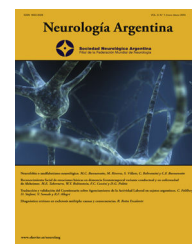




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Disautonomía cardíaca parasimpática en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica



Cecilia Quarracino^{a,*}, Natalia Bohórquez Morera^b, Francisco Capani^{a,c},
Santiago Pérez-Lloret^{d,e} y Gabriel Eduardo Rodríguez^b

^a Centro de Altos Estudios en Ciencias Humanas y de la Salud, Universidad Abierta Interamericana, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CAECIHS, UAI-CONICET, Buenos Aires, Argentina

^b División de Neurología, Clínica Enfermedades de Neurona Motora, Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

^c Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile

^d Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Fundación H.A Barceló; Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina

^e Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de enero de 2024

Aceptado el 29 de marzo de 2024

On-line el 9 de mayo de 2024

Palabras clave:

Disautonomía cardíaca

parasimpática

Disautonomía cardíaca simpática

Disautonomía en esclerosis lateral
amiotrófica

Hipotensión ortostática

Pérdida de variabilidad del intervalo
RR

R E S U M E N

Introducción: Si bien algunos estudios han objetivado la presencia de disautonomía cardíaca en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA), su relación con la enfermedad es controvertida.

Objetivo: Explorar la disautonomía cardíaca en pacientes con ELA y su posible asociación con la evolución de la enfermedad y la calidad de vida.

Sujetos y métodos: Se evaluaron variables epidemiológicas y relacionadas con la ELA, comorbilidades y calidad de vida en 20 pacientes. Se aplicaron escalas de síntomas autonómicos y de calidad de vida (SF-36). Se realizó dinamometría, evaluación ortostática y de la variabilidad del intervalo RR (VIRR) en reposo y respiración profunda. Los resultados fueron comparados con 20 controles sanos pareados por sexo y edad.

Resultados: La media de edad de los pacientes con ELA fue de 52 ± 14 años. El 75% fueron hombres y el 85% tuvo inicio espinal. Los puntajes medios de ALS-FRS y CVF fueron $25,65 \pm 10,55$ y $67\% \pm 21$, respectivamente. Se observó disfunción cardíaca parasimpática en 4 de 16 pacientes (25%) y en ningún control ($p=0,031$). Los pacientes con pérdida de VIRR no se diferenciaron en ninguna variable de aquellos con respuesta normal. Solo un paciente (6%), y ningún control, presentó hipotensión ortostática ($p=0,18$).

Conclusiones: La disautonomía cardíaca parasimpática se observó en el 25% de los pacientes con ELA. La falta de asociación con variables de epidemiológicas y de la enfermedad indican que su mecanismo fisiopatogénico es distinto.

© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cecquarr@hotmail.com (C. Quarracino).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2024.03.003>

1853-0028/© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Parasympathetic cardiac dysautonomia in amyotrophic lateral sclerosis patients

ABSTRACT

Keywords:

ALS cardiac dysautonomia
Orthostatic hypotension
Parasympathetic cardiac dysautonomia
Reduced RR interval variability
Sympathetic cardiac dysautonomia

Introduction: Although some studies have shown the presence of cardiac dysautonomia in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients, its relationship with the disease is still controversial.

Objective: To explore cardiac dysautonomia in ALS and its possible association with disease evolution and patient's quality of life.

Materials and methods: We evaluated demographics and disease-related variables, comorbidities and quality of life in 20 ALS patients. We performed the autonomic symptoms profile and SF-36 (quality of life) scales. Patients were also evaluated with dynamometry, orthostatic testing and RR interval variability (RRIV) in resting and deep breathing electrocardiograms. Twenty age- and gender- matched healthy individuals served as controls for autonomic cardiovascular measurements.

Results: The mean age of ALS patients was 52 ± 14 years, 75% were male and 85% had spinal disease onset. The mean score as per the ALS-FRS and FVC were 25.65 ± 10.55 and $67\% \pm 21$, respectively. Cardiac parasympathetic dysautonomia was found in 4 out of 17 (25%) ALS patients vs. none of the controls ($P=0.031$). ALS patients with reduced RRIV did not differ statistically in any variably from those without. Only 1 patient (6%) vs. none of the controls had orthostatic hypotension ($P=0.18$).

