

# INFORME

## "Concurso Público de Investigación Social sobre ELA"

Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la Nación  
Fundación Esteban Bullrich

### DATOS DEL PROYECTO

|                               |                                                                                                             |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título del Proyecto:          | FRECUENCIA E IMPACTO DE LA DISAUTONOMÍA EN LS ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA                                |
| Aprobado por Resolución SACT: | EX-2022-132488499--APN-DDYGD#MCT                                                                            |
| Institución:                  | CAECIHS-UAI; Clínica de enfermedad de Neurona Motora, Hospital Ramos Mejía; Departamento de Fisiología, UBA |
| Equipo de Trabajo:            | Med. Cecilia Quarracino, Med. Dr. Santiago Pérez-Lloret, Med. Dr. Gabriel Rodríguez                         |
| Fecha de presentación:        | 27 de octubre del 2023                                                                                      |

### RESUMEN EJECUTIVO

El objetivo de este trabajo fue estudiar el compromiso disautonómico en la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), su evolución y el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

Para ello se plantearon las estrategias:

- 1-Revisión sistemática de la literatura internacional sobre la temática referida.
- 2-Estudio en pacientes con ELA en seguimiento en el hospital Ramos Mejía.

#### Resultados

- 1- No es clara la frecuencia de hipotensión ortostática (HO) en pacientes con ELA (siendo 26% la máxima reportada). La pérdida de variabilidad del intervalo RR es frecuente en estos pacientes. No se encuentra estudiada su asociación con la calidad de vida de los pacientes.
- 2-La frecuencia de hipotensión ortostática neurogénica (nHO) en una muestra grande de pacientes (n=1240) fue del 10%. No se incrementó en un período (mediana) de 8 meses.
- 3-Se observó una frecuencia alta (59%) de disfunción cardíaca parasimpática, no relacionada con el proceso degenerativo en la enfermedad y sin impacto en la calidad de vida de los pacientes.

## EVOLUCIÓN DEL PROYECTO

### **Para la concreción de este proyecto se realizaron:**

#### **1. Revisión sistemática**

Definición de los puntos principales de la estrategia de búsqueda.

Realización de búsqueda.

Selección de artículos.

Análisis de calidad y riesgo de sesgo de las publicaciones.

Análisis de los resultados.

Aspectos críticos: Dada la información preliminar obtenida en el trabajo de pacientes y las limitaciones de análisis en relación a los datos faltantes de la base PROACT, jerarquizando la obtención de resultados que puedan agruparse/compararse con los obtenidos en las otras etapas del proyecto y siendo que la disautonomía cardíaca es (en pacientes con ELA y en general) la más estudiada de todas las disautonomías, se decidió focalizar en el estudio de esta última. Aun así, la mayoría de las publicaciones presentaron alto riesgo de sesgo y errores metodológicos (exclusión de pacientes en tratamiento con medicaciones “que pueden alterar el sistema nervioso autónomo” sin especificación de las mismas, falta de precisión en la selección de pacientes, etc.). Asimismo, en general se utilizaron distintos parámetros de medición de la disfunción cardíaca y se utilizó como variable respuesta la comparación de medias, sin definir valores patológicos y por lo tanto, frecuencias. Por dicho motivo no fue posible establecer una prevalencia de afección ni realizar un meta-análisis.

En ninguna publicación de las analizadas (ni de los abstracts/resúmenes de la selección preeliminar) se contaron con datos de evaluación de la calidad de vida de los pacientes.

#### **2. Estudio en pacientes**

Invitación a participar a los pacientes y controles. Firma de consentimiento informado.

Realización de mediciones y escalas.

Análisis manual de la variabilidad del intervalo RR.

Análisis de los datos.

Aspectos críticos: sólo 5 de los 20 pacientes evaluados inicialmente pudieron ser controlados en una segunda oportunidad, mayoritariamente secundario a dificultades en los traslados, empeoramiento clínico o fallecimiento. Cuatro de estos pacientes tenía pérdida de variabilidad del intervalo RR en la evaluación inicial y la mantuvieron en el control. El quinto paciente no presentó ni en la evaluación

inicial ni en el seguimiento. Si bien la n es pequeña, ninguno de estos pacientes desarrolló HO ni hubo cambios significativos en la escala de disautonomía general.

