



**“FRECUENCIA E IMPACTO DE LA DISAUTONOMÍA CARDÍACA EN LA
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA”**

DIRECTORES:

MED. DR. FRANCISCO CAPANI

MED. DR. SANTIAGO PÉREZ-LLORET

MED. DR. GABRIEL E. RODRÍGUEZ

DOCTORANDA:

CECILIA QUARRACINO

**TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA**

Enero 2026

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, por su paciencia y las enseñanzas que no se desprenden de los libros.

A mi familia, fuente de alegrías y desafíos diarios.

ÍNDICE

RESUMEN Y ABSTRACT

ABREVIACIONES

LISTA DE TABLAS

LISTA DE FIGURAS

APÉNDICES

I-INTRODUCCIÓN

pág. 1

Ia.MARCO TEÓRICO

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

pág. 3

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

pág. 5

FISIOPATOGENIA

pág. 10

Ib.FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

pág. 14

Ic.OBJETIVOS

pág. 15

II-MÉTODOS

IIa.EVALUACIÓN DE LA DISAUTONOMIA CARDIOVASCULAR EN

PACIENTES

pág. 16

IIb.EVALUACIÓN DE LA HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA EN UNA BASE DE

DATOS INTERNACIONAL

pág. 19

IIc.REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE DISAUTONOMÍA

CARDIOVASCULAR

pág. 21

III-RESULTADOS

IIIa. FRECUENCIA DE DISAUTONOMIA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES

pág. 25

IIIb. FRECUENCIA DE HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA EN UNA BASE DE

DATOS INTERNACIONAL

pág. 31

IIIc. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE DISAUTONOMÍA

CARDIOVASCULAR

pág. 33

IV-DISCUSIÓN

pág. 40

V-CONCLUSIONES

pág. 47

VI-BIBLIOGRAFÍA

pág. 48

VII-APÉNDICES

A-Documentos éticos

pág. 63

B-Escalas utilizadas

pág. 69

RESUMEN Y ABSTRACT

Clásicamente se ha considerado que la Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es consecuencia de un compromiso fisiopatogénico restringido a las neuronas del sistema motor voluntario. Sin embargo, existe evidencia que sugiere que la enfermedad estaría relacionada con una afección neuronal difusa.

El objetivo de este plan de tesis fue estudiar la disautonomía cardíaca en la ELA, su evolución e impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, bajo la hipótesis de que el sistema nervioso autónomo también se encuentra afectado por el proceso neurodegenerativo característico de esta enfermedad.

Con dicho propósito, se evaluaron la variabilidad del intervalo RR (VIRR) cardíaco y la frecuencia de hipotensión ortostática (HO), así como su posible impacto en la calidad de vida, en una muestra de 20 pacientes de la Clínica de ELA del Hospital Ramos Mejía. También se analizó la frecuencia y evolución de HO en una base de datos internacional y se revisaron la VIRR y frecuencia de HO en la literatura científica internacional mediante una revisión sistemática y meta-análisis.

Dentro de los pacientes evaluados, el 58% presentó pérdida de la VIRR. No se encontró asociación con sintomatología disautonómica general o pérdida de calidad de vida. De los 1.240 pacientes con ELA de la base PROACT con dos mediciones de presión arterial y frecuencia cardíaca bajo estrés ortostático (separadas por una mediana de 8,8 meses), 11% y 13% presentaron HO en la primera y segunda medición respectivamente. Dicha frecuencia es mayor a la esperable para individuos sanos de igual sexo y edad. El aumento de frecuencia no presentó significación estadística. Datos similares surgen del meta-análisis realizado en relación con la pérdida de VIRR y un único reporte, asimismo con frecuencia elevada, de HO en pacientes con ELA.

Del análisis de todos los resultados obtenidos, se concluye que los pacientes con ELA presentan una mayor frecuencia de HO y menor VIRR en comparación con individuos sanos de la misma edad. No se encontró evidencia de que esta afección esté relacionada con el mecanismo fisiopatogénico principal de la enfermedad ni que afecte significativamente la calidad de vida de los pacientes.

Dado que la disautonomía cardíaca es un factor de riesgo cardiovascular y una causa independiente de mayor mortalidad, es crucial investigar esta posible comorbilidad en pacientes con ELA, previamente no descrita como tal, para su diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado. Esto podría contribuir a disminuir el riesgo de complicaciones de salud en esta población.

PALABRAS CLAVE

Esclerosis lateral amiotrófica, disautonomía cardiovascular, hipotensión ortostática, pérdida de variabilidad de la frecuencia cardíaca, calidad de vida.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) has classically been considered solely a motor neuron disease. However, growing evidence suggests a diffuse neuronal pathology. Consequently, subtle or subclinical dysfunctions affecting other neuronal pathways may be present but remain underestimated or not actively investigated.

The objective of this thesis was to study cardiac autonomic dysfunction in ALS, its progression and impact on patients' quality of life under the hypothesis that the autonomic nervous system is also affected by the neurodegenerative process underlying this disease.

To address these interrogations, we evaluated the presence of orthostatic hypotension (OH) and loss of RR interval variability (RRIV), as well as their impact on quality of life, in a sample of ALS patients. Additionally, we analyzed the frequency and progression of OH in an international ALS database and conducted a systematic review and meta-analysis of the frequency of OH and loss of RRIV in ALS.

Fifty eight percent of the evaluated ALS patients showed loss of RRIV. There was no association with general dysautonomic symptoms or loss of quality of life.

Among the 1,240 patients with two heart rate and blood pressure measurements under orthostatic stress from the PROACT database (with a median follow-up of 8.8 months), 11 and 13% had OH in the first and second assessments, respectively. These frequencies are higher than those expected for healthy individuals of the same age and gender. The increase in OH frequency was not statistically significant. These results align with those from the performed meta-analysis.

Our findings reveal a higher-than-expected frequency of both OH and loss of RRIV in ALS patients compared to age- and gender-matched healthy individuals. However, we found no evidence of a correlation between cardiac dysautonomia and ALS progression or patient's quality of life.

Since cardiac dysautonomia is a recognized cardiovascular risk factor and an independent cause of mortality, we believe it is of the outmost importance to screen this newly identified comorbidity in ALS patients. Early diagnosis and treatment could benefit this population by reducing associated health risks.

KEY WORDS

Amyotrophic lateral sclerosis, cardiac dysautonomia, orthostatic hypotension, loss of RR variability, quality of life.

ABREVIACIONES

ELA: esclerosis lateral amiotrófica

VIRR: variabilidad del intervalo RR

HO: hipotensión ortostática

ALS: del inglés amyotrophic lateral sclerosis (esclerosis lateral amiotrófica)

OH: del inglés orthostatic hypotension (hipotensión ortostática)

RRIV: RR interval variability (variabilidad del intervalo RR, en inglés)

EA: enfermedad de Alzheimer

EP: enfermedad de Parkinson

SNA: sistema nervioso autónomo

TDP-43: del inglés TAR DNA binding protein 43 (proteína TAR 43 de unión al ADN)

TARDPB: del inglés TAR DNA binding protein (proteína TAR de unión al ADN)

ADN: ácido dextrirribonucleico

FAP: falla autonómica pura

AMS: atrofia multisistémica

ON: óxido nítrico

CVF: capacidad vital forzada

ALS-FRS: del inglés ALS functionality rating scale (escala de funcionalidad en ELA)

SF-36: del inglés: 36-Item Short Form Survey (escala de calidad de vida)

ASP: del inglés: Autonomic Symptoms Profile (escala de síntomas autonómicos)

PRO-ACT: del inglés Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials database

HO-n: hipotensión ortostática neurogénica

PPMI: base de datos de pacientes con Enfermedad de Parkinson y controles (del inglés Parkinson's Progression Markers Initiative)

PRISMA: del inglés Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Análisis (guía de reporte para revisión sistemática y meta-análisis)

MESH: del inglés Medical Subject Headings (listado de vocabulario controlado utilizado en búsquedas en MEDLINE)

LF: del inglés Low Frequency (bajas frecuencias en el análisis espectral)

HF: del inglés High Frequency (altas frecuencias en el análisis espectral)

RMSSD: del inglés Root Mean Square Successive Differences (raíz cuadrada del valores medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos)

PNN50: del inglés percentage of pairs of consecutive RR intervals that differ by 50 ms or more (porcentaje de pares consecutivos de intervalos RR que difiere por al menos 50 ms)

SDRR: del inglés standar deviation of RR intervals (desvío estándar de intervalos RR)

SDNN: del ingles standar deviation of NN intervals (desvío estándar de intervalos NN)

en 24 horas)

JBÍ: del inglés Joanna Briggs Institute (escala de puntuación de calidad de estudios de prevalencia)

P: pregunta

NC: no corresponde

DE: desvío estándar

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Funciones del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático (pág. 6).