Conclusion: Parasympathetic cardiac dysautonomia was observed in 25% of the ALS patients. Lack of association with epidemiological or ALS-related variables suggests a different pathological process.

© 2024 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa poco frecuente caracterizada por la afectación progresiva de las motoneuronas superior e inferior y que, por ende, ocasiona debilidad como síntoma principal^{1,2}. La insuficiencia respiratoria y complicaciones asociadas a la postración determinan una mortalidad del 50% a los 3 años del inicio sintomático^{1,3}. La mayoría de los casos (90-95%) son esporádicos y su etiología es aún incierta, por lo que se considera una enfermedad multigénica influida por diversos factores ambientales, entre los cuales se encuentra el estrés oxidativo^{1,2,4}. Actualmente las medicaciones internacionales disponibles (riluzol, edaravone y fenilbutirato sódico-taurursodiol) para el tratamiento etiológico de esta enfermedad se calcula que prolongan en aproximadamente 3 meses el tiempo a la traqueostomía o muerte de los pacientes^{5,6}.

Existen publicaciones con evaluaciones anatomopatológicas en otras enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson) que demostraron alteraciones diseminadas que afectan a áreas no relacionadas con los síntomas principales de la enfermedad en cuestión^{7,8}. Esto supone una neurodegeneración más difusa a la previamente considerada^{9,10}, lo que explica la existencia de síntomas no cognitivos o no extrapiramidales en esas enfermedades. En la ELA, las inclusiones citoplasmáticas TDP-43

positivas para ubiquitina se observan en áreas motoras y también en otras regiones¹¹, lo que podría explicar la presencia de síntomas sensitivos¹², cognitivos¹³ y disautonómicos¹⁴⁻¹⁷ ocasionalmente descritos.

El sistema nervioso autónomo está compuesto por neuronas centrales y periféricas, localizadas en el hipotálamo, tronco encefálico y columna intermediolateral medular en el primer caso y en los ganglios paravertebrales y espláncnicos en el segundo¹⁸. El estrés oxidativo ocasiona con frecuencia disfunción de estas estructuras y, por ende, disautonomías¹⁹, lo que determina síntomas secundarios a su alteración cardiovascular, sudorípara, salival, lagrimal, gastrointestinal, pupilar o urinaria¹⁷.

La evidencia disponible en la ELA indica que algunas funciones se encuentran preservadas (ej.: pupilar) y otras se afectan de modo subclínico (ej.: urinaria, lagrimal, gastrointestinal, etc.)¹⁷. Se ha demostrado una respuesta simpática exacerbada con elevados niveles de noradrenalina en sangre y una frecuencia aumentada de crisis hipertensivas en los estadios finales de la enfermedad¹⁷. Sin embargo, la hipotensión ortostática (HO), un signo importante de la disautonomía cardíaca simpática, no suele observarse^{16,20-22}. La existencia de compromiso cardíaco parasimpático (con la pérdida de variabilidad del intervalo RR como su manifestación principal) es controvertido, pues existen trabajos previos con resultados tanto normales^{16,23,24} como patológicos^{15,20,22,25,26}.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la presencia de disautonomía cardíaca en pacientes con ELA y su asociación

con variables relacionadas con la enfermedad (duración, subtipo, funcionalidad respiratoria y motora) y la calidad de vida.

Materiales y métodos

Veinte pacientes consecutivos con diagnóstico de ELA probable o definida, según los criterios del Escorial³, fueron invitados a participar al asistir a su control habitual en una clínica de ELA. Asimismo, fueron incluidos 20 controles sanos pareados por sexo y edad para la comparación autonómica cardiovascular. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado previamente aprobado, junto con el proyecto, por el Comité de Ética del hospital al que pertenece la clínica.

