

Diagnóstico y tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica

Diagnosis and management of neurogenic orthostatic hypotension

Alba López-Bravo

Sección de Neurología, Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra; Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra (UPNA), Navarra; Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza. España

Resumen

La hipotensión ortostática (HO) se define por la caída sostenida de la presión arterial sistólica en al menos 20 o 10 mmHg en la diastólica con el ortostatismo (desde el decúbito o en el test de la mesa basculante [tilt test] a 60°). Es frecuente en la población y su prevalencia aumenta con la edad, afectando significativamente a la calidad de vida de las personas que la padecen. Algunos trastornos neurodegenerativos debidos a la acumulación de alfa-sinucleína, como la enfermedad de Parkinson, la atrofia multisistémica y la insuficiencia autonómica pura, se asocian con esta entidad, que entonces se denomina HO neurogénica (HOn). Esta tiene lugar en aproximadamente un tercio de los pacientes con HO, y se produce como consecuencia de una liberación reducida de noradrenalina en los nervios simpáticos posganglionares, lo que conduce a un defecto de la vasoconstricción por fallo barorreflejo. En la práctica clínica es relevante distinguir entre la HOn y la HO no neurogénica para orientar adecuadamente el diagnóstico y el tratamiento. En esta revisión se resumen las diferentes estrategias de manejo y tratamiento de esta entidad, enfatizando en la importancia de corregir posibles factores agravantes, implementar medidas no farmacológicas y seleccionar tratamientos farmacológicos apropiados.

Palabras clave: Frecuencia cardíaca. Hipotensión ortostática. Presión arterial. Sinucleinopatías.

Abstract

Orthostatic hypotension (OH) is a sustained fall of at least 20 mm Hg in systolic blood pressure or 10 mm Hg in diastolic blood pressure within 3 minutes of standing or upright tilt. OH is common in the general population, particularly among the elderly, and can significantly impact on a patient's quality of life. OH frequently occurs in patients with neurodegenerative disorders caused by the abnormal accumulation of alpha-synuclein, such as Parkinson's disease, multiple system atrophy, and pure autonomic failure, referred to as neurogenic OH (nOH). This condition affects approximately one-third of patients with OH and results from impaired noradrenaline release from sympathetic postganglionic neurons, leading to a defective baroreflex-mediated sympathetic activation. In clinical practice, it is relevant to differentiate between non-neurogenic and nOH to guide diagnosis and treatment effectively. Here, we review the management and treatment of nOH, emphasizing the significance of removing aggravating factors, implementing non-pharmacological measures, and selecting appropriate pharmacological treatments.

Keywords: Heart rate. Blood pressure. Orthostatic hypotension. Synucleinopathies.

Correspondencia:

Alba López-Bravo

E-mail: alba.lopez.bravo@gmail.com

1577-8843 / © 2025. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 12-04-2025

Fecha de aceptación: 19-04-2025

DOI: 10.24875/KRANION.M25000103

Disponible en internet: 18-07-2025

Kranion. 2025;20(2):70-78

www.kranion.es

Introducción

En condiciones normales, el cambio desde el decúbito a la bipedestación conlleva una caída momentánea de la presión arterial (PA) como consecuencia del desplazamiento del contenido vascular a las zonas declives. Por ello, en sujetos sanos, la respuesta normal con el cambio de posición mantiene la PA y el flujo vascular cerebral. En este sentido, una caída de 20 mmHg en la PA sistólica (PAS) o de 10 mmHg en la PA diastólica (PAD) a los 3 minutos del cambio de posición (desde el decúbito o en el test de la mesa basculante [*tilt test*] a 60°), se considera patológica y se define como hipotensión ortostática (HO)¹. En pacientes con antecedentes de hipertensión arterial o con parkinsonismo, se exige una caída de al menos 30 mmHg en la PAS y de 15 mmHg en la PAD¹.

La HO es frecuente en la población y su prevalencia aumenta con la edad, especialmente en ancianos frágiles. Afecta aproximadamente a uno de cada cinco adultos mayores de 60 años y hasta una cuarta parte de los pacientes que presentan síncopes de etiología indeterminada e intolerancia ortostática tienen HO². La HO puede reducir la perfusión de los órganos situados por encima del corazón, especialmente el cerebro, lo que conlleva síntomas de hipoperfusión tisular. Estos síntomas pueden provocar caídas traumáticas, aumentar el riesgo de diferentes afecciones, y en última instancia, tener un profundo impacto en la calidad de vida, incrementando la morbilidad y mortalidad de las personas que la padecen³.