Tabla 2. Detalle de estrategia de búsqueda de disautonomía cardiovascular en ELA (pág. 22).

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de la muestra de pacientes con ELA y controles del Hospital de Agudos José María Ramos Mejía (pág. 23).

Tabla 4. Análisis de la disfunción cardíaca parasimpática en la muestra de pacientes con ELA del Hospital de Agudos José María Ramos Mejía (pág. 29).

Tabla 5. Análisis evolutivo de los parámetros clínicos y autonómicos entre la primera y la segunda evaluación de los pacientes con ELA (pág. 30).

Tabla 6. Resultados basales y de seguimiento de evaluación ortostática en los pacientes con ELA de la base de datos PROACT (pág. 32).

Tabla 7. Análisis de sesgo de los trabajos incluidos utilizando la escala Joanna Briggs Institute para estudios de prevalencia (pág. 35).

Tabla 8. Principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis (pág. 37).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Variabilidad del intervalo RR luego de la maniobra de Valsalva y la respiración profunda en la muestra de pacientes con ELA y controles del Hospital de Agudos José María Ramos Mejía (pág. 28).

Figura 2. Diagrama de flujo para el PRISMA para la revisión sistemática de la literatura (pág. 34).

APÉNDICES

APÉNDICE A- Documentos éticos

Documento A1. Formulario de consentimiento informado para el estudio realizado en pacientes en el Hospital de Agudos José M. Ramos Mejía (pág. 63).

Documento A2. Aprobación del Comité de Ética en investigación del Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía (pág. 66).

APÉNDICE B- Escalas utilizadas

Escala B1. Escala MRCSS (de sus siglas en inglés: Medical Research Council – sum score) (pág. 69).

Escala B2. Escala ALS-FRS (de sus siglas en inglés: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale) (pág. 70).

Escala B3. Escala SF-36 (de sus siglas en inglés: 36-Item Short Form Survey) (pág. 73).

Escala B4. Versión validada al español de la escala ASP (de sus siglas en inglés: Autonomic Symptoms Profile) (pág. 77).

I-INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad caracterizada por el deterioro progresivo de los movimientos voluntarios. Clínicamente, se manifiesta por debilidad muscular creciente que ocasiona falla respiratoria y/o complicaciones asociadas a la postración prolongada, las cuales determinan la muerte de aproximadamente la mitad de los individuos afectados dentro de los tres años posteriores al inicio de los síntomas, mientras que la mitad restante presenta una autonomía severamente disminuida ¹⁻⁵.

Más de 60 fármacos han sido estudiados en múltiples ensayos clínicos como posibles tratamientos etiológicos de la enfermedad ⁶. Sin embargo, sólo dos de ellos (riluzol y edaravone ⁷) se encuentran aprobados para tal fin en nuestro país y su efecto clínico es limitado. Ambas medicaciones enlentecen el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica en aproximadamente 3 a 6 meses, con un número necesario a tratar de 11 para observar dicho beneficio en un paciente ⁸. Recientemente en Estados Unidos se aprobó el tofersen para pacientes con ELA asociada a mutaciones del gen SOD1 ^{9,10}, demostrando un efecto clínico comparable al de las terapias previamente disponibles.

La limitada eficacia de los tratamientos actuales ha impulsado una exploración más exhaustiva de otras características de la enfermedad, cuyo abordaje terapéutico pudiera no sólo contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes, sino también a profundizar la comprensión de su fisiopatogenia. En ese contexto, se han tomado como referencia hallazgos provenientes de otras enfermedades neurodegenerativas de mayor incidencia y prevalencia, como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP). En estas patologías, que tampoco cuentan con tratamientos específicos efectivos ¹¹, se ha objetivado muerte neuronal difusa, no limitada únicamente a las regiones que tradicionalmente se consideraban responsables de la sintomatología ^{12,13}.

En la EP, a modo de ejemplo, la fisiopatogenia de los síntomas que constituyen sus criterios diagnósticos¹⁴ involucra la afectación de neuronas localizadas en la sustancia nigra mesencefálica ¹⁵, que fue el foco principal de estudio desde su descripción en 1817 ¹⁶. Sin embargo, Braak y colaboradores, durante la década del 2000¹² demostraron anatomopatológicamente la existencia de un gradiente de compromiso neuronal que se inicia en el bulbo raquídeo y el núcleo olfatorio, progresa luego hacia los ganglios basales y mesencéfalo, y finalmente se propaga a mesocorteza y neocorteza. Estas observaciones dieron lugar a la búsqueda y posterior descripción de síntomas que previamente considerados atípicos ^{17,18}, pero que actualmente se sabe

frecuentes y con un impacto negativo significativo en la calidad de vida de los pacientes^{19, 20}.

Estos antecedentes motivaron la exploración de un posible fenómeno análogo en la ELA, describiéndose posteriormente también el depósito neuronal difuso, con predominio en corteza motora, de la proteína TDP-43 (del inglés 43-kDa TAR DNA-binding protein)²¹. En relación con su posible correlato clínico, existen datos aislados y heterogéneos en relación a la posible afección sensitiva^{22,23}, cognitiva²⁴ y autonómica²⁵⁻²⁸ en la ELA y su eventual relación con la severidad de la sintomatología motora.

En este contexto, resulta pertinente considerar que el estrés oxidativo constituye uno de los mecanismos fisiopatogénicos descritos en la ELA²⁵⁻²⁸. Asimismo, su incremento se ha asociado con la génesis de disautonomía en múltiples órganos²⁹⁻³⁵, siendo el aparato cardiovascular aquel en el que este fenómeno se encuentra más estudiado y descrito. Diversos autores³³⁻³⁵ han objetivado que la activación de la NADPH oxidasa (farmacológicamente por angiotensina II o inducida por hipoxia intermitente) en el bulbo raquídeo ventrolateral rostral, la médula ventrolateral o el hipotálamo, centros involucrados en el control autonómico, incrementa la presencia de radicales libres de oxígeno, reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico y disminuye la liberación de GABA. Este desequilibrio determina una alteración de la regulación autonómica cardiovascular, ocasionando hiperactividad simpática y deterioro del reflejo barorreceptor, y se asocia con el desarrollo de hipertensión arterial, labilidad hemodinámica e hipotensión ortostática.

En línea con estos hallazgos, diversos estudios en pacientes con ELA han identificado alteraciones autonómicas subclínicas o clínicas, caracterizadas principalmente por un aumento del tono simpático, un desequilibrio simpático-vagal y una reducción de la sensibilidad barorrefleja, tanto en etapas tempranas como avanzadas de la enfermedad^{25-28,36-44}. Sin embargo, la magnitud, el perfil y la relevancia clínica de estas alteraciones, así como su relación con la severidad del compromiso motor, permanecen incompletamente caracterizadas.

Ia. MARCO TEÓRICO

Esclerosis lateral amiotrófica

Como la mayoría de las enfermedades neurológicas, las primeras descripciones de casos compatibles con ELA datan de 1830 ². En 1874, Jean-Martin Charcot asoció las alteraciones anatomopatológicas de autopsias de individuos con esta enfermedad con los hallazgos clínicos que la caracterizan y la denominó con la combinación de ambos: “esclerosis lateral” de los cambios observados en los cordones laterales de la médula espinal y “amiotrófica” por el hallazgo de atrofia muscular al examen físico ⁴⁵.