Como todo estudio con una n chica, pudo haber habido un sesgo de selección. El riesgo de no respondedores fue nulo dado que todos los pacientes invitados a participar lo hicieron. Las mediciones manuales del ECG fueron trabajosas, y fue necesario aproximadamente media hora por ECG para la obtención de datos.

## RESULTADOS

### 1- REVISIÓN SISTEMÁTICA

Dado el material disponible en la base de datos PROACT y los resultados del análisis del trabajo realizado en pacientes con ELA en seguimiento del Hospital Ramos Mejía se estructuró la realización de la búsqueda bibliográfica según las siguientes definiciones:

**Pregunta principal:** prevalencia de la disautonomía cardiovascular en los pacientes con ELA.

**Preguntas secundarias:** ¿cuáles factores asociados a la disautonomía cardiovascular en pacientes con ELA? ¿La disautonomía cardiovascular se asocia con peor calidad de vida en los pacientes con ELA?

**Población:** pacientes con ELA

**Intervención:** se consideró disautonomía cardíaca a la presencia de HO o pérdida de la variabilidad del intervalo RR.

-HO definida como la reducción de la presión arterial sistólica al menos en 20 mmHg y/o la reducción de la presión arterial diastólica en al menos 10 mm Hg durante los primeros 3 minutos de la bipedestación o por Tilt-Test.

- Pérdida de variabilidad del intervalo RR: valores alterados de

Alteración simpática: valores del análisis espectral dentro del rango de baja frecuencia.

Alteración parasimpática: valores del análisis espectral dentro del rango de alta frecuencia, porcentaje de pares de RR consecutivos que difiere por 50 milisegundos o más (pNN50 por sus siglas en inglés), raíz cuadrada de las diferencias consecutivas (RMSSD por sus siglas en inglés).

**Control:** individuos sanos o pacientes con ELA sin disfunción autonómica cardiovascular o pacientes con enfermedades neurológicas crónicas distintas de ELA

**Búsqueda:** estudios observacionales (transversales, casos y controles, cohortes, series de casos).

**Motores de búsqueda:** Medline, Embase, Central, Lilacs, Bireme, Web of Science, Scopus, Scielo.

**Límite temporal:** desde la creación de la base hasta junio 2023.

**Criterios de exclusión:** estudios sin mediciones objetivas de disautonomía cardiovascular simpática o parasimpática y reportes de caso.

**Factores de riesgo/modificadores de efecto:** edad, sexo, comorbilidades, medicaciones, duración de la enfermedad, forma de inicio de la enfermedad, tratamientos recibidos, escala ALS-FRS, capacidad vital forzada, escalas de calidad de vida.

**Resultado principal:** prevalencia de disfunción autonómica cardíaca

**Resultado secundario:** factores asociados (epidemiológicos, asociados a la enfermedad o de calidad de vida) en pacientes con ELA con y sin disautonomía cardiovascular.

**Extracción de datos:** los abstracts/resumen de la búsqueda fueron evaluados por dos revisores (CQ y GR) que seleccionaron aquellos comprendidos en el marco de la investigación. Se removieron duplicados. Un tercer revisor (SPL) participó en caso de discordancia. Los textos completos fueron leídos en forma independiente aplicando la misma metodología de selección descripta previamente. Se utilizó una hoja de cálculo para completar con la información principal de cada estudio (año, tipo de estudio, definición utilizada para ELA, sitio de inicio de la enfermedad, tamaño muestral, características epidemiológicas, mediciones, resultados), análisis de sesgo.

**Análisis de sesgo:** para el análisis de sesgo se utilizó el score QUADAS-2. (<https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/>)

**Búsqueda:** Se encontraron 104 artículos bajo dicha consigna.

**Selección:** En función de los abstracts/resumen fueron seleccionados 17 artículos (Lista 1).

### **Análisis de las publicaciones:**

La mayoría de los trabajos fueron estudios de casos y controles (n=12), seguido de cortes transversales (n=3), 1 estudio piloto y un estudio exploratorio. La media de pacientes incluidos en cada estudio fue 34. La gran mayoría de los trabajos (n=15) presentó alto riesgo de sesgo y/o baja aplicabilidad. Esto último sumado al uso de distintos parámetros de evaluación de la función cardiovascular (y en la mayoría no informar frecuencia sino comparaciones de medidas resumen contra controles) no permitió realizar un meta-análisis.