Se registró el género, edad, tiempo desde el inicio de los síntomas, síntoma de inicio (debilidad espinal o bulbar), última capacidad vital forzada (CVF), comorbilidades y medicaciones actuales. Se consideraron los medicamentos antihipertensivos, antidepressivos, alfabloqueantes, benzodiazepinas, vasodilatadores periféricos, neurolépticos, antipsicóticos, opioides y antimuscarínicos como fármacos asociados al desarrollo de HO. Los antimuscarínicos también se consideraron asociados a disfunción cardíaca parasimpática²⁷.

Se realizó un examen neurológico completo con medición de fuerza según el *Medical Research Council sum score* (puntaje máximo de 60, que implica fuerza conservada)²⁸ y dinamometría manual (North Coast Hydraulic Hand Dynamometer NC70142 Exacta™) cuando fue posible. La funcionalidad motora se evaluó mediante la escala *ALS functionality rating scale* (ALS-FRS)²⁹, la calidad de vida mediante la escala *36-Item short form survey, quality-of-life scale* (SF-36)³⁰ y la disautonomía mediante la versión validada en español de la escala *Autonomic symptoms profile*^{31,32}.

Se midió la frecuencia cardíaca usando un electrocardiógrafo Fukuda Cardimax FX7102™ (filtro muscular 35 Hz, filtro de alta frecuencia 150 Hz, barrido 25 mm/s). Los registros tanto de pacientes como controles fueron obtenidos en una habitación silenciosa y cálida, en sedestación y luego de un reposo de 5 min. Todas las mediciones fueron tomadas por la mañana (entre las 9 y 12 a. m.). El primer registro se realizó en respiración espontánea y el segundo a un ritmo de 6 ciclos por minuto (según la indicación verbal y visual del examinador), este último elevando la mano durante la inspiración y bajándola durante la espiración. Los pacientes que no pudieron seguir adecuadamente los comandos fueron registrados y excluidos del análisis después.

Se evaluó en forma manual un minuto de registro de cada electrocardiograma con una regla milimetrada. El intervalo RR fue medido entre las ondas R del complejo QRS. Las extrasístoles y el QRS subsiguiente fueron excluidas del análisis. La variabilidad de la frecuencia cardíaca fue analizada considerando la diferencia entre el intervalo RR más largo y el más corto con relación a la media de duración de los intervalos RR^{20,33}. Valores patológicos ajustados por edad fueron considerados de aquellos publicados por Stålberg et al.^{20,34}. Los resultados obtenidos de los individuos sanos fueron utilizados, asimismo, como controles.

Por último, se realizó la medición de la presión arterial en reposo luego de un descanso de 5 minutos y dentro de los 3 minutos de bipedestación (ayudado por un cuidador cuando fue necesario). Se definió HO como una caída de 20 mmHg (30 mmHg si el paciente era hipertenso) de la presión arterial sistólica o 10 mmHg de la diastólica dentro de los 3 minutos de pararse³⁵.

Se usó la prueba t de Student o la prueba de χ^2 de Pearson para las comparaciones entre grupos. La heterocedasticidad se compensó mediante la corrección de los grados de libertad en la prueba de t. Si 2 o más celdas presentaban menos de 5 casos al evaluar la asociación de variables categóricas se utilizó la prueba de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo un α de 0,05 (IBM SPSS v. 23, NY, EE. UU.).

Resultados

El 75% de los pacientes (n = 15) fueron hombres, con una media de edad de 52 años (desvío estándar, DE, de 13,79). También el 75% de los pacientes tuvo un inicio espinal de su enfermedad y el tiempo medio entre el inicio sintomático y la evaluación fue de 29 meses (DE: 18). La media de funcionalidad motora y respiratoria evaluadas por ALS-FRS y CVF fue de 25,65 (DE: 10,55) y 67% (DE: 21), respectivamente. Hubo 15 pacientes (n = 75%) tratados con riluzol y 6 (40%) también con edaravone. Cinco pacientes (25%) eran hipertensos y 3 diabéticos (15%), con un solo paciente que presentaba ambas condiciones. La mitad de los pacientes (n = 10) estaba siendo tratado con al menos un fármaco asociado a HO, uno de ellos con amitriptilina y 2 con betabloqueantes. La media de calidad de vida medida por la escala SF-36 fue 42% (DE: 12%) y solo un paciente puntualmente en la escala de disautonomía general (también obtuvo valores patológicos en las preguntas de pesquisa psicosomática). Los controles sanos tuvieron la misma distribución etaria y de género que los pacientes con ELA. Las características generales de la muestra se encuentran detalladas en la [tabla 1](#).