La ELA es una enfermedad poco frecuente, afectando por definición a 1 o menos personas cada 2.000 habitantes ⁴⁶, con una prevalencia estimada de 6 casos cada 100.000 personas ⁴⁷. El hecho de ser una enfermedad rara tiene aparejado consecuencias no menores en relación a la dificultad de su estudio que incluyen el retraso en su diagnóstico, resultados con bajo impacto a nivel poblacional lo que suele implicar limitaciones en la inversión monetaria destinable a su estudio, limitaciones para realizar estudios con cohortes numerosas, etc. ^{48,49}.

Entre el 90 y 95% de los casos ocurren de forma esporádica, mientras que los restantes predomina un mecanismo genético de herencia mendeliana y son catalogados como ELA familiar ^{2,5,50}.

En esta enfermedad se afecta la vía piramidal ⁵¹ que en el cuerpo humano, es la responsable de la realización de movimientos voluntarios y es modulada de forma involuntaria por la vía extrapiramidal ^{52,53}. Está compuesta por una primera neurona o motoneurona superior localizada en la corteza cerebral frontal y una segunda motoneurona o motoneurona inferior localizada en las formaciones nucleares del bulbo raquídeo y el asta anterior de la médula espinal ⁵¹. La ELA es la presentación más frecuente de afección de las motoneuronas y por definición implica el compromiso de ambas neuronas motoras, con intensidad (mayor disfunción con el correr del tiempo) y extensión (involucrando nuevos segmentos corporales) progresivas ^{1,54,55}. Las formas de enfermedad en las que se compromete únicamente la motoneurona superior y la motoneurona inferior se denominan esclerosis lateral primaria y atrofia muscular progresiva, respectivamente ^{56,57}.

La principal sintomatología de la ELA es la debilidad ^{2,5,58} y se la suele clasificar según la forma de inicio sintomática en espinal o bulbar ⁵⁹, esta última se asocia a un curso de enfermedad más tórpido, ya que las complicaciones respiratorias y deglutorias suelen ser más precoces. Sin embargo, el resultado de la combinación entre el sitio de inicio (bulbar, cervical, torácico o lumbar), el tipo de neurona motora con mayor

disfunción y la velocidad de progresión de la debilidad determinan un fenotipo altamente variable entre cada paciente por lo que se la reconoce como una enfermedad de presentación y evolución heterogéneas ⁶⁰.

Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo (SNA) humano es la red de centros neuronales en el sistema nervioso central, periférico y el tubo digestivo que participa en la regulación del medio interno y modula el funcionamiento de la mayoría de los órganos del cuerpo ^{61,62}. Se lo divide en sistema nervioso simpático, parasimpático y entérico ⁶¹⁻⁶³.

El sistema nervioso simpático y parasimpático comparten una organización análoga. Poseen una primera neurona de topografía central (dentro del espacio limitado por el cráneo y la columna vertebral) con una proyección mielinizada con acetilcolina como neurotransmisor y una segunda neurona periférica (por fuera de dicho espacio) con proyecciones amielínicas y neurotransmisor variable ⁶¹. El destino final de ambas vías es el músculo liso, el corazón o un órgano glandular. En ambos casos, se encuentran parcialmente modulados por señales provenientes de estructuras suprasegmentarias del sistema nervioso central como el sistema límbico y el hipotálamo ^{61,62}.

En el sistema nervioso simpático, la neurona periférica se localiza próxima al sistema nervioso central y el principal neurotransmisor que sintetiza es la noradrenalina. En cambio, la neurona periférica del sistema nervioso parasimpático se encuentra cerca o dentro de su órgano destino y sintetiza acetilcolina ^{61,62}.

La mayoría de los órganos poseen inervación tanto simpática como parasimpática, generalmente con acciones antagónicas (Tabla 1) ⁶². Sin embargo, en general esto implica una modulación de la respuesta más que una actividad contraria ⁶⁴. Así, el sistema nervioso autónomo ejerce un control “de doble rienda” sobre las funciones de los órganos inervados.

Tabla 1. Funciones del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático.

ÓRGANO	SNS	SNP
Ojo -Pupila -Músculo ciliar	Dilatación Relajación	Constricción Constricción
Glándulas (lagrimal, submaxilar, parotídea)	Secreción leve	Secreción profusa
Glándulas sudoríparas	Secreción	Secreción palmar
Corazón	Aumento de frecuencia Inotropismo positivo	Disminución de frecuencia Inotropismo negativo
Pulmones	Broncodilatación	Broncoconstricción
Vejiga	Relajación del detrusor Contracción del esfínter	Contracción del detrusor Relajación del esfínter
Pene	Eyacuación	Erección
Arteriolas	Contracción	Nada
Músculo	Glicogenólisis	Nada

SNS: sistema nervioso simpático, SNP: sistema nervioso parasimpático.

Adaptado de Shields y colaboradores ⁶².

El sistema nervioso entérico está compuesto por millones de neuronas localizadas en la propia pared del tracto gastrointestinal. Su accionar es relativamente independiente de la modulación simpática y parasimpática e involucran neurotransmisores atípicos para estos últimos (taquicinina, péptido vasoactivo intestinal, etc.) ⁶¹⁻⁶³.

En líneas generales, dada su vital importancia, el peso que posee el sistema nervioso autónomo en la salud y la alta prevalencia de sus enfermedades asociadas, el órgano en que se encuentra más estudiado es el corazón ^{28,61}.

Dentro del corazón existe asimismo un sistema intrincado de neuronas organizadas en plexos que funcionan con cierta independencia del sistema nervioso “extrínseco” (simpático y parasimpático), lo que se conoce como el sistema nervioso autónomo cardíaco intrínseco ⁶⁵.

El sistema nervioso cardíaco simpático incluye las neuronas localizadas en el asta intermedio lateral de la columna cervical (C1-C3 y C7-C8) y torácica alta (T1-T2) que proyectan conexiones al ganglio cervical superior, el ganglio estrellado y la cadena torácica. El sistema nervioso cardíaco parasimpático tiene su primera neurona en el núcleo ambiguo del bulbo raquídeo y sus ganglios periféricos se encuentran en el tejido adiposo que rodea al corazón ⁶⁵.

El estímulo simpático sobre el corazón induce un aumento de las propiedades cardíacas (cronotropismo, inotropismo, conductividad y lusotropismo) mientras que la

activación cardíaca parasimpática aumenta el período de refractariedad y disminuye la contractilidad muscular ⁶⁵ (Tabla 1).

La función autonómica a nivel cardiovascular más estudiada e ilustrativa se encuentra relacionada con el control de la presión arterial, el cual se logra mediante la modulación de la resistencia vascular periférica y la frecuencia cardíaca. Los frecuentes cambios de volumen de plasma circulante (por ejemplo, al adquirir la bipedestación, donde aproximadamente un 20% del total de sangre circulante distribuye hacia las extremidades inferiores) afectan organelas sensibles al estiramiento y presión localizadas en las arterias aorta y carótidas, denominadas barorreceptores. Al disminuir la presión sobre ellas, se activa una vía refleja (barorreflejo) que estimula el sistema nervioso simpático e inhibe el parasimpático y se traduce en pocos segundos en un aumento de la resistencia vascular (vasoconstricción) y de la frecuencia y contractilidad cardíacas, evitando así la caída de presión arterial que se hubiese producido como consecuencia de la redistribución sanguínea ^{61,66}. Las alteraciones del funcionamiento del barorreflejo propician el desarrollo de HO ⁶⁷.