Dentro de aquellos trabajos que evaluaron la presencia de HO, Chida y colaboradores evaluaron pacientes con ELA (n=9), en síndrome de Shy-Drager (n=9) y controles (n=14) encontrando variación de la respuesta de la presión arterial al ortostatismo (comparando ELA y controles) pero sin manifestar HO. Lo mismo fue observado por Merico y colaboradores (estudiaron 33 pacientes con ELA comparándolos con 30 individuos controles). Sin embargo, tanto Iscan como Dalla Vecchia y colaboradores describieron frecuencias de alrededor del 20% de HO. En el primer caso, se compararon 61 pacientes con ELA contra 33 individuos sanos mientras que en el segundo se estudiaron 31 pacientes con ELA que fueron subdivididos en aquellos con más o menos de 36 meses de duración de su sintomatología. El análisis comparativo realizado por Iscan entre pacientes con

ELA con y sin HO no evidenció diferencias en relación al género, presencia de mutación C9ORF72 o SOD1, forma de presentación clínica o puntaje de ALSFRS.

Dentro de aquellos trabajos que evaluaron los marcadores de pérdida de variabilidad del intervalo RR definidos previamente, en relación a la funcionalidad simpática, la mayoría de los autores (Pimentel – pacientes ELA n=42-, Congiu – pacientes ELA n=31-, Silveira – pacientes ELA n=21-, Pavlovic – pacientes ELA n=55-, Iscan – pacientes ELA n=61- y Dalla Vecchia) reportaron valores alterados respecto a controles sanos. Distinto fue el caso de Weise (pacientes ELA n=37) y Druschky (pacientes ELA n=40) donde los resultados fueron normales. En relación a los parámetros definidos como marcadores de disfunción cardiovascular parasimpática nuevamente la mayoría de los trabajos (Congiu, Pavlovic, Pisano – pacientes ELA n=29-, Iscan, Dalla Vecchia, Merico – pacientes ELA n=33-y De Maria – pacientes ELA n=52-) reportaron valores alterados de análisis espectral dentro del rango de alta frecuencia, RMSSD y/o pNN50 mientras que Druschky, Weise y Brown (pacientes ELA n=5) no encontraron signos de patología.

En conclusión, existen pocos trabajos publicados evaluando disautonomía cardíaca en ELA. La mayoría sin estudios de casos y controles con baja cantidad de individuos. La gran mayoría posee baja aplicabilidad y alto riesgo de sesgo. Los datos publicados en relación a la presencia de HO no son consistentes. Considerando el peor escenario posible, la frecuencia rondaría el 20%, que es bajo en comparación con enfermedades neurodegenerativas con afección del sistema nervioso autónomo cardíaco (como la enfermedad de Parkinson, la atrofia multisistémica, etc) pero mayor al esperado para los adultos jóvenes. En relación a la pérdida de variabilidad del intervalo RR, los estudios analizados orientarían a la presencia concomitante de disfunción simpática y parasimpática. No se encuentra estudiada la asociación de HO o pérdida de variabilidad del intervalo RR (tanto simpática como parasimpática) con calidad de vida.

## **2- ESTUDIO EN PACIENTES**

-Materiales y métodos: se estudiaron 20 pacientes consecutivos que asistieron a su consulta neurológica regular en el Consultorio de neurona motora del servicio de Neurología del Hospital de Agudos José María Ramos Mejía. Se incluyeron 20 individuos sanos pareados por sexo y edad como controles de las mediciones cardiovasculares. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado previamente aprobado por el comité de ética del hospital. Se registro la edad, sexo, tiempo desde el inicio de los síntomas, síntomas de inicio, capacidad vital forzada (CVF), comorbilidades y fármacos utilizados por el paciente (relacionados o no con la enfermedad de base). A cada uno se le realizó un examen neurológico completo, se aplicó la escala Medical Research Council sum score (fuerza por grupo muscular) y se realizó una dinamometría en ambos miembros superiores (cuando fue posible). Asimismo se administraron las escalas: ALS-FRS (funcionalidad en la ELA), SF-36