Cuatro pacientes con ELA (20% de los pacientes) no pudieron realizar adecuadamente la maniobra respiratoria. De los restantes 16, en 4 (25%) se objetivó pérdida de la variabilidad del intervalo RR (VIRR) durante la respiración profunda. Ninguno de los controles presentó valores alterados ($p = 0,031$) ([tabla 2](#), [fig. 1](#)). Como puede observarse en la [tabla 3](#), no se encontraron diferencias en ninguna variable predictora analizada entre los pacientes con ELA con pérdida de la VIRR y aquellos con respuesta normal. Tras excluir también del análisis a los pacientes que podrían tener una respuesta parasimpática alterada por otra causa (2 pacientes diabéticos, uno de ellos tratado con amitriptilina), 3 de los restantes 14 (21,4%) presentaron pérdida de la VIRR ($p = 0,061$).

Tres pacientes no toleraron la evaluación ortostática, por lo que no se consideraron en el análisis. Un paciente (6%) de los 17 restantes presentó HO mientras que ninguno de los controles la presentó ($p = 0,181$).

Discusión

El principal hallazgo de este estudio es la presencia de alteración en la VIRR (indicador de disfunción cardíaca

Tabla 1 – Características clínicas y demográficas de la muestra

| | Pacientes con ELA (n = 20) | Controles (n = 20) | p |
|--|----------------------------|--------------------|--------|
| Género masculino n (%) | 15 (75) | 15 (75) | 0,999 |
| Edad en años, n (DE) | 52,2 (13,79) | 51,15 (13,01) | 0,806 |
| Inicio espinal n (%) | 17 (85) | - | - |
| Inicio de síntomas en meses n (DE) | 29,35 (18,7) | - | - |
| Deambuladores (con o sin apoyo) n (%) | 10 (50) | 20 (100) | <0,001 |
| Puntaje MRC n (DE) | 40,05 (13,41) | - | - |
| Dinamometría (kg-fuerza) n (DE) | 16,6 (14,38) | - | - |
| ALS-FRS n (DE) | 25,65 (10,55) | - | - |
| Bulbar n (DE) | 7,35 (3,68) | - | - |
| CVF % (DE) | 67 (21) | - | - |
| Riluzol n (%) | 15 (75) | - | - |
| Edaravone n (%) | 6 (30) | - | - |
| Diabetes n (%) | 3 (15) | 0 (0) | 0,231 |
| Hipertensión n (%) | 5 (25) | 4 (20) | 0,999 |
| Tratados con medicación asociada con hipotensión ortostática n (%) | 10 (50) | 4 (20) | 0,047 |
| Tratados con medicación anticolinérgica n (%) | 1 (5) | 0 (0) | 0,999 |
| Puntaje en escala SF-36 n (DE) | 42,26 (12,16) | - | - |

ALS-FRS: ALS functional rating scale; CVF: capacidad vital forzada; DE: desvío estandar; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; MRC: Medical Research Council.