Otros parámetros gobernados por el sistema nervioso autónomo cardíaco son la frecuencia cardíaca y su variabilidad. Se define frecuencia cardíaca a la cantidad de latidos por minuto, que generalmente oscila entre 60 y 100, y se considera se encuentra principalmente bajo el influjo del sistema nervioso parasimpático ^{64,68-70}. Se define como variabilidad de la frecuencia cardíaca a la fluctuación de los intervalos de tiempo entre cada latido cardíaco, cuya distribución normal es compleja y no lineal ⁶⁴. Esta se ve afectada por el sistema nervioso cardíaco intrínseco, extrínseco, barorreceptores vasculares, sistema nervioso endócrino y respiratorio. La variabilidad de la frecuencia cardíaca (o variabilidad del intervalo RR, VIRR) se encuentra ligada a la respuesta autonómica gatillada por la respiración, lo que se conoce como arritmia sinusal respiratoria. Como se estableció previamente, para el control de la frecuencia cardíaca predomina el tono parasimpático. Durante la inhalación, se produce una presión negativa torácica que aumenta el retorno venoso al corazón. Esto produce una distensión de la pared de la aurícula derecha, estimulando mecanorreceptores en dicho lugar. Esta se traduce en la inhibición del tono parasimpático cardíaco y consiguientemente un aumento de la frecuencia cardíaca. Como consecuencia, durante el momento en que la superficie alveolar es máxima, también lo es flujo sanguíneo hacia los pulmones, optimizando así el intercambio gaseoso ^{71,72}. La VIRR debe estudiarse contemplando parámetros ligados a su fluctuación en el tiempo y en la frecuencia, a través de registros electrocardiográficos breves o de 24 horas ⁶⁴.

Particularmente en la ELA existen reportes aislados y hallazgos contradictorios con relación al funcionamiento autonómico cardiovascular. Considerando su

componente simpático, se han objetivado niveles elevados de noradrenalina plasmática²⁸ y una tasa elevada de crisis hipertensiva y muerte súbita en estadios avanzados de la enfermedad^{25,73,74}. En referencia al sistema nervioso cardíaco parasimpático, existen reportes indicando tanto un funcionamiento preservado^{27,43,75} como alterado^{26,38,39,76}.

Finalmente, cabe considerar que existen múltiples medicaciones que pueden alterar en mayor o menor medida el funcionamiento del sistema nervioso autónomo^{77,78}. Particularmente en la ELA, es frecuente el uso de amitriptilina como tratamiento de la sialorrea y relajantes musculares como las benzodiacepinas o el baclofeno en caso de espasticidad.

Fisiopatogenia

Esclerosis lateral amiotrófica

Si bien la enfermedad fue descrita como una entidad particular hace más de 150 años ⁴⁵, la mayor parte del conocimiento sobre su fisiopatogenia fue obtenida de ensayos clínicos e investigaciones realizados durante los últimos 25 años, en gran parte impulsados por los avances en materia de conocimiento genético ^{2,5,50,79}. Aun así, la cascada de eventos que culmina en el desarrollo de esta enfermedad, así como el peso relativo que posee cada vía fisiopatogénica, permanecen desconocidos y la ELA se considera una enfermedad de herencia multigénica influenciada por factores ambientales no completamente definidos ^{5,50,79}.

Clásicamente en la ELA se ha descrito neurodegeneración en la columna intermedio lateral torácica y sacra ⁸⁰⁻⁸², pérdida de motoneuronas en la corteza cerebral, los núcleos de pares craneales y el asta anterior de la médula espinal y el frecuente depósito de agregados proteicos en forma de los denominados cuerpos de Bunina e inclusiones ubiquitina-positivas⁵¹. Técnicas avanzadas de neuropatología molecular permitieron caracterizar en el año 2006 la proteína que compone estas últimas como TDP-43 (del inglés TAR DNA-binding protein 43) ^{21,51,79}. Pocos años después se identificaron mutaciones del gen codificante para dicha proteína (TARDBP, del inglés TAR DNA Binding Protein) en pacientes con ELA hereditaria ⁵⁰. Se ha reportado que aproximadamente el 97% de los pacientes con ELA, tanto esporádica como genética, presentan agregados citoplasmáticos de TDP-43 ⁷⁹. Existe, por lo tanto, un pequeño porcentaje de pacientes, asociado principalmente a formas genéticas específicas (vinculadas a mutaciones en SOD1 y FUS) que no presenta dichos depósitos. Sin embargo, hasta el momento no se ha establecido con certeza un predominio diferencial de los mecanismos fisiopatogénicos involucrados entre las formas con y sin agregados proteicos de TDP-43, entre los que se destacan ^{50,79}:

-Desregulación de la homeostasis proteica ^{50,79}: tanto el déficit como el exceso de la ya mencionada proteína TDP-43 han sido asociados asociada en modelos animales con abortos embrionarios, muerte en adultos, déficit motor y neurodegeneración motora. La proteína TDP-43 en su estado fisiológico es de localización predominantemente nuclear (si bien se sabe presenta traslocación transitoria al citoplasma) donde interactúa con el ADN regulando la expresión de otros genes y además interactúa con ARN en su procesamiento, estabilidad y transporte.

-Estrés oxidativo ^{50,79}: se ha observado un exceso de biomarcadores de estrés oxidativo como disminución de sistemas celulares de amortiguación para radicales libres tanto en modelos animales como en muestras de pacientes. Suele considerarse que los

precipitados de proteínas intracelulares se encuentran relacionados al exceso de radicales libres. Este podría ser el mecanismo clave en los pacientes que presentan ELA familiar asociada a mutaciones del gen SOD1, que codifica para la enzima superóxido dismutasa, uno de los principales mecanismos de compensación del exceso de radicales libres celulares ^{83,84}.

-Excitotoxicidad ^{50,79}: Se ha objetivado una menor expresión de la principal proteína recaptadora de glutamato (el transportador astrocitario EAAT2) en modelos murinos y pacientes con ELA. El exceso de neurotransmisor en el espacio sináptico ocasiona una mayor frecuencia de despolarización neuronal. Entre otras cosas esto determina una sobrecarga de calcio mitocondrial y mayor estrés del retículo endoplasmático en la neurona postsináptica. Se ha demostrado que en las motoneuronas estos mecanismos serían aún más dañinos dado que poseen receptores AMPA con mayor permeabilidad al calcio que otros tipos neuronales y un sistema de amortiguación intracelular más deficiente (por déficit de expresión de proteínas que actúan como tales, como ser el caso de la parvalbúmina y la calbindina).

-Disfunción mitocondrial ^{50,79}: en diversos modelos animales y muestras biológicas humanas se han objetivado signos de compromiso de la función mitocondrial en forma de producción excesiva de radicales libres, alteración del transporte mitocondrial, cambios estructurales en las mitocondrias, entre otros. En diversas mutaciones (SOD1, C9Orf72) se producen agregados proteicos (proteína SOD1 mutante, proteínas de dipéptidos repetidos) que interactúan con las mitocondrias reduciendo la eficacia del mecanismo de transporte de electrones y, en consecuencia, el rendimiento energético.

-Neuroinflamación ^{50,79}: múltiples estudios en animales y datos en pacientes (histológicos y por neuroimágenes) son consistentes con activación de la microglía en la ELA. Esto se asocia con secreción de proteínas que ocasionan activación de los astrocitos, cuya homeostasis es fundamental para el correcto funcionamiento neuronal. Muchos de los genes descritos en las ELA familiares tienen expresión asimismo en microglía (C9Orf72, TBK1, PGRN), lo que podría justificar su disfunción.

-Daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) en motoneuronas ^{50,79}: dado que las motoneuronas no proliferan, la integridad de su ADN es fundamental para evitar desencadenar apoptosis. Varios mecanismos de reparación de ADN se encuentran cascada abajo de los genes C9orf72, TARDBP y FUS lo que permite inferir que probablemente su afección participe en la génesis del daño de las motoneuronas.

-Alteración del transporte axonal ^{50,79}: dada la longitud de las proyecciones axonales de las neuronas motoras, la funcionalidad y por ende viabilidad de toda la célula depende de un adecuado transporte de macromoléculas. Se ha demostrado que mutaciones en

TDP-43 alteran el transporte axonal de ARN mensajero en modelos animales de *Drosophila* ⁸⁵, así como en modelos celulares derivados de ratones transgénicos ⁸⁶ y neuronas diferenciadas a partir de células madres de pacientes con ELA ⁸⁷.