La HO puede ser consecuencia de diversas afecciones médicas como el desacondicionamiento físico, la depleción de volumen intravascular, la insuficiencia venosa crónica o el uso de diferentes tratamientos farmacológicos. En estos casos, se denomina HO no neurogénica y suele mejorar tras el tratamiento de la causa subyacente. En una minoría de pacientes, es consecuencia de una liberación reducida de noradrenalina (NA) de los nervios simpáticos posganglionares, lo que conduce a un defecto de la vasoconstricción por fallo barorreflejo, que se denomina HO neurogénica (HOn)^{4,5} (Fig. 1). La HOn tiene lugar en aproximadamente un tercio de los pacientes con HO y es frecuente en pacientes con trastornos neurodegenerativos debidos a la acumulación de alfa-sinucleína (sinucleinopatías), como la enfermedad de Parkinson (EP), la demencia con cuerpos de Lewy, la atrofia multisistémica (AMS) y la insuficiencia autonómica pura (IAP)^{4,5}. La HOn también puede aparecer tras lesiones medulares, polineuropatías de fibra fina y en enfermedades dismórficas o paraneoplásicas.

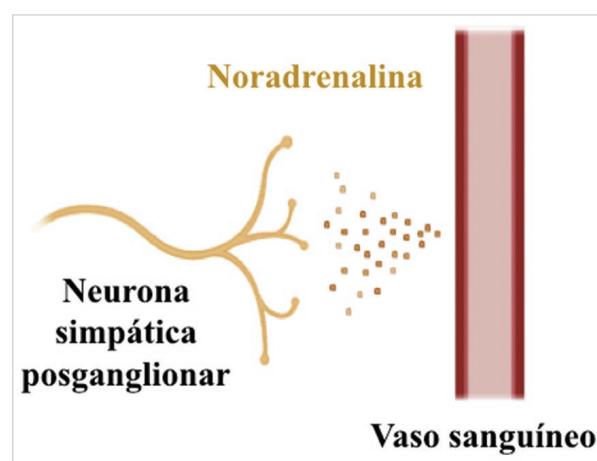


Figura 1. Neurotransmisión noradrenérgica en la hipotensión ortostática neurogénica. En la hipotensión ortostática neurogénica (p. ej., en la enfermedad de Parkinson), se produce una reducción en la liberación de noradrenalina en los nervios simpáticos posganglionares, lo que resulta en una vasoconstricción defectuosa por fallo barorreflejo. El déficit de noradrenalina puede ser tratado mediante la administración oral del precursor de noradrenalina o con agonistas adrenérgicos como la midodrina (figura creada con Biorender.com; adaptada de Palma et al., 2017⁵).

La HO puede ser sintomática o asintomática, de forma que los síntomas variarán en función de diferentes factores como la magnitud de la caída en la PA, el momento del día, las condiciones ambientales o el estado general y muscular del sujeto. Es por ello que algunos pacientes con HO crónica toleran PA muy bajas sin llegar a referir sintomatología o solo síntomas leves; sin embargo, la aparición de un síncope puede ocurrir con factores estresantes ortostáticos adicionales (p. ej., comidas abundantes ricas en carbohidratos, vasodilatadores, deshidratación, etc). Los síntomas más frecuentes de la HO son mareo, vértigo, astenia, visión borrosa, torpeza mental, sensación de vahído y finalmente, síncope. Algunos pacientes pueden referir cefalea, dolor cervical e incluso disnea. En general, los síntomas se presentan al adoptar el ortostatismo y se alivian con el decúbito, aunque en ocasiones pueden aparecer con la sedestación. En la práctica clínica es relevante distinguir entre la HOn y la no neurogénica, para orientar adecuadamente el diagnóstico y tratamiento. A continuación, se resumen las diferentes estrategias manejo y de tratamiento de esta entidad, así como algunos consejos prácticos, que nos permitirán mejorar la calidad de vida de los pacientes con HO.

Tabla 1. Datos diferenciales de la hipotensión ortostática neurogénica y no neurogénica

	HO no neurogénica	HO neurogénica
Prevalencia	Frecuente	Infrecuente
Etiología	Pérdida de volumen intravascular (p. ej., anemia) Acumulación de sangre (p. ej., insuficiencia venosa) Desacondicionamiento físico Fármacos antihipertensivos	Liberación anómala de noradrenalina con el ortostatismo
Pronóstico	Se resuelve con el tratamiento de la causa subyacente	Crónico
Función autonómica		
Tono simpático	↑ Normal o ↑ (al menos x 2)	↓ o ausente ↓ o ausente Mínima o ausente
Noradrenalina plasmática	↑↑	
Respuesta de la FC con el ortostatismo	Presente	Ausente
Respuesta de la PA con la maniobra de Valsalva (fase IV)		
Síntomas autonómicos	Ausentes	Presentes (p. ej., estreñimiento, trastornos esfinterianos, alteraciones en la sudoración, etc.)
Síntomas o signos neurológicos	Ausentes (o no relacionados con la HO)	Parkinsonismo Signos cerebelosos Deterioro cognitivo Neuropatía sensitiva

FC: frecuencia cardíaca; HO: hipotensión ortostática; PA: presión arterial.