(calidad de vida) y la versión validada al español de la escala Perfil de síntomas autonómicos. Se utilizó un electrocardiógrafo Fukuda Cardimax FX7102<sup>TM</sup> para obtener registros en sedestación (luego de 5 minutos de reposo) de los pacientes con ELA y los controles sanos. El primer registro fue realizado a respiración habitual, el segundo respirando a 6 ciclos por minuto (según instrucciones visuales y verbales del examinador) y el tercero luego de la realización de la maniobra de Valsava por 10 segundos. Los pacientes que no pudieron realizar las maniobras de forma adecuada fueron excluidos del análisis. Se analizó manualmente 1 minuto de cada electrocardiograma con una regla milimétrica. El intervalo RR fue medido entre la onda R de cada complejo QRS. De haber extrasístoles, dicho QRS y el siguiente fueron excluidos del análisis. Se consideró como indicador de la variabilidad del intervalo RR (VIRR) a la expresión porcentual de la diferencia entre el intervalo más largo y más corto en relación a la media de los intervalos RR. Se consideraron valores respuesta normales aquellos publicados por Stalberg et al (Automatic análisis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls: R-R variation in normals. Muscle and Nerve 1989; 12(12):993-1000). Se consideró como indicador de la VIRR en la maniobra de Valsalva a la relación entre el intervalo RR más largo luego de la maniobra y el más corto de la respiración lenta. Un valor menor a 1.2 fue considerado patológico (Merico et al. Autonomic dysfunction in the early stage of ALS with bulbar involvement. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2011; 12(5):363-7). Se consideró que un individuo presentaba disautonomía cardíaca parasimpática si puntuaba patológico en la maniobra de respiración forzada y/o Valsalva. Por último, se midió la presión arterial en sedestación luego de 5 minutos de reposo y dentro de los tres minutos de adquirir bipedestación (sostenido por su cuidador de requerirlo). Se consideró HO a la reducción de 20 o más mm de Hg en la presión arterial sistólica (30 mm de Hg si el paciente era hipertenso) o 10 mm o más mm de Hg en la presión arterial diastólica. Para el análisis estadístico se utilizó el Test T o el test de chi-cuadrado. El análisis de muestras pareadas se realizó utilizando el test de McNemar. Se consideró un alfa de 0.05.

-Resultados: la mayoría de los pacientes fueron hombres (n=15, 75%), con una edad media de 52 años (desvío estándar -DE- 13.79). El 75% de los pacientes (n=15) había presentado una forma de inicio bulbar de la enfermedad y el tiempo promedio desde el inicio sintomático al momento de la evaluación fue de 2 años y medio (DE 2.4). El ALS-FRS promedio fue de 26.65 (DE 10.55) y la media de la CVF 67% (DE 21). La mayoría de los pacientes (75%) se encontraba tomando riluzol y el 40% (n=6) también edaravone. Sólo 5 y 3 pacientes eran hipertensos o diabéticos respectivamente (un paciente presentaba ambas condiciones). La mitad de los pacientes se encontraba tomando medicación asociada con HO (anti-hipertensivos, antidepresivos, alfa-bloqueantes, benzodiacepinas, etc.). La mitad de los pacientes no podía deambular (asistido o sin asistencia). Sólo un paciente se encontraba tomando medicación anticolinérgica (amitriptilina) y dos pacientes se encontraban tomando beta-bloqueantes. La calidad de vida puntuada en la escala SF-35 fue baja a moderadamente baja (media 42%, DE 12%). El puntaje en la escala de disautonomía general fue bajo (12.95 DE 11.96). Los controles sanos tuvieron la misma edad y género que los pacientes con ELA (Tabla 1).

Durante la primera evaluación, 9 pacientes con ELA (pero ningún control) presentaron una VIRR patológica en la maniobra de Valsalva. Mientras que los controles puntuaron normal, cuatro pacientes con ELA (3 de los cuales presentaban también VIRR patológica post Valsalva) presentaron VIRR alterada durante la respiración profunda (Gráfico 1). Por lo tanto, se diagnosticó disautonomía parasimpática en 10 pacientes (58.8% dado que tres pacientes no realizaron las maniobras adecuadamente) y en ninguno de los controles ( $p < 0.001$ ). Analizando los pacientes con ELA con y sin disautonomía parasimpática, aquellos que la presentaban tenían mayor edad. No hubo diferencias en ninguna otra variable o en el puntaje de calidad de vida (Tabla 2). Un paciente (6%, en tres no fue realizable) pero ningún control presentó HO ( $p = 0.18$ ).