Actualmente, no se conoce si esta serie de probables mecanismos patogénicos se desencadena en poblaciones celulares con distinto grado de vulnerabilidad o si una vez establecidos en una población inicial se propagan a células adyacentes. En relación a esto último, diversos autores sugieren un mecanismo de afección con propagación que nominan “tipo priónica” (dado que a diferencia de las enfermedades priónicas, la ELA no se transmite entre individuos), basado en distintas observaciones convergentes ^{88–90}. Entre ellas, en un estudio anatomopatológico en autopsias de pacientes con ELA se observó la presencia de un gradiente de cambios patológicos en la motoneurona inferior, con mayor compromiso en el sitio sintomático inicial y decreciendo progresivamente a mayores distancias del mismo ⁹¹. Asimismo, modelos animales ^{92–97} y cultivos celulares ^{98,99} con agregados proteicos SOD1 y TDP43 objetivaron propagación intracelular y transneuronal de las proteínas patológicas. En concordancia con estos hallazgos, se ha observado en cultivos celulares, la interacción específica de proteína SOD1 mutante (pero no en su forma natural) con glicoposfoproteínas (cromograninas) de la membrana de vesículas secretoras en neuronas y células endocrinas, lo que sugiere posibles mecanismos vesiculares implicados en la diseminación del daño ¹⁰⁰.

Sistema nervioso autónomo

El compromiso generalizado del sistema nervioso autónomo puede ser consecuencia de patologías que afectan sus estructuras centrales o periféricas ^{101,102}. Un ejemplo paradigmático lo constituye la enfermedad degenerativa propia del sistema nervioso autónomo, denominada falla autonómica pura (FAP). Su principal manifestación es la HO, aunque también puede cursar, en mayor o menor medida, con compromiso genitourinario, intestinal y/o termorregulatorio. Llamativamente, aproximadamente la mitad de los pacientes presenta concomitantemente hipertensión arterial. Se trata de una enfermedad de baja frecuencia y de aparición esporádica ¹⁰³.

La FAP pertenece al grupo de enfermedades neurodegenerativas conocidas como alfa-sinucleinopatías, caracterizadas por la presencia de precipitados citoplasmáticos neuronales conformados por dicha proteína, denominados cuerpos de Lewy. Estos se observan también en la EP y la enfermedad por cuerpos de Lewy. En cambio, en la atrofia multisistémica (AMS), otra enfermedad perteneciente al grupo de las alfa-sinucleinopatías, los precipitados citoplasmáticos se observan en oligodendrocitos. A diferencia de las otras enfermedades mencionadas, en la FAP los principales hallazgos patológicos se encuentran a nivel periférico, afectando ganglios simpáticos y nervios autonómicos, si bien en estadios avanzados de la enfermedad pueden observarse estos signos de neurodegeneración en el sistema nervioso central ^{103,104}. Hasta la actualidad, se desconoce el mecanismo por el cual se desencadena la neurodegeneración ^{105,106}.

Otra patología neurodegenerativa que también cursa frecuentemente con disfunción autonómica difusa es la ya mencionada AMS ^{107,108}. Si bien la sintomatología autonómica predominante suele ser similar, en la AMS suelen comprometerse además estructuras nerviosas por fuera del sistema nervioso autónomo, como las vías cerebelosas o extrapiramidales. En esta entidad, los depósitos de alfa-sinucleína se producen en el sistema nervioso central (incluyendo el núcleo dorsal del nervio vago, la columna intermediolateral medular torácica y sacra, el hipotálamo, el locus coeruleus, los núcleos autonómicos del tronco encefálico y los ganglios simpáticos) y como se ha señalado previamente, en un tipo celular distinto, los oligodendrocitos. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque una minoría corresponde a formas familiares ¹⁰⁷.

Aunque la fisiopatogenia exacta de la AMS también es incierta, se dispone de mayor información sobre los posibles mecanismos involucrados. Se considera que la disfunción oligodendrocítica (evidenciable por la presencia de depósitos citoplasmáticos de alfa-sinucleína fosforilada) favorecería la activación microglial, con liberación secundaria de citocinas y radicales libres de oxígeno, promoviendo un estado

inflamatorio. Los oligodendrocitos afectados a su vez liberan alfa-sinucleína al espacio extracelular, donde parte de esta proteína sería captada por neuronas incapaces de degradarla eficazmente. La disfunción glial, la neuroinflamación y los agregados proteicos culminarían en la muerte neuronal ¹⁰⁷.

Dada su complejidad y extensión, los estudios dirigidos a evaluar el compromiso del sistema nervioso autónomo se encuentran habitualmente orientados a un órgano específico ^{61,102}. En esta línea, resulta relevante jerarquizar que la principal sintomatología de los trastornos degenerativos autonómicos (tanto centrales como periféricos) es la cardiovascular, siendo este el dominio autonómico del que se dispone actualmente mayor información ^{103,104,106–108}. Sus principales manifestaciones clínicas son el síncope, la hipotensión ortostática (HO), la taquicardia postural ortostática, la pérdida de la VIRR y la intolerancia al ejercicio ¹⁰⁹. Su fisiopatogenia es compleja y aun y aún no se encuentra completamente dilucidada, pudiendo ser consecuencia tanto de afección central como periférica del SNA ⁶⁶.

Se considera que uno de los principales mecanismos involucrados en la homeostasis autonómica cardiovascular involucra la vía del óxido nítrico (ON). El ON actúa cascada arriba del segundo mensajero del guanosín monofosfato cíclico (cGMP, de sus siglas en inglés cyclic guanosine monophosphate). Diversos estudios han demostrado su participación fisiológica tanto en el sistema nervioso autónomo cardiovascular simpático como parasimpático. A nivel periférico favorece la vasodilatación y a nivel central (hipotálamo y medula espinal ventrolateral rostral) en la inhibición tónica del tono simpático y del barorreflejo. Se ha demostrado que la producción excesiva de radicales libres de oxígeno o la disminución de su depuración, fenómeno conocido como estrés oxidativo, altera el equilibrio fisiológico favoreciendo el tono simpático cardiovascular a nivel del sistema nervioso central y por ejemplo, la génesis de hipertensión arterial ^{35,110,111}.

Ib. Formulación del problema

La ELA es una enfermedad neurológica degenerativa poco frecuente de etiología incierta. Cursa con agregados proteicos que se depositan en todo el sistema nervioso central y que a su vez son indicadores de saturación de la capacidad celular de compensar la presencia de radicales libres de oxígeno. El estrés oxidativo es uno de los mecanismos propuestos para explicar su fisiopatogenia y existe una variante familiar de ELA (SOD1) cuya mutación afecta a uno de los principales mecanismos celulares involucrados en la homeostasis redox.

El estrés oxidativo, a su vez, es uno de los principales mecanismos involucrados en la disautonomía cardiovascular y se encuentra descrito en otras enfermedades neurodegenerativas. En la EP, incluso, es uno de los principales factores que afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes. Al momento existen escasos y aislados reportes de estudio de disautonomía cardiovascular en pacientes con ELA.

Se hipotetiza que la disautonomía cardiovascular podría ser parte del espectro degenerativo de la ELA, que aumenta o se desarrolla en el curso evolutivo de la misma y que puede afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes.

Ic. Objetivos

Objetivo general:

Estudiar el compromiso del sistema nervioso autonómico cardíaco en la ELA, su evolución e impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos específicos:

1. Analizar la presencia de trastornos autonómicos cardiovasculares y no cardiovasculares en pacientes con ELA en seguimiento en la clínica de ELA del Hospital de Agudos José María Ramos Mejía y estudiar su impacto sobre la calidad de vida.
2. Identificar la evolución de los trastornos autonómicos cardiovasculares en una base de datos internacional de pacientes con ELA y realizar un paralelismo con la evolución de la afectación motora.
3. Caracterizar la presencia y factores de riesgo para trastornos autonómicos cardiovasculares en los pacientes con ELA mediante la realización de una revisión sistemática y posterior meta-análisis de publicaciones internacionales en dicha temática.

II-MÉTODOS

IIa. EVALUACIÓN DE LA DISAUTONOMÍA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES

Veinte pacientes consecutivos con diagnóstico de ELA probable o definida según los criterios del Escorial ¹ fueron invitados a participar al asistir a su control habitual en la Clínica de ELA del departamento de Neurología del Hospital de Agudos José María Ramos Mejía. Asimismo, fueron incluidos veinte controles sanos pareados por sexo y edad para la comparación autonómica cardiovascular. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado (Documento A1, pág. 63) previamente aprobado, junto con el proyecto, por el comité de Ética en investigación del hospital (Documento A2, pág. 66).