Adaptada de Palma et al., 2017.⁵

Diagnóstico de la hipotensión ortostática neurogénica

Para el estudio de la HO es necesaria la realización de una historia clínica y una exploración neurológica completa. Los síntomas de la HO pueden ser inespecíficos, como fatiga y dificultad para concentrarse, e incluso pueden manifestarse de forma similar a las fluctuaciones motoras *off* en pacientes con sinucleinopatías⁵. En general, los síntomas de activación autonómica que preceden al síncope como diaforesis, taquicardia y náuseas están ausentes en estos pacientes, recuperándose rápidamente tras el episodio. Los síntomas de HO suelen fluctuar lo largo del día, agravándose en las primeras horas de la mañana debido a la pérdida de volumen intravascular durante la noche. El sedentarismo es frecuente en pacientes con HO, lo que propicia un desacondicionamiento cardiovascular y puede empeorar la caída de la PA y, por tanto, la sintomatología. A su vez, pueden asociar síntomas de disfunción autonómica como trastornos de la sudoración, digestivos o urinarios. Finalmente, para evaluar de manera integral la gravedad de los síntomas de la HO, su impacto funcional y la eficacia del tratamiento se dispone de una escala validada: el *Orthostatic Hypotension Questionnaire* (OHQ)⁶.

El diagnóstico de HO debe basarse en dos o más mediciones en diferentes días, siendo la medición por la mañana más sensible para detectar la HO^{7,8}. Como se ha comentado con anterioridad, para el diagnóstico es necesaria la medición de la PA en decúbito supino y en posición vertical, tras adoptar el ortostatismo o mediante el test de la mesa basculante-*tilt test*, para determinar la presencia de una caída ortostática sostenida de al menos 20 mmHg de PAS o 10 mmHg de PAD¹. Para ello, el paciente debe permanecer en decúbito supino durante varios minutos y después en bipedestación (o inclinado pasivamente) durante 1 a 3 minutos. El cambio en la frecuencia cardíaca (FC) con el ortostatismo ayuda a determinar si la HO es de origen neurogénico. En aquellos pacientes con HO, la inervación simpática anómala hace que la FC se incremente menos de lo esperado al reducirse la PA con el cambio de posición; en cambio, los incrementos marcados en la FC sugieren un origen no neurogénico⁹ (**Tabla 1**). Para la valoración de la HO temprana se recomienda la medición mediante un aparato automático en cortos intervalos de tiempo o tras el ortostatismo activo (no con el test de la mesa basculante-*tilt test*). Por el contrario, para la evaluación de la HO tardía es aconsejable el test de la mesa basculante, ya que el sujeto ha

de estar en bipedestación un tiempo prolongado. Se debe adecuar este tiempo a la edad del paciente, ya que los sujetos jóvenes tienen con más frecuencia HO tardía¹⁰.

Adicionalmente, para el diagnóstico de HOn, puede ser útil la realización de diferentes pruebas de función autonómica, como la medición de los niveles de NA plasmática. Teniendo en cuenta su origen simpatico-neural, los niveles plasmáticos de NA pueden utilizarse para indicar la actividad del sistema noradrenérgico simpático¹¹. Un aumento de la NA plasmática de menos del 100% después de 5 a 10 minutos tras el ortostatismo sugiere una activación simpática defectuosa y, por tanto, un origen neurogénico de la HO⁵ (Tabla 1). Otra prueba de función autonómica es la evaluación de la respuesta de la PA tras la maniobra de Valsalva, que proporciona información sobre la función vasoconstrictora simpática periférica y simpática cardíaca; en los pacientes con HOn, la fase II tardía y la fase IV (fases de recuperación) pueden estar ausentes debido a una disfunción del reflejo barorreceptor. Finalmente, en la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) puede detectarse una inversión del patrón circadiano de la PA, con valores más elevados durante la noche que durante el día (patrón *dipper* invertido)¹².

Manejo de la hipotensión ortostática neurogénica

No existen pautas de consenso para el tratamiento de la HOn y los estudios que evalúan el impacto de las diferentes medidas terapéuticas en la calidad de vida, morbilidad y mortalidad son limitados. El tratamiento debe tener como objetivo principal reducir la incidencia y gravedad de la sintomatología, y permitir que el paciente pueda estar de pie durante períodos de tiempo más prolongados para poder realizar sus actividades de forma independiente, no restablecer la normotensión. Los pasos del tratamiento incluyen: 1) corregir los factores desencadenantes y agravantes; 2) implementar medidas no farmacológicas, y 3) terapias farmacológicas^{5,13} (Fig. 2).