Sólo 5 de los pacientes pudieron ser evaluados una segunda vez (debido a dificultades con el traslado o complicaciones logísticas de práctica asistencial). La mediana de observación fue de 6 meses. La media de disminución de ALS-FRS y el puntaje MRC fue de 4 y 2 puntos, respectivamente. En dicho intervalo no hubo diferencias estadísticamente significativas en la escala de calidad de vida (43.82 DE 15.21 vs. 44.36 DE 17.27;  $p = 0.893$ ), HO (20% vs. 0%,  $p = 0.999$ ) o disfunción cardíaca parasimpática (80% vs. 50%,  $p = 0.999$ ).

-Interpretación: el principal hallazgo de este estudio es una frecuencia alta de disfunción cardíaca parasimpática en los pacientes con ELA. La disautonomía cardíaca parasimpática no se asoció con ninguna variable asociada a la enfermedad de base (forma de inicio de la enfermedad, funcionalidad respiratoria, síntomas bulbares, disautonomía general) o a la calidad de vida de los pacientes. Sí se asoció a mayor edad, que es un factor de riesgo conocido para la misma. Dado que dicha disfunción aumenta el riesgo de patología cardíaca (infarto de miocardio, angor, insuficiencia cardíaca, etc.), se recomienda seguimiento cardiológico y eventual tratamiento.

En relación a su evolución, la misma fue limitada dado que un gran número de pacientes no asistió al control por dificultades asociadas a la progresión de su enfermedad. Sin embargo, ningún paciente desarrolló HO en el lapso de observación. Cuatro de los pacientes tenían disfunción cardíaca parasimpática inicialmente y en el segundo control. No hubo cambios en la escala de disautonomía general (incluyendo dominio cardíaco). Entonces, pese al avance de la enfermedad (por puntuación de ALS-FRS y CVF), la disfunción cardíaca parasimpática permaneció subclínica.

Los puntajes en la escala de disautonomía general fueron bajos. El hecho de presentar valores patológicos a nivel cardíaco parasimpático pero no en otros dominios habla en contra de una neurodegeneración autonómica difusa. Podría entonces encontrarse circunscripta a las neuronas preganglionares parasimpáticas. Estudios de mayor envergadura son necesarios para explorar esto. La frecuencia de HO en esta muestra fue baja, incluso en presencia de pacientes utilizando fármacos asociados con ella y/o postrados.

-Conclusión: se observó una frecuencia alta de disfunción cardíaca parasimpática. La misma se asoció con mayor edad, pero no con ninguna otra variable epidemiológica, relativa a la ELA o a

calidad de vida. Estos hallazgos sugieren que la disfunción cardíaca parasimpática no se encuentra asociada al proceso degenerativo motor en esta enfermedad.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos en este proyecto sugieren:

\*No se observó disautonomía generalizada en el estudio realizado en pacientes.

\*La disautonomía simpática cardíaca (manifestada como afección del intervalo RR a expensas del componente espectral de bajas frecuencias) es frecuente en esta enfermedad. No estaría relacionada con la evolución de la afección motora y no se cuenta con datos sobre su posible asociación con la calidad de vida de los pacientes.

\*La disautonomía parasimpática cardíaca (manifestada como pérdida de variabilidad del intervalo RR) es frecuente en esta enfermedad y no se encuentra relacionada a la evolución motora de la misma. En el estudio realizado en pacientes con ELA no se encontró asociación con la calidad de vida de los pacientes.

En síntesis, los datos analizados sugieren la presencia de disautonomía simpática y parasimpática cardiovascular en una porción de los pacientes con ELA. Esto podría señalar un subgrupo de pacientes con patogenia particular. Estudios de mayor envergadura son necesarios para explorar esta hipótesis.

Dado que tanto disautonomía cardíaca se encuentran asociadas a mayor morbilidad, sería pertinente una evaluación cardiológica al menos de forma inicial para definir la necesidad o no de posterior seguimiento.

Sería conveniente la formalización de equipos interdisciplinarios especializados en todas las esferas del sistema de salud (privado, obra social y público) para la atención de los pacientes con ELA de modo de optimizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes y de poder realizar las evaluaciones en tiempos pertinentes; tanto las habituales como aquellas ajustadas a cada paciente (como por ejemplo cardiológica, como resulta de este estudio).