Dado que la ELA es una enfermedad poco frecuente ⁴⁶ se estimó que una muestra de 20 pacientes era plausible de obtener en un período de 6 meses y que asimismo permitiría una segunda evaluación de seguimiento. Dicho tamaño muestral asimismo permite estimar una proporción de frecuencia de disautonomía con un intervalo de confianza del 95%, un margen de error cercano al 20% dentro de una proporción esperada supuesta con máxima varianza (50%) ¹¹².

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 consideró a los medicamentos anti-hipertensivos, anti-depresivos, alfa-bloqueantes, benzodiazepinas, vasodilatadores periféricos, neurolépticos, anti-psicóticos, opioides y anti-muscarínicos como fármacos asociados al desarrollo de HO. Los medicamentos anti-muscarínicos también se consideraron asociados a disfunción cardíaca parasimpática ⁷⁸.

Se realizó un examen neurológico completo con medición de fuerza según el Medical Research Council sum score (Escala B1, pág. 69) ^{113,114} y dinamometría manual (North Coast Hydraulic Hand Dynamometer NC70142 Exacta™) cuando fue posible de realizar según la debilidad del paciente. Se administraron tres escalas a fin de evaluar funcionalidad motora, calidad de vida y disautonomía: ALS-FRS (de sus siglas en inglés: ALS functionality rating scale; Escala B2, pág. 70) ¹¹⁵⁻¹¹⁷, SF-36 (de sus siglas en inglés: 36-Item Short Form Survey; Escala B3, pág. 73) ^{118,119} y la versión validada en español de la escala ASP (de sus siglas en inglés: Autonomic Symptoms Profile; Escala B4, pág. 77) ¹²⁰⁻¹²², respectivamente.

Se midió la frecuencia cardíaca usando un electrocardiógrafo Fukuda Cardimax FX7102™ (filtro muscular 35 Hz, filtro de alta frecuencia 150 Hz, barrido 25

mm/segundo). Los registros tanto de pacientes como controles fueron obtenidos en una habitación silenciosa y cálida, en sedestación y luego de un reposo de 5 minutos. Todas las mediciones fueron realizadas por la mañana (entre las 9 y 12 am). El primer registro se realizó en respiración espontánea. 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 descendiendo durante la espiración). El tercer y último registro fue realizado luego de una maniobra de Valsalva (explicada y luego practicada brevemente). Se supervisó con especial atención la realización de la respiración profunda (capacidad de inspirar y espirar cuando se lo indicaba) y la maniobra de Valsalva (ingurgitación yugular, enrojecimiento facial, aumento de la tensión abdominal e ingurgitación yugular). Los pacientes que no pudieron seguir adecuadamente los comandos fueron registrados y posteriormente excluidos del análisis.

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 complejo 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 en relación a la media de duración de los intervalos RR^{38,123}. Valores patológicos ajustados por edad fueron considerados de aquellos publicados por Stålberg y colaboradores^{38,124}, lo que permitió la interpretación y representación gráfica de los resultados en función de la edad. La variabilidad de la frecuencia cardíaca post maniobra de Valsalva se midió como la razón entre el intervalo RR más largo los obtenidos los primeros 20 segundos posteriores y el intervalo RR más corto durante la respiración profunda. Un resultado menor a 1,2 se consideró anormal³⁸. Los resultados obtenidos de los individuos sanos fueron utilizados asimismo como controles. Tanto valores alterados de VIRR durante la respiración profunda como post maniobra de Valsalva se asumieron diagnósticos de disfunción cardíaca parasimpática.

Finalmente, se realizó la medición de la presión arterial en reposo luego de un descanso de 5 minutos y dentro de los tres minutos de bipedestación (ayudado por un cuidador cuando fue necesario). Se definió HO como una caída de 20 mm Hg (30 mm Hg si el paciente era hipertenso) de la presión arterial sistólica o 10 mm Hg de la diastólica dentro de los tres minutos de pararse¹²⁵.

La normalidad de los datos se evaluó mediante pruebas gráficas y el test de Shapiro-Wilk. Se usó la prueba T de Student o la prueba de chi-cuadrado 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 dos o más celdas presentaban menos de 5 casos al evaluar la asociación de variables categóricas se utilizó la prueba de Fisher. Para la comparación de muestras pareadas se utilizaron métodos no

paramétricos (McNemar y Wilcoxon). Se consideró estadísticamente significativo un alfa de 0,05 (IBM SPSS v.23 software, NY, USA).

I Ib .EVALUACIÓN DE LA HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA EN UNA BASE DE DATOS INTERNACIONAL

Con el objetivo de analizar la base PRO-ACT (del inglés Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials database) ¹²⁶ en busca de signos directos o indirectos de disautonomía en pacientes con ELA, se realizó una depuración de la misma. PRO-ACT es la base de datos de pacientes con ELA hasta el momento más grande a nivel mundial. Incluye el registro de más de 8.500 pacientes a partir de los datos de ensayos clínicos fase II y III realizados entre 1990 y 2010 en pacientes con ELA, donados por Northeast ALS Consortium, Novartis, Regeneron Pharmaceuticals Inc, Sanofi y Teva Pharmaceutical Industries Ltd. Esta base de acceso gratuito para la comunidad científica fue desarrollada por la organización sin fines de lucro Prize4Life junto con el Northeast ALS Consortium y el Instituto de Investigación Neurológica Clínica del Hospital de Massachusetts. La información disponible en distintos archivos (dado el volumen de datos) fue compaginada en uno único. Se remplazaron los nombres comerciales de todas las medicaciones por el principio activo. Considerando tanto los datos disponibles como la información faltante, se priorizó el análisis de las mediciones realizadas en contexto de HO. Se definieron como variables predictoras el género, edad, comorbilidades, medicaciones, estadio de enfermedad por escala ALS-FRS (Escala B2, pág. 70) ¹¹⁵⁻¹¹⁷ y CVF. Se definió como variable respuesta la HO, con principal interés en aquella de características neurogénicas (es decir, secundaria a una disfunción propia del sistema nervioso autónomo) en contraposición a la de características no neurogénicas (atribuible a hipovolemia o reducción -intrínseca o farmacológica- de la contractilidad cardíaca o vasoconstricción periférica) ⁶⁶.

Se seleccionaron los datos de pacientes con al menos dos mediciones distintas de variación de frecuencia cardíaca y presión arterial obtenidas en contexto de estrés ortostático. Se definió HO como la caída de la presión arterial sistólica y/o diastólica > 20/10 mm dentro de los primeros tres minutos de bipedestación ¹²⁵. Se consideraron drogas asociadas a HO los antihipertensivos (incluidos los diuréticos), antidepresivos, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos, vasodilatadores, agonistas alfa-2, antipsicóticos y benzodiacepinas ⁷⁸. Las drogas consideradas como tratamiento de HO fueron fludrocortisona, midodrine, droxidopa e inhibidores de la recaptación de norepinefrina ⁷⁷. La HO neurogénica (HO-n) se definió como la presencia de HO asociada a una respuesta cronotrópica inadecuada frente al ortostatismo, caracterizada por un incremento de la frecuencia cardíaca menor a 15 latidos por minuto ^{66,125}, en ausencia de tratamiento con medicación para EP o diabetes (ambas potencialmente asociadas a HO-n) o con fármacos capaces de alterar la respuesta cardíaca compensatoria (beta

bloqueantes, alfa bloqueantes, bloqueantes cálcicos no hidridropiridínicos, agonistas centrales alfa2 o amiodarona ⁷⁸).

Dado que la base de datos PROACT posee registros únicamente de pacientes con ELA, se decidió comparar los resultados obtenidos con aquellos disponibles de la literatura internacional ^{127–129} y con los obtenidos de la base de datos PPMI (del inglés Parkinson's Progression Markers Initiative) ¹³⁰. La base PPMI es resultado de un estudio observacional multicéntrico en curso, con el objetivo de identificar biomarcadores en la EP. Poseen también datos de controles sanos del mismo rango etario que la base PROACT.