Identificación y corrección de factores desencadenantes y agravantes

El primer paso tras el diagnóstico es la explicación comprensible del proceso al paciente y la identificación de los posibles factores desencadenantes, por ello es importante que el paciente conozca el impacto de sus hábitos de vida en la HO (Tabla 2). Como se ha comentado anteriormente, es necesario corregir posibles factores

agravantes de la HO como la deshidratación, la anemia o los déficits vitamínicos.

ENFERMEDADES CONCOMITANTES Y FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

Una vez diagnosticada la HO se ha de tener en cuenta la presencia de comorbilidades, como las que provocan hipovolemia y otras causas subyacentes que puedan influir en la sintomatología¹⁴. Es imprescindible evaluar la medicación, dado que los tratamientos farmacológicos que provocan vasodilatación o actúan en el sistema nervioso simpático (bloqueando la liberación o actividad de la NA) pueden causar, o contribuir a la HO. Pese a ello, si un paciente hipertenso en tratamiento presenta HO no debe interrumpirse la toma de la medicación habitual. La HO se relaciona frecuentemente con el uso de diuréticos, alfabloqueantes, betabloqueantes, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, inhibidores de la fosfodiesterasa-5, nitratos y alfa-agonistas de acción central¹⁵. Los antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos también pueden ocasionar HO. Finalmente, los agonistas dopaminérgicos y la levodopa pueden reducir la PA, y en ese caso, se puede considerar un ajuste de dosis.

Medidas no farmacológicas

ESTILO DE VIDA Y ACTIVIDAD FÍSICA

En el manejo de la HOn es fundamental aconsejar al paciente sobre el estilo de vida y la actividad física. Se debe explicar detalladamente el efecto de los cambios gravitacionales sobre la PA y los síntomas ortostáticos, recomendando cambios de posición graduales y realizar ejercicios con las extremidades inferiores antes de adoptar la bipedestación. Asimismo, las maniobras de Valsalva pueden producir una caída grave y sostenida de la PA, por lo que deben evitarse esfuerzos que puedan desencadenar esta caída y un posible síncope. Las maniobras y ejercicios que incrementen el retorno venoso (p. ej., cruzar las piernas, ponerse de puntillas y contraer los glúteos) elevan la PA y reducen los síntomas ortostáticos, por lo que son recomendables¹⁶.

Los ambientes cálidos y húmedos, las duchas calientes o el uso recreativo de saunas pueden exacerbar los síntomas de HO, por lo que se deben evitar. El sedentarismo conlleva la pérdida de músculo esquelético y un desacondicionamiento físico, lo que puede agravar los síntomas de HO. Por ello, se debe recomendar la realización de actividad física habitual, preferiblemente