Tabla 2 – Resultados autonómicos de la muestra

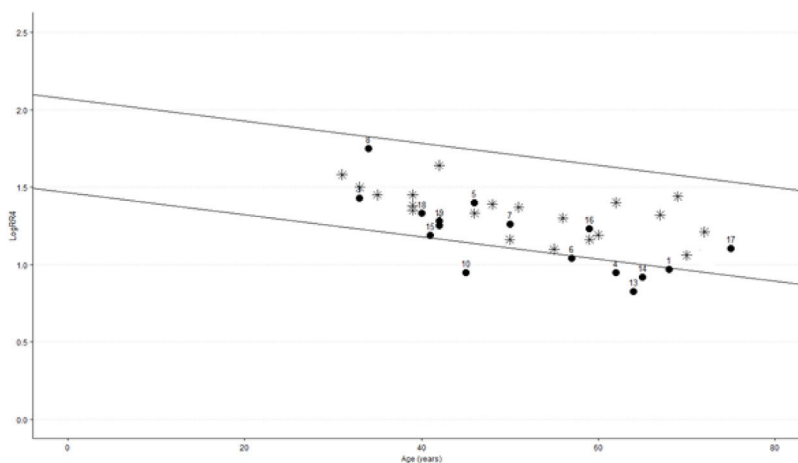
| | Pacientes con ELA (n = 20) | Controles (n = 20) | p |
|--|----------------------------|--------------------|-------|
| Puntaje en escala de disautonomía n (DE) | 12,95 (11,96) | - | - |
| Positivos para disautonomía n (%) | 1 (5) ^a | - | - |
| Hipotensión ortostática n (%) | 1/17 (6) ^b | 0 (0) | 0.181 |
| Alteración cardíaca parasimpática n (%) | 4/16 (25) ^c | 0 (0) | 0.031 |

DE: desvío estandar; ELA: esclerosis lateral amiotrófica.

^a El paciente puntuó positivo en las preguntas de pesquisa psicósomática.

^b No pudo evaluarse ortostatismo en 3 pacientes.

^c Los resultados de 4 pacientes fueron excluidos del análisis, dado que no pudieron realizar respiración profunda en forma adecuada.

**Figura 1 – Variabilidad del intervalo RR durante la respiración profunda en pacientes con ELA y controles.**

RR4 durante respiración profunda (6 ciclos respiratorios por minuto): expresión porcentual de la diferencia entre el intervalo RR más largo y el más corto, con relación a la media de los intervalos RR. Valores normales ajustados por edad comprendidos entre las líneas paralelas^{20,32}. Ni los pacientes 4, 10, 13, 14 ni ningún control presentaron valores patológicos. *: control; ●: paciente con ELA; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; número: identificador del paciente.

parasimpática) en 25% de los pacientes con ELA. Este signo disautonómico se encuentra asociado a un riesgo aumentado de episodios cardíacos, como angina de pecho, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca³⁶; por lo tanto se recomienda

su diagnóstico y tratamiento tempranos. No observamos diferencias epidemiológicas, clínicas o en calidad de vida entre pacientes con ELA con disautonomía cardíaca parasimpática y sin ella.

Tabla 3 – Pacientes con ELA que realizaron adecuadamente la maniobra respiratoria para evaluar la disautonomía cardíaca parasimpática (n = 16) *