Los datos continuos se expresan como media $\pm$ desvío estándar. Los datos categóricos como frecuencia y porcentaje). Los test T y χ^2 fueron utilizados para comparaciones entre grupos. La falta de homocedasticidad fue compensada corrigiendo los grados de libertad en el test T. El test de Fisher fue utilizado para evaluar asociaciones entre variables categóricas cuando no se cumpliesen los requisitos para utilizar el test de χ^2 . El test de McNemar se usó para la comparación de muestras pareadas. El nivel de significación se definió en 0,05 (IBM SPSS v.23 software, NY, USA).

IIc.REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE DISAUTONOMÍA CARDIOVASCULAR

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática sobre HO y pérdida de VIRRR en ELA.

Se siguieron las guías de reporte para revisión sistemática y meta-análisis PRISMA (del inglés Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Análisis) ¹³¹. El estudio se registró en Open Science Framework (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/7RDXB>), una base internacional de registro de revisiones sistemáticas.

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE, LILACS, Bireme, Scopus y SciELO, considerando todos los artículos publicados hasta mayo de 2024 en inglés, portugués, español o francés. Se utilizaron palabras clave o términos MESH (listado de vocabulario controlado utilizado en búsquedas en MEDLINE, del inglés Medical Subject Headings) en inglés. Los mismos fueron: ALS, amyotrophic lateral sclerosis, orthostatic hypotension, pathological RR Interval variability, heart rate variability y heart rate fluctuation. El detalle de la estrategia de búsqueda se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 2. Detalle de estrategia de búsqueda de disautonomía cardiovascular en ELA.

Pubmed	#1: Amyotrophic Lateral Sclerosis [Mesh] #2: amyotrophic lateral sclerosis #3: ALS #4: Hypotension, Orthostatic [Mesh] #5: orthostatic hypotension #6: pathological RR interval variability #7: heart rate variability #8: heart rate fluctuation #1 AND (#4 OR #5 OR #6 OR#7 OR#8) #1 AND (#4) #1 AND (#5) #1 AND (#6) #1 AND (#7) #1 AND (#8) #2 AND (#4 OR #5 OR #6 OR#7 OR#8) #2 AND (#4) #2 AND (#5) #2 AND (#6) #2 AND (#7) #2 AND (#8) #3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR#7 OR#8) #3 AND (#4) #3 AND (#5) #3 AND (#6) #3 AND (#7) #3 AND (#8)
Embase, Lilacs, Bireme, Scopus, Scielo	#1: Amyotrophic Lateral Sclerosis #2: ALS #3: orthostatic hypotension #4: pathological RR interval variability #5: heart rate variability #6: heart rate fluctuation (#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6) #1 AND #3 #1 AND #4 #1 AND #5 #1 AND #6 #2 AND #3 #2 AND #4 #2 AND #5 #2 AND #6

Se consideraron estudios observacionales (cortes transversales, casos y controles, cohortes y series de casos). Los criterios de exclusión incluyeron: tamaños muestrales menores a 10, los reportes de casos y los artículos de revisión.

Los resúmenes derivados de esta búsqueda fueron distribuidos a dos revisores que seleccionaron de manera independiente aquellos aplicables a la revisión sistemática. Los duplicados fueron removidos. En caso de discordancia, participó un tercer revisor seleccionando o descartando el resumen discutido. Los textos completos de los artículos resultantes fueron leídos por los mismos revisores, nuevamente en

forma independiente, seleccionando los apropiados. Las discrepancias fueron resueltas por el mismo tercer revisor. Se utilizó una hoja de cálculo para resumir la información principal de cada estudio: tipo de estudio, criterio utilizado para el diagnóstico de ELA, forma de inicio de la enfermedad, tamaño muestral y de los controles, método de muestreo, características epidemiológicas de los pacientes, mediciones realizadas y resultados.

El riesgo de sesgo de los artículos fue evaluado utilizando la escala Joanna Briggs Institute (JBI) para estudios de prevalencia ¹³². Esta escala cuenta con nueve preguntas, cada cual recibió un puntaje de -1,0 o 1 cuando las respuestas fueron respectivamente Sí, No es claro y No. En caso de discrepancia, el tercer revisor definió el puntaje. De no corresponder la pregunta al estudio se consignó NC (no corresponde). La clasificación de cada estudio en relación a posible sesgo fue de alto riesgo (valores menores a 0), moderado riesgo (valores entre 1 y 4) o bajo riesgo (valores mayores o iguales a 5).

Se utilizó la definición de HO detallada en consensos internacionales ¹²⁵: caída en la presión arterial sistólica y/o diastólica de al menos 20 y 10 mm Hg respectivamente dentro de los primeros tres minutos de bipedestación o al adquirir la posición vertical en una tabla de basculación.

Dado que la VIRR se expresa a través de múltiples índices derivados, se relevaron los parámetros indicadores más utilizados a nivel internacional ⁶⁴, representativos tanto del dominio temporal como de frecuencia. Cada uno de estos índices refleja distintos aspectos de la modulación autonómica cardíaca y en conjunto, permiten una evaluación integral de la función del SNA.

En este contexto, se incluyeron los siguientes parámetros:

- Componente de bajas frecuencias (0,04-0,15 Hz) en el análisis espectral (LF del inglés Low Frequency), en unidades normalizadas, considerado un indicador de la modulación simpática y parasimpática combinada, con predominio simpático;
- Componente de frecuencias altas (0,15-0,5 Hz) en el análisis espectral (HF del inglés High Frequency), en unidades normalizadas; relacionado principalmente con la actividad parasimpática vagal;
- Razón LF/HF, utilizada como índice del balance simpático-vagal global;
- Raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos (RMSSD del inglés Root Mean Square Successive Differences), parámetro del dominio temporal que refleja predominantemente la modulación parasimpática;

- Porcentaje de pares consecutivos de intervalos RR que difiere por al menos 50 ms (pNN50 del inglés percentage of pairs of consecutive RR intervals that differ by 50 ms or more), también asociado a la actividad vagal;
- Frecuencia cardíaca en reposo, considerada un marcador indirecto del tono autonómico basal;
- Desvío estándar de intervalos RR (SDRR del inglés standard deviation of RR intervals), indicador de la variabilidad global;
- Índice de desvío estándar de intervalos NN en 24 horas (SDNN del inglés standard deviation of NN intervals), que refleja la variabilidad autonómica global a largo plazo.

En conjunto, estos parámetros permiten caracterizar la función autonómica cardiovascular tanto términos de regulación global (razón LF/HF, frecuencia cardíaca en reposo, SDRR e índice SDNN) como de componentes con mayor influencia simpática (LF) o parasimpática (HF, pNN50 y RMSSD), constituyendo medidas indirectas y complementarias de la VIRR.

Se realizó un estudio meta-analítico cuando se contó con valores provenientes de 4 o más estudios. El efecto global fue calculado utilizando el modelo de efectos fijo por el método de varianza inversa. La heterogeneidad se calculó utilizando la Q de Cochran y el I² ¹³³ Si la heterogeneidad fue alta (p-valor de Cochran < 0,05 o I² > 50%) se utilizó un modelo de efectos aleatorio. Todos los cálculos fueron realizados utilizando el software Meta-essentials V1.5 ¹³⁴.

La magnitud de efecto para variables continuas fue calculada con el método de Hedges, que evita la sobre-estimación cuando los tamaños muestrales son pequeños. Valores de Hedges positivos reflejan que el resultado fue mayor en los pacientes con ELA en comparación con los controles. Valores entre 0 y 0,2 indican una diferencia nula, 0,2 a 0,5 un efecto pequeño, 0,5 a 0,8 un efecto moderado y más de 0,8 un efecto mayor ¹³⁵. Cuando no se contó con resultados en controles, el mismo fue imputado de los controles de los estudios disponibles. Se informan resultados meta-analíticos con y sin valores controles imputados.