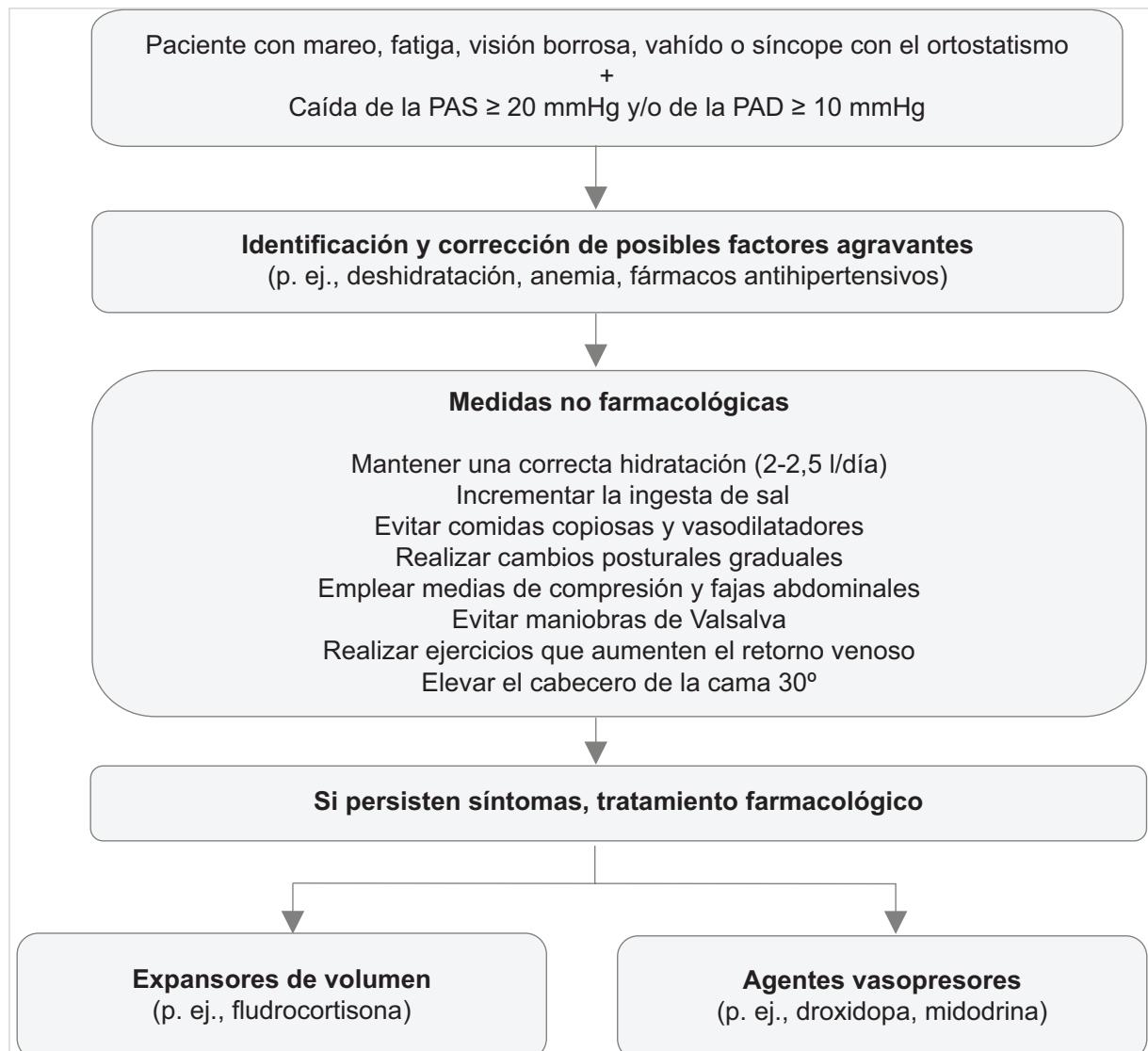


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica. PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

en posición reclinada o sedestación (p. ej., bicicleta fija o máquina de remo). En este sentido, el ejercicio en piscina es especialmente beneficioso, al contrarrestarse la caída en la PA y mejorar la tolerancia ortostática.

ALIMENTACIÓN Y MEDIDAS DIETÉTICAS

Los posibles desencadenantes alimentarios también deben tenerse en cuenta, ya que la vasoconstricción que se produce de forma habitual tras la ingesta de alimentos es insuficiente en los pacientes con HON, pudiendo presentar hipotensión posprandial grave, especialmente tras el consumo de carbohidratos y comidas copiosas¹⁷. Se recomienda evitar vasodilatadores como

el alcohol o la cafeína y mantener una buena hidratación, con una ingesta de agua de 2 a 2,5 l/día. En algunos casos puede ser necesario incrementar la ingesta de sal, agregando una o dos cucharaditas a una dieta saludable.

MEDIAS DE COMPRESIÓN Y FAJAS ABDOMINALES

Las medias de compresión ejercen contrapresión en las extremidades inferiores y abdomen, lo que reduce la filtración de los capilares y la acumulación de líquido en las venas, mejorando el retorno venoso. Es por tanto recomendable el uso de medias de cintura alta (compresión de al menos 15 a 20 mmHg)¹⁸. De la misma

Tabla 2. Medidas no farmacológicas para el manejo de la hipotensión ortostática neurogénica

Medida	Mecanismo de acción	Recomendación
Evitar comidas copiosas y abundantes en carbohidratos	↓ la vasodilatación esplácnica	Ingerir cantidades pequeñas y frecuentes de comida
Realizar actividad física	↑ la masa muscular	Realizar ejercicio en posición reclinada o sedestación (p. ej., bicicleta fija o máquina de remo) Evitar el reposo prolongado
Mantener una buena hidratación e ingesta de sal	↑ el volumen intravascular ↓ la producción de óxido nítrico	Ingerir 2-2,5 l/día de agua y 10-20 g de sal/día
Realizar maniobras de contrapresión	↑ la PA y el gasto cardíaco	Cruzar las piernas, inclinarse hacia adelante, ponerse en «cuclillas»
Utilizar prendas de compresión	↑ la PA	Compresión abdominal (20-30 mmHg) y hasta muslo (30-40 mmHg)
Elevar la cabecera de la cama	↓ la diuresis nocturna	Elevar la cabecera de la cama 30° (p. ej., cama articulada o reclinable)

PA: presión arterial.

Adaptada de López-Bravo, 2021¹³.

forma, la compresión abdominal moderada mediante fajas elásticas (compresión venosa sostenida de aproximadamente 40 mmHg) antes del cambio postural puede aminorar la caída de la PA, llegando a ser tan efectiva como el tratamiento farmacológico¹⁹.