**Lista 1. Artículos comprendidos dentro del marco de la investigación (Primer autor, año de publicación, DOI: digital object identifier):**

1. Chida et al. 1989. DOI: [10.1007/BF00314326](https://doi.org/10.1007/BF00314326)
2. Pisano et al. 1995. DOI: [10.1002/mus.880181103](https://doi.org/10.1002/mus.880181103)
3. Druschky et al. 1999. DOI: [10.1111/j.1600-0404.1999.tb00681.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb00681.x)
4. Pavlovic et al. 2010. DOI: [10.3109/17482960903390855](https://doi.org/10.3109/17482960903390855)
5. Merico et al. 2011. DOI: [10.3109/17482968.2011.584628](https://doi.org/10.3109/17482968.2011.584628)
6. Pinto et al. 2012. [10.1002/mus.23313](https://doi.org/10.1002/mus.23313)
7. Dalla Vecchia et al. 2015. DOI: [10.1088/0967-3334/36/4/659](https://doi.org/10.1088/0967-3334/36/4/659)
8. De Maria et al. 2015. DOI: [10.1109/EMBC.2015.7318791](https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318791)
9. Congiu et al. 2019. DOI: [10.1093/sleep/zsz164](https://doi.org/10.1093/sleep/zsz164)
10. Garcia-Gancedo et al. 2019. DOI: [10.2196/13433](https://doi.org/10.2196/13433)
11. Pimentel et al. 2019. DOI: [10.4187/respcare.06681](https://doi.org/10.4187/respcare.06681)
12. Iscan et al. 2021. DOI: [10.1111/ijcp.14536](https://doi.org/10.1111/ijcp.14536)
13. Pimentel et al. 2021. DOI: [10.3390/e23020159](https://doi.org/10.3390/e23020159)
14. Brown et al. 2022. DOI: [10.3389/frai.2022.910049](https://doi.org/10.3389/frai.2022.910049)
15. Ozturk et al. 2022. DOI: [10.1016/j.neucli.2022.08.003](https://doi.org/10.1016/j.neucli.2022.08.003)
16. Silveira et al. 2022. DOI: [10.1155/2022/4439681](https://doi.org/10.1155/2022/4439681)
17. Weise et al. 2022. DOI: [10.1111/ene.15177](https://doi.org/10.1111/ene.15177)

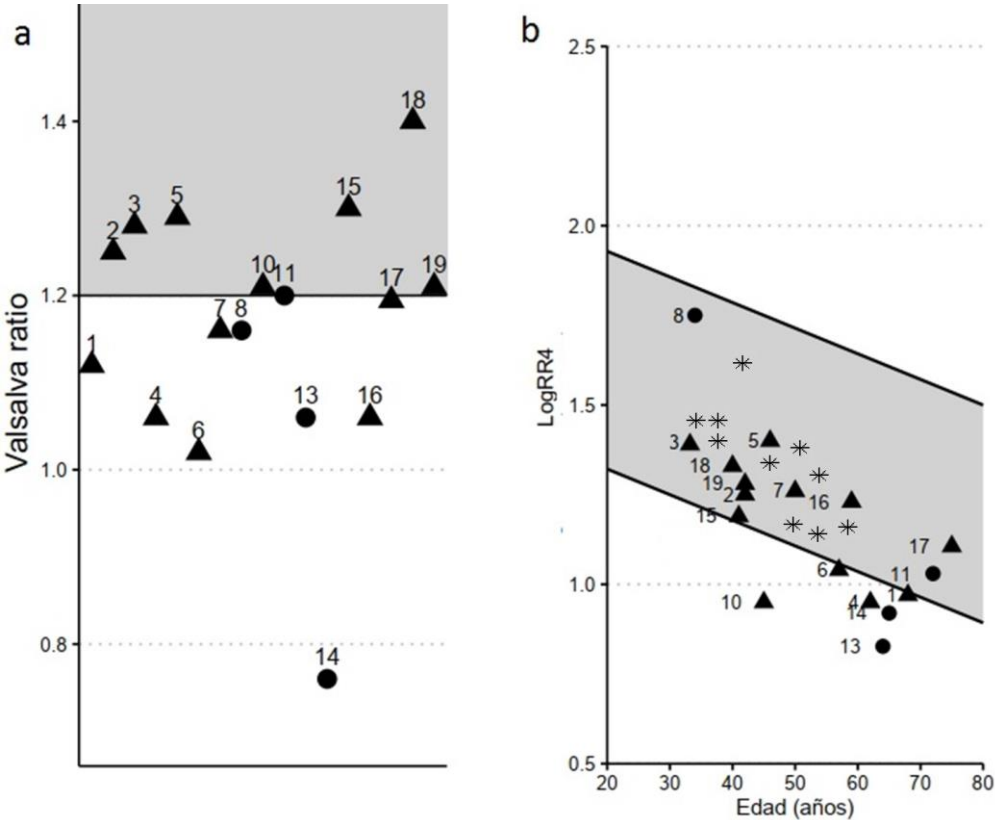
**Tabla 1. Características generales de la muestra de pacientes con ELA.**

