto K, Mori H, Tominaga I, Kondo T, Mizuno Y. A 46 year old man with right side dominant parkinsonism, who suffered a sudden death. *No To Shinkei*. 1996;48:1059-67.
4. Miyasaka H, Mori H, Saikawa T, Shirai T, Kondo T, Imai H, et al. A 78-year-old man with young onset parkinsonism and sudden death. *No To Shinkei*. 1996;48:487-95.
5. Nagaoka M, Nakamura N, Yamamura A, Mori H, Shirai T, Mizuno Y. A 75-year-old man with parkinsonism and sudden death. *No To Shinkei*. 1995;47:1199-208.
6. 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;48:443-8.
7. Oka H, Mochio S, Sato H, Katayama K. Prolongation of QTc interval in patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 1997;37:186-9.
8. Deguchi K, Sasaki I, Tsukaguchi M, Kamoda M, Touge T, Takeuchi H. Abnormalities of rate-corrected QT intervals in Parkinson's disease-a comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci*. 2002;199:31-7.
9. Goldenberg AM, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardio*. 2008;51:2291-300.