CUIDADOS DURANTE EL SUEÑO

La hipertensión arterial se asocia con la HO, especialmente en decúbito supino, por lo que es necesario realizar un control estricto de la PA. Para evitar su aparición, se recomienda evitar la posición supina durante el día, siendo aconsejable el descanso en una silla reclinable. Se deben evitar los fármacos vasopresores antes del descanso nocturno, de manera que la última dosis se administre unas horas antes de acostarse. Durante la noche, es recomendable elevar la cabecera de la cama para lograr un ángulo aproximado de 30° (p. ej., cama articulada o reclinable)^{5,20}. En una minoría de pacientes puede ser necesario el uso de fármacos antihipertensivos si persiste la hipertensión arterial supina grave tras implementar las medidas no farmacológicas. En ese caso, se debe informar sobre el riesgo de hipotensión y caídas al levantarse durante la noche.

Tratamiento farmacológico

Pese a que el manejo inicial se basa en proporcionar consejos sobre el estilo de vida y el uso de medidas no farmacológicas, algunos pacientes van a requerir terapias farmacológicas. En general, estas terapias se basan

en la expansión de volumen intravascular mediante el uso de mineralocorticoïdes y/o en aumentar la resistencia vascular periférica con agentes vasopresores. Los fármacos más utilizados son: fludrocortisona, midodrina, droxidopa y piridostigmina²¹ (**Tabla 3**). La selección de uno, otro o su combinación depende de las características y necesidades específicas de cada paciente, siendo aconsejable la terapia combinada si el tratamiento en monoterapia no es efectivo. Tras el inicio del tratamiento farmacológico es importante alertar a los pacientes de que todos los fármacos que aumentan la PA durante la bipedestación lo hacen en posición supina, lo que incrementa la posibilidad de agravar la intolerancia ortostática.

FLUDROCORTISONA

La fludrocortisona (también conocida como 9-alfa-fluorocortisol) es un corticosteroide sintético con moderada acción glucocorticoide y mayor potencia mineralcorticoide. Promueve la absorción renal de agua y sodio e incrementa la excreción renal de potasio y protones, expandiendo así el volumen intravascular y aumentando la PA en posición supina, sedestación y bipedestación. Se emplea habitualmente como tratamiento sustitutivo mineralcorticoide en insuficiencias suprarrenales primarias o secundarias, como la enfermedad de Addison y la hiperplasia suprarrenal congénita²².

Pese a que no dispone de la autorización con esta indicación por parte de la *European Medicines Agency* (EMA), la fludrocortisona suele emplearse en el tratamiento de la HO. Los resultados terapéuticos requieren

Tabla 3. Tratamientos farmacológicos utilizados en la hipotensión ortostática neurogénica

Tratamiento	Fludocortisona	Midodrina	Droxidopa	Piridostigmina
Mecanismo de acción	Mineralocorticoide ↑ PA al aumentar el volumen intravascular	Agonista selectivo de los receptores alfa-1-adrenérgicos ↑ PA al aumentar la resistencia vascular	Precursor de norepinefrina ↑ PA al inducir vasoconstricción	Inhibidor de acetilcolinesterasa ↑ la transmisión colinérgica ganglionar
Posología	0,1-0,2 mg/24 h	Inicio con 2,5 mg e incremento progresivo hasta 30 mg/24 h Última dosis más de 4 h antes de acostarse	100-600 mg/24 h Titulación lenta e incrementos progresivos Última dosis más de 3 h antes de acostarse	30-60 mg/24 h 1-3 tomas/día
Reacciones adversas	Nefrotoxicidad Hipopotasemia Descompensación cardíaca	HTA supina Piloerección Prurito	HTA supina Cefalea Mareo Náuseas	Síntomas gastrointestinales y urinarios ↑ de la salivación y sudoración

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

Adaptado de Isaacson SH, et al., 2021²¹.

aproximadamente 1-2 semanas de tratamiento y la dosis no debe exceder los 0,1-0,2 mg diarios. Debido a su mecanismo de acción, debe utilizarse con precaución, dado que puede tener efecto nefrotóxico u otros efectos adversos como edema e hipopotasemia, por lo que se aconseja el consumo de alimentos ricos en potasio o suplementos de potasio (p. ej., cloruro de potasio 20 mEq diarios)²³. Además, su uso a largo plazo puede causar hipertensión arterial supina, hipertensión arterial supina e hipertrofia ventricular^{5,24}.

MIDODRINA

La midodrina es un profármaco oral que se convierte periféricamente en el metabolito activo desglimidodrina, agente simpaticomimético con efecto directo y selectivo sobre los receptores alfa-1-adrenérgicos, y que, por tanto, induce vasoconstricción del sistema venoso. Recibió la autorización de la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1996 para el tratamiento de la HO sintomática, basándose en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, que incluyeron a pacientes con HO de diferentes etiologías²⁵⁻²⁷. En España está comercializada desde el año 2002 para el tratamiento de HO grave debida a disfunciones del sistema nervioso autónomo, cuando las medidas correctoras no han sido eficaces y otras formas de tratamiento

son inadecuadas²⁸. Su administración incrementa la PAS y la PAD en pacientes con HO en decúbito supino, sedestación y bipedestación, aproximadamente una hora después de su ingesta.