| Pacientes | Con reducción de variabilidad RR (n = 4) | Sin reducción de variabilidad RR (n = 12) Normal | p-valor |
|---|--|--|---------|
| Género masculino n (%) | 2 (50) | 11 (91,7) | 0,136 |
| Edad (años) n (DE) | 59,00 (9,42) | 48,92 (13,26) | 0,185 |
| Inicio espinal n (%) | 4 (100) | 11 (97,7) | 0,999 |
| Inicio de síntomas (meses) n (DE) | 24,75 (10,05) | 31,92 (20,37) | 0,516 |
| Deambuladores (con o sin apoyo) n (%) | 2 (50) | 5 (41,7) | 0,999 |
| Puntaje MRC n (DE) | 14 (0) | 17,94 (15,7) | 0,307 |
| Dinamometría (kg-fuerza) n (DE) | 11,3 (7,73) | 23,8 (18,41) | 0,818 |
| ALS-FRS n (DE) | 27 (10,23) | 28,67 (8,84) | 0,757 |
| Bulbar n (DE) | 7,25 (4,11) | 8,92 (2,81) | 0,373 |
| Respiratorio | 12,5 (7,05) | 9,17 (2,82) | 0,419 |
| CVF % (DE) | 75,0 (15,9) | 68,4 (20,1) | 0,621 |
| Riluzol n (%) | 4 (100) | 9 (75) | 0,529 |
| Edaravone n (%) | 2 (50) | 4 (33,3) | 0,604 |
| Diabetes n (%) | 1 (25) | 1 (8,3) | 0,450 |
| Hipertensión n (%) | 2 (50) | 1 (8,3) | 0,136 |
| Tratados con medicación anticolinérgica n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0,999 |
| Puntaje en escala de disautonomía n (DE) | 8,25 (9,61) | 14,5 (14,4) | 0,437 |
| Puntaje en ortostatismo n (DE) | 1 (2,0) | 2,58 (3,97) | 0,320 |
| Puntaje en síncope | 0 | 0 | NA |
| Puntaje en escala SF-36 n (DE) | | | |
| Función física | 3,44 (3,08) | 1,98 (3,36) | 0,457 |
| Rol físico | 3,13 (4,42) | 1,04 (2,77) | 0,278 |
| Dolor | 9,19 (4,60) | 7,97 (4,51) | 0,648 |
| Salud | 4,53 (1,56) | 4,43 (1,41) | 0,912 |
| Vitalidad | 5,62 (1,35) | 4,90 (2,75) | 0,624 |
| Función social | 9,77 (3,22) | 6,67 (3,20) | 0,116 |
| Rol emocional | 9,38 (6,25) | 8,33 (6,15) | 0,774 |
| Salud mental | 8,0 (1,78) | 6,5 (3,08) | 0,378 |

ALS-FRS: ALS functional rating scale; CVF: capacidad vital forzada; DE: desvío estándar; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; MRC: Medical Research Council; NA: no aplicable; RR: intervalo RR en el electrocardiograma.

* De los 20 pacientes, 4 no pudieron realizar adecuadamente la maniobra respiratoria.

Si bien estudios previos han reportado la mencionada disfunción^{15,20-22,26,33,37}, solo 3 han explorado factores predictores. Piccioni et al.¹⁵ observaron una asociación con presencia de signos de motoneurona superior (en pacientes con esclerosis lateral primaria y ELA posible –criterios del Escorial– con dicha signología). Pisano et al., en cambio, describieron la falta de asociación de disautonomía cardíaca parasimpática con la presencia de síntomas bulbares, duración de enfermedad y funcionalidad motora (escala de Norris)²². Por último, Dubbio et al.²⁶ no encontraron asociación entre la disfunción cardíaca parasimpática y el fenotipo clínico de inicio de la enfermedad o la funcionalidad respiratoria. Nuestros resultados complementan los previos y señalan un efecto nulo también para edad, género, funcionalidad motora (ALS-FRS), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión y diabetes), sintomatología disautonómica general (escala de *Autonomic symptoms profile*) y calidad de vida (escala SF-36). Estas observaciones permiten hipotetizar que la disautonomía cardíaca parasimpática en la ELA no se encontraría asociada al mecanismo neurodegenerativo principal de esta enfermedad.

Como en publicaciones previas, la presencia de síntomas subjetivos de disautonomía general no fueron significativos^{15,17,38}. Este hecho hablaría en contra de una degeneración autonómica difusa, como suele observarse en otras enfermedades neurodegenerativas, como la de

Parkinson³⁹. Por lo tanto, cabe suponer que el compromiso puede estar circunscrito a las neuronas parasimpáticas preganglionares de los núcleos dorsales del tronco del encéfalo, cuyas proyecciones integran el nervio vago⁴⁰. En esta línea, Shimizu et al.⁴¹ no observaron diferencias morfológicas en las anatomías patológicas de dicho nervio entre pacientes con ELA e individuos controles, mientras que Hartmann et al.⁴² encontraron cantidades menores de ARN en el núcleo ambiguo de los individuos afectados. Esto puede ser explicado, como mencionan Shimizu et al., por el hecho de que los hallazgos clínicos son sutiles y el sistema nervioso autónomo, complejo y, por lo tanto, las oportunidades de encontrar una traducción en autopsias es baja¹⁴. Son necesarios más estudios futuros que evalúen la afección de estas estructuras.