| Variables                                           | n=20             |
|-----------------------------------------------------|------------------|
| Hombres                                             | 15 (75%)         |
| Edad (años)                                         | 52,2 (DE 13,79)  |
| Inicio espinal                                      | 17 (85%)         |
| Tiempo de inicio de síntomas (meses)                | 29,35 (DE 18,7)  |
| Puntaje total MRC (Medical Research Council)        | 40,05 (DE 13,41) |
| ALS-FRS total                                       | 25,65 (DE 10,55) |
| bulbar                                              | 7,35 (DE 3,68)   |
| CVF (Capacidad vital forzada)                       | 67% (DE 21)      |
| Riluzol                                             | 15 (75%)         |
| Edaravone                                           | 6 (30%)          |
| Diabetes                                            | 3 (15%)          |
| Hipertensión                                        | 5 (25%)          |
| Deambuladores (con o sin apoyo)                     | 10 (50%)         |
| Uso de fármacos asociados a hipotensión ortostática | 10 (50%)         |

**Tabla 2. Características de los pacientes con y sin pérdida de variabilidad del intervalo RR.**

|                             | Reducción de la variabilidad del intervalo RR | Variabilidad del intervalo RR normal | p-valor |
|-----------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|---------|
| n                           | 10                                            | 7                                    |         |
| Hombres                     | 7 (70%)                                       | 6 (85%)                              | 0,603   |
| Edad (años)                 | 56,88 (DE 13,31)                              | 42,67 (DE 3,05)                      | 0,051   |
| Inicio espinal              | 9 (90%)                                       | 6 (85,7%)                            | 0,999   |
| Meses de inicio de síntomas | 29,25 (DE 15,94)                              | 21,67 (DE 7,77)                      | 0,789   |
| Puntaje MRC                 | 39,5 (DE 11,32)                               | 50,33 (DE 7,23)                      | 0,179   |
| ALS-FRS total               | 26,88 (DE 6,8)                                | 35 (DE 2,6)                          | 0,784   |
| ALS-FRS bulbar              | 8 (DE 2,8)                                    | 11,33 (DE 1,15)                      | 0,495   |
| CVF                         | 69 (DE 19,8)                                  | 73,33 (DE 17,8)                      | 0,745   |
| Riluzol                     | 9 (90%)                                       | 4 (57%)                              | 0,250   |
| Edaravone                   | 5 (50%)                                       | 1 (14%)                              | 0,304   |
| Diabetes                    | 2 (20%)                                       | 0 (0%)                               | 0,485   |
| Hipertensión                | 3 (30%)                                       | 1 (14%)                              | 0,603   |

Gráfico 1: Variabilidad del intervalo RR luego de la maniobra de Valsalva (a) y durante la respiración profunda (b).



a) Relación entre el intervalo RR más largo 10 segundos luego de la maniobra de Valsalva y el intervalo RR más corto durante la respiración profunda (6 ciclos respiratorios por minuto). Resultados normales sombreados

b) LogRR4 ajustado por edad, valores normales sombreados. RR4: diferencia entre el intervalo RR más largo y el más corto en relación porcentual a la media de los intervalos RR durante la respiración profunda.

▲ : hombres. ● : mujeres. \* : controles Número: ID del paciente.

Med. Dr. Francisco Capani  
Director Laboratorio de Citoarquitectura y Plasticidad Neuronal  
CAECIHS-UAI-CONICET  
27/10/23