Es necesario iniciar el tratamiento con dosis de 2,5-5 mg, que pueden incrementarse hasta 10 mg tres veces al día como dosis de mantenimiento, en función de los registros de PA. No se aconseja superar esta dosis y se debe adaptar individualmente dependiendo de las particularidades del paciente. La última dosis del día se debe administrar al menos 4 horas antes de acostarse para prevenir la hipertensión arterial supina, siendo recomendable elevar la cabecera de la cama para reducir el riesgo de aparición²⁸. Al tener un mecanismo de acción selectivo sobre los receptores alfa-1-adrenérgicos, no tiene efecto sobre la FC, y las reacciones adversas en el sistema nervioso central son infrecuentes. Puede asociarse a otros eventos adversos como piloerección y trastornos urinarios.

DROXIDOPA

La droxidopa (L-treo-3,4-dihidroxifenil-serina o L-DOPS) es un aminoácido sintético que, tras su administración oral, se transforma en NA mediante la acción de la dopa-descarboxilasa, que también cataliza la conversión de L-dopa a dopamina. El uso de droxidopa fue

aprobado en 2014 por la FDA para el tratamiento del vértigo ortostático y la sensación de mareo en adultos con HOn asociada a la EP, la AMS y la neuropatía autonómica no diabética²⁹⁻³¹. La Comisión Europea la categoriza como medicamento huérfano.

Su posología debe adaptarse a las características individuales de cada paciente. Es aconsejable su titulación lenta comenzando por una dosis de 100 mg, e incrementos progresivos de 100 mg tras 1,5-2 horas, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada (600 mg tres veces al día). Es necesaria la supervisión de los síntomas de HO y las cifras de PA tras el incremento de dosis, y es recomendable tomarlo al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión arterial supina.

PIRIDOSTIGMINA

La piridostigmina inhibe la acetilcolinesterasa, enzima que cataliza la hidrólisis de la acetilcolina, potenciando la neurotransmisión colinérgica en los ganglios autónomos. Un estudio aleatorizado, doble ciego, mostró que la administración de 60 mg de bromuro de piridostigmina puede incrementar la PA en bipedestación, sin provocar hipertensión arterial supina³². Posteriormente un estudio aleatorizado, abierto, evidenció que el tratamiento en monoterapia o combinado de midodrina y piridostigmina es eficaz y seguro en pacientes con HOn, sin embargo la midodrina fue ligeramente superior a la piridostigmina en el tratamiento de los síntomas asociados a la HO³³. En pacientes con EP, el tratamiento con bromuro de piridostigmina fue inferior a la fludrocortisona en el manejo de la HO³⁴.

ATOMOXETINA

La atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de NA en las neuronas presinápticas, aumentando su biodisponibilidad en los receptores alfa-1-adrenérgicos y mejorando la vasoconstricción. Por este motivo, puede ser útil para incrementar la PA, especialmente en pacientes con AMS, que poseen fibras noradrenérgicas simpáticas posganglionares intactas. Sin embargo, la atomoxetina no es una alternativa terapéutica eficaz en otros trastornos como la EP o la IAP³⁵. Recientemente, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo no encontró superioridad frente a placebo en la reducción de síntomas de HOn a las 2 y 4 semanas del tratamiento con 10 o 18 mg de atomoxetina³⁶.

OTROS FÁRMACOS

La eritropoyetina, en una dosis de 25-50 unidades/kg 3 veces/semana asociada a suplementos de hierro puede ser eficaz, especialmente en pacientes con HOn y anemia³⁷. En aquellos pacientes que fracasan a los tratamientos comentados con anterioridad, la indometacina, la desmopresina o la octreótida pueden ser una alternativa terapéutica^{38,39}. En algunos casos de HO grave se han utilizado marcapasos atriales e infusiones intravenosas intermitentes de NA, siendo necesaria en estos casos una evaluación adicional.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

La autora no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. La autora declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. La autora declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21:69-72.
- Saedon NI, Pin Tan M, Frith J. The prevalence of orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75:117-22.
- Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation.* 1998;98:2290-5.
- Kaufmann H, Biaggioni I. Autonomic failure in neurodegenerative disorders. *Semin Neurol.* 2003;23:351-63.
- Palma JA, Kaufmann H. Epidemiology, diagnosis, and management of neurogenic orthostatic hypotension. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;4:298-308.