Como ya fue descrito previamente^{14,21}, incluso ante la presencia de factores de riesgo como postración y medicación hipotensora, encontramos una frecuencia de HO del 6%. Todos estos resultados contradicen la teoría de que la disautonomía cardíaca simpática es una afección leve pero frecuente en la ELA^{15,17,38}. Sin embargo, de encontrarse presente, puede ser de riesgo, como es el caso de las crisis hipertensivas en estadios finales de esta enfermedad^{14,25}.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Fundamentalmente, el tamaño muestral pequeño y la posibilidad de sesgo de selección determinan la necesidad de una interpretación cautelosa

de los resultados. Consideramos que la posibilidad de sesgo de respondedor es mínima, dado que todos los pacientes invitados estuvieron de acuerdo en participar. Las mediciones electrocardiográficas fueron realizadas a mano. Si bien esto puede predisponer a error, Nogués et al. no encontraron diferencias significativas entre las mismas mediciones manuales y las automáticas³⁴. Por último, dado que la variación normal del intervalo RR durante la respiración profunda depende de la realización adecuada de dicha maniobra, su ejecución fue puntualmente supervisada. Además, la falta de asociación entre pérdida de VIRR y CVF y puntajes de ALS-FRS bulbares y respiratorios (tabla 3) indican que los resultados no se encontraban condicionados por debilidad respiratoria o bulbar.

Conclusiones

Observamos disautonomía cardíaca parasimpática en el 25% de los pacientes con ELA. No se encontró asociada a ninguna variable epidemiológica, relacionada con la enfermedad ni con la calidad de vida. Estos hallazgos pueden indicar que esta disfunción no es consecuencia del mecanismo fisiopatogénico principal que condiciona el deterioro motor en esta enfermedad. La identificación temprana de pacientes con ELA y disautonomía cardíaca parasimpática puede colaborar a reducir la morbimortalidad global en esta población. Son necesarios estudios de mayor envergadura para confirmar estos hallazgos.

Financiación

Este trabajo recibió financiación del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la República Argentina bajo la beca «Investigación social sobre la esclerosis lateral amiotrófica» y la fundación Esteban Bullrich. EX-2022-132488499-APN-DDYGD#MCT.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Gordon PH. Amyotrophic lateral sclerosis: Pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2011;25:1-15.
- Mejzini R, Flynn LF, Pitout IL, Fletcher S, Wilton SD, Akkari PA. ALS Genetics mechanisms, and therapeutics: Where are we now? *Front Neurosci*. 2019;13.
- Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1994;124:96-107.
- Morgan S, Orrell RW. Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Br Med Bull*. 2016;119:87-98.
- Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev*. 2019;39:733-48.
- Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, Elliot MA, Maiser S, et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurursodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Eng J Med*. 2020;383:919-30.
- Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretzschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*. 2006;112:389-404.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211.
- Meyer MA, Hudock SA. Posterior cortical atrophy: A rare variant of Alzheimer's disease. *Neurol Int*. 2018;10.
- Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019;34:180-98.
- Saberi S, Stauffer JE, Schulte DJ, Ravits J. Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis and its variants. *Neurol Clin*. 2015;33:855-76.
- Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, de Carvalho M, Johnsen B, Fawcett PRW, Labarre-Vila A, et al. Generalised sensory system abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis: a European multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2006;78:746-9.
- Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*. 2003;60:1094-7.
- Shimizu T. Sympathetic hyperactivity and sympathovagal imbalance in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol Rev*. 2012;8:46.
- Piccione EA, Sletten DM, Staff NP, Low PA. Autonomic system and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2015;51:676-9.
- Linden D, Diehl RR, Berlit P. Reduced baroreflex sensitivity and cardiorespiratory transfer in amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;109:387-90.
- Baltadzhieva R, Gurevich T, Korczyn AD. Autonomic impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:487-93.
- Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. *Handb Clin Neurol*. 2019;60:407-18.
- Xia H, Suda S, Bindom S, Feng Y, Gurley SB, Seth D, et al. ACE2-mediated reduction of oxidative stress in the central nervous system is associated with improvement of autonomic function. *PLoS ONE*. 2011;6:e22682.
- Merico A, Cavinato M. Autonomic dysfunction in the early stage of ALS with bulbar involvement. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011;12:363-7.
- Pavlovic S, Stevic Z, Milovanovic B, Milicic B, Rakocevic-Stojanovic V, Lavrnjic D, et al. Impairment of cardiac autonomic control in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11:272-6.
- Pisano F, Miscio G, Muzzuero G, Lanfranchi P, Colomgo R, Pinelli P. Decreased heart rate variability in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 1995;18:1225-31.
- Sachs C, Conradi S, Kaijser L. Autonomic function in amyotrophic lateral sclerosis: A study of cardiovascular responses. *Acta Neurol Scand*. 2009;71:373-8.
- Murata Y, Harada T, Ishizaki F, Izumi Y, Nakamura S. An abnormal relationship between blood pressure and pulse rate in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2009;96:118-22.
- Asai H, Hirano M, Udaka F, Shimada K, Oda M, Kubori T, et al. Sympathetic disturbances increase risk of sudden cardiac arrest in sporadic ALS. *J Neurol Sci*. 2007;254:78-83.
- Dubbioso R, Provitera V, Pacella D, Santoro L, Manganelli F, Nolano M. Autonomic dysfunction is associated with disease progression and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective longitudinal cohort study. *J Neurol*. 2023;270:4968-77.

27. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol.* 2017;264:1567–82.
28. Turan Z, Topaloglu M, Ozyemisci Taskiran O. Medical Research Council-sumscore: A tool for evaluating muscle weakness in patients with post-intensive care syndrome. *Critical Care.* 2020;24:562.
29. Magnus T, Bech M, Giess R, Puls I, Naumann M, Toyka KV. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: Predictors of survival. *Muscle Nerve.* 2002;25:709–14.
30. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36)I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473–83.
31. Suárez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien PC, Low PA. The Autonomic Symptom Profile: A new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology.* 1999;52, 523–523.
32. Martí Martínez S, Monge Argilés JA, Sánchez Payá J, Turpín Fenoll L, Martín Estefanía C, Leiva Santana C. Versión española del test perfil de síntomas autonómicos. *Rev Neurol.* 2009;49:577.
33. Nogués MA, Stålberg EV. Automatic analysis of heart rate variation: II findings in patients attending an EMG laboratory: R-R variation in patients. *Muscle Nerve.* 1989;12:1001–8.
34. Stålberg EV, Nogués MA. Automatic analysis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls: R-R variation in normals. *Muscle Nerve.* 1989;12:993–1000.
35. 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.
36. Goldenberg I, Godkorn R, Sholmo N, Einhorn M, Levitan J, Kuperstein R, et al. Heart Rate Variability for Risk Assessment of Myocardial Ischemia in Patients Without Known Coronary Artery Disease: The HRV-DETECT (Heart Rate Variability for the Detection of Myocardial Ischemia) Study. *JAHA.* 2019;8:e014540.
37. Chida K, Sakamaki S, Takasu T. Alteration in autonomic function and cardiovascular regulation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 1989;236:127–30.
38. De Queiroz Campos Araujo AP, De Queiroz Campos Araujo IP, De Queiroz Campos Araujo A. Autonomic nervous system dysfunction in motor neuron diseases. *J Rare Dis Res Treatm.* 2018;3:1–5.
39. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: Neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol.* 2003;2:669–76.
40. Huang WA, Boyle NG, Vaseghi M. Cardiac innervation and the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Card Electrophysiol Clin.* 2017;9:665–79.
41. Shimizu T, Hayashi M, Kawata A, Mizutani T, Watabe K, Matsubara S. A morphometric study of the vagus nerve in amyotrophic lateral sclerosis with circulatory collapse. *Amyotrop Lateral Scl.* 2011;12:356–62.
42. Hartmann HA, McMahon S, Sun DY, Abbs JH, Uemura E. Neuronal RNA in nucleus ambiguus and nucleus hypoglossus of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1989;48:669–73.