6. Kaufmann H, Malamut R, Norcliffe-Kaufmann L, Rosa K, Freeman R. The Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ): validation of a novel symptom assessment scale. *Clin Auton Res.* 2012;22:79-90.
7. Puisieux F, Boumbar Y, Bulckaen H, Bonnin E, Houssin F, Dewailly P. Intraindividual variability in orthostatic blood pressure changes among older adults: the influence of meals. *J Am Geriatr Soc.* 1999; 47:1332-6.
8. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15:147-53.
9. Freeman R. Clinical practice: neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med.* 2008;358:615-24.
10. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology.* 2006;67:28-32.
11. Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;305:800-11.
12. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Is ambulatory blood pressure monitoring useful in patients with chronic autonomic failure? *Clin Auton Res.* 2014;24:189-92.
13. López-Bravo A. Trastornos del sistema nervioso autónomo II: pruebas de función autonómica y tratamiento. *Kranion.* 2021;16:79-84.
14. Biaggioni I, Robertson D, Krantz S, Jones M, Haile V. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin. *Ann Intern Med.* 1994;121:181-6.
15. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing.* 2010;39:51-6.
16. Krediet CT, van Lieshout JJ, Bogert LW, Immink RV, Kim YS, Wieling W. Leg crossing improves orthostatic tolerance in healthy subjects: a placebo-controlled crossover study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H1768-H1772.
17. Jansen RW, Lipsitz LA. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Internal Med.* 1995;122:286-95.
18. Smit AA, Wieling W, Fujimura J, Deng JC, Opfer-Gehrking TL, Akarriou M. Use of lower abdominal compression to combat orthostatic hypotension in patients with autonomic dysfunction. *Clin Auton Res.* 2004;14:167-75.
19. Okamoto LE, Diedrich A, Baudenbacher FJ, Harder R, Whitfield JS, Iqbal F. Efficacy of servo-controlled splanchnic venous compression in the treatment of orthostatic hypotension: a randomized comparison with midodrine. *Hypertension.* 2016;68:418-26.
20. MacLean AR, Allen EV. Orthostatic hypotension and orthostatic tachycardia-treatment with the "head-up" bed. *JAMA.* 1940;115:2162-7.
21. Isaacson SH, Dashtipour K, Mehdirad AA, Peltier AC. Management strategies for comorbid supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21:18.
22. Ficha técnica Astonín® [Internet]. Centro de información online de medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado 6 marzo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/48921/FT_48921.html.pdf
23. Chobanian AV, Volicer L, Tiffet CP, Gavras H, Liang CS, Faxon D. Mineralocorticoid-induced hypertension in patients with orthostatic hypotension. *N Engl J Med.* 1979;301:68-73.
24. Norcliffe-Kaufmann L, Axelrod FB, Kaufmann H. Developmental abnormalities, blood pressure variability and renal disease in Riley Day syndrome. *J Hum Hypertens.* 2013;27:51-5.
25. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology.* 1998;51:120-4.
26. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlann CH, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med.* 1993;95:38-48.
27. 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;277:1046-51.
28. Ficha técnica Gutron® [Internet]. Centro de información online de medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado 6 marzo de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65058/FichaTecnica_65058.html.pdf.
29. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder S, Hewitt LA, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology.* 2014;83:328-35.
30. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, Hewitt LA, Rowse G. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). *Mov Disord.* 2015; 30:646-54.
31. Elgebaly A, Abdelazeem B, Mattar O, Gadelkarim M, Salah R, Negida A. Meta-analysis of the safety and efficacy of doxidopa for neurogenic orthostatic hypotension. *Clin Auton Res.* 2016;26:171-80.
32. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol.* 2006;63:513-8.
33. Byun JI, Moon J, Kim DY, Shin H, Sunwoo JS, Lim JA, et al. Efficacy of single or combined midodrine and pyridostigmine in orthostatic hypotension. *Neurology.* 2017;89:1078-86.
34. Schreglmann SR, Büchele F, Sommerauer M, Epprecht L, Kägi G, Hägele-Link S, et al. Pyridostigmine bromide versus fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension in Parkinson's disease - a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2017;24:545-51.
35. Jordan J, Shibao C, Biaggioni I. Multiple system atrophy: using clinical pharmacology to reveal pathophysiology. *Clin Auton Res.* 2015;25:53-9.
36. Mwesigwa N, Millar Vernetti P, Kirabe A, Black B, Ding T, Martinez J, et al. Atomoxetine on neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Clin Auton Res.* 2024;34:561-9.
37. Perera R, Isola L, Kaufmann H. Effect of recombinant erythropoietin on anemia and orthostatic hypotension in primary autonomic failure. *Clin Auton Res.* 1995;5:211-3.
38. Maule S, Papotti G, Naso D, Magnino C, Testa E, Veglio F. Orthostatic hypotension: evaluation and treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2007;7:63-70.
39. Briassoulis A, Silver A, Yano Y, Bakris GL. Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16:141-8.