III-RESULTADOS

IIIa. EVALUACIÓN DE LA DISAUTONOMÍA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES

El 75% de los pacientes (n = 15) fueron hombres, con una media de edad de 52 años (desvío estándar -DE- = 13,79). Asimismo, el 75% de los pacientes tuvo un inicio espinal de su enfermedad y la mediana de tiempo entre el inicio sintomático y la evaluación realizada fue de 26 meses (rango intercuartil -RI- = 24). 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. Quince pacientes (75%) se encontraban tomando riluzol y 6 (40%) también edaravone. Cinco pacientes (25%) eran hipertensos y 3 diabéticos (15%), con un solo paciente padeciendo ambas condiciones. La mitad de los pacientes (n = 10) estaba siendo tratado con al menos una droga asociada a HO con uno de ellos utilizando amitriptilina y dos pacientes betabloqueantes. La media de calidad de vida medida por la escala SF-36 fue 42% (DE = 12%) y sólo un paciente puntuó positivamente 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 3.

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de la muestra de pacientes con ELA y controles del Hospital de Agudos José María Ramos Mejía.

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

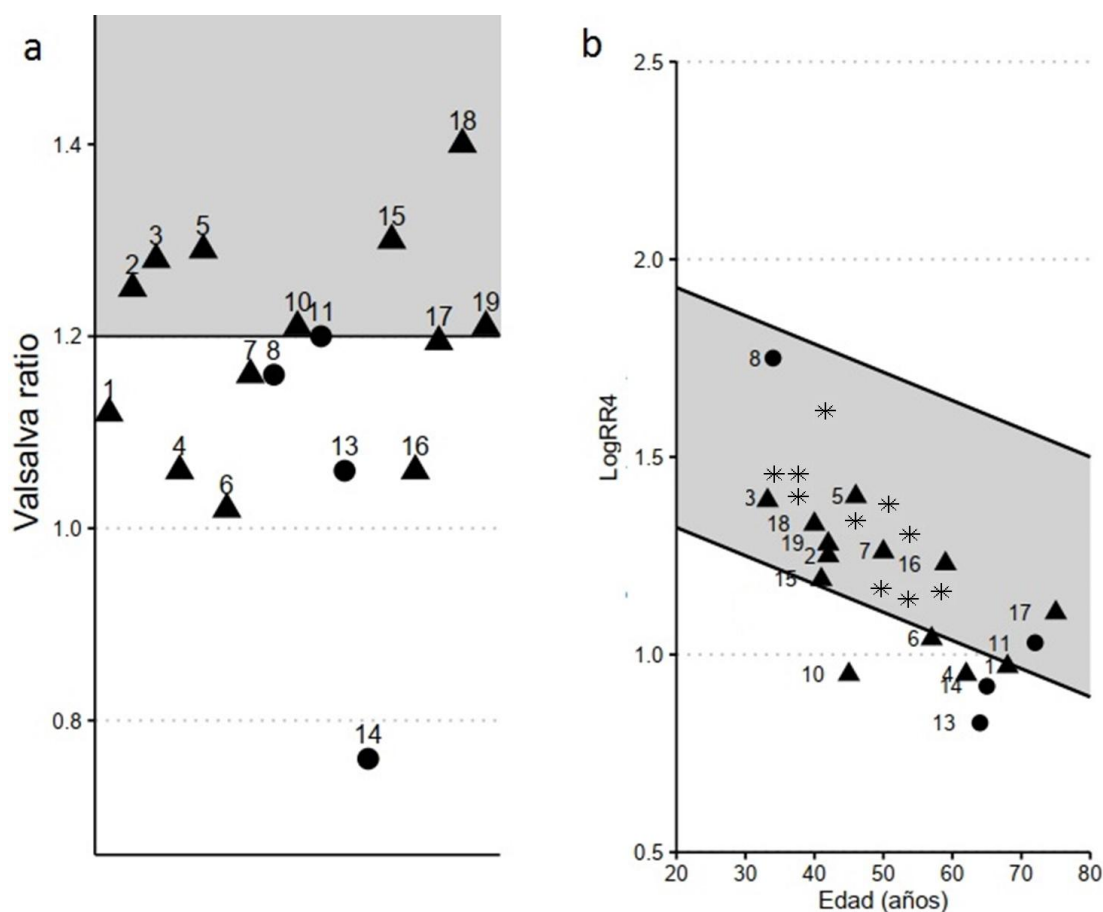
ELA: esclerosis lateral amiotrófica; DE: desvío estándar; MRC: escala de medición de fuerza (de sus siglas en inglés Medical research council); ALS-FRS: escala de funcionalidad en ELA (de sus siglas en inglés ALS functional rating scale).

En la primera visita, 10 pacientes (58,8%) presentaron valores patológicos de VIRR durante la maniobra de Valsalva y/o la respiración profunda (Figura 1a y 1b, respectivamente), según los criterios definidos en la sección métodos. Los resultados de tres pacientes fueron excluidos del análisis por realización inadecuada de las maniobras. Como puede observarse en la Tabla 4, los pacientes con pérdida de la VIRR fueron más añosos y tenían mejor puntuación en la escala SF-36 que aquellos con VIRR normal.

Un paciente (6%) de los 17 que pudieron ser evaluados, presentó HO. Todos los controles respondieron adecuadamente al estrés ortostático ($p = 0,181$).

Debido a progresión de la enfermedad o a la negativa de los pacientes sólo 5 de los 20 pacientes iniciales pudieron ser evaluados en una segunda oportunidad. La mediana de evaluación entre las dos consultas fue de 6 meses (RI = 3). La media de disminución de la escala ALS-FRS y el puntaje MRC fue de 4 y 2 puntos respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio del puntaje de la escala general de disautonomía ($p = 0,498$), la escala de calidad de vida ($p = 0,893$), durante ese período (Tabla 5).

Figura 1. Variabilidad del intervalo RR luego de la maniobra de Valsalva (a) y la respiración profunda (b) en la muestra de pacientes con ELA y controles del Hospital de Agudos José María Ramos Mejía.



▲: hombres. ●: mujeres. *: controles. Número: identificación del paciente.

a) Valsalva ratio: relación entre el intervalo RR más largo 10 segundos luego de la maniobra de Valsalva y el intervalo RR más breve durante la respiración profunda. Valores normales son mayores o iguales a 1.2³⁸. Los pacientes 1, 4, 6, 7, 8, 13, 16 y 17 tuvieron valores patológicos. b) RR4 durante respiración profunda (6 ciclos por minuto): diferencia entre el intervalo RR más largo y el más breve en relación a la media de los intervalos, expresada en forma porcentual. Valores normales ¹²⁴ de la expresión logarítmica se encuentran sombreados en el gráfico. Los pacientes 4, 10, 13 y 14 (y ningún control) tuvieron valores patológicos.

Tabla 4. Análisis de la disfunción cardíaca parasimpática en la muestra de pacientes con ELA del Hospital de Agudos José María Ramos Mejía (n = 17*).

	Pérdida de VIRR (n = 10)	VIRR Normal (n = 7)	p-valor
Género masculino	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
Inicio de síntomas (meses)	29,25 (DE = 15,94)	21,67 (DE = 7,77)	0,789
Capaces de deambular	5 (50%)	4 (57.1%)	0,999
Puntaje MRC	39,5 (DE = 11,32)	50,33 (DE = 7,23)	0,179
Puntaje ALS-FRS	26,88 (DE = 6,8)	35 (DE = 2,6)	0,784
Bulbar	8 (DE = 2,8)	11,33 (DE = 1,15)	0,495
Capacidad vital forzada (%)	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
Hipertensos	3 (30%)	1 (14%)	0,603
Puntaje ASP	11,63 (DE = 9,36)	11,33 (DE = 9,4)	0,375
Puntuación ortostática	2 (DE = 3,53)	3,29 (DE = 4,19)	0,504
Puntuación de síncope	0 (DE = 0)	0 (DE = 0)	NA
Puntaje SF-36	46,45 (DE = 11,03)	38,33 (DE = 10,91)	0,033

ELA: esclerosis lateral amiotrófica; VIRR: variabilidad del intervalo RR; DE: desvío estándar; MRC: escala de medición de fuerza (de sus siglas en inglés Medical research council); ALS-FRS: escala de funcionalidad en ELA (de sus siglas en inglés ALS functional rating scale); ASP: escala de disautonomía (de sus siglas en inglés Autonomic Symptoms Profile); NA: no aplica; SF-36: escala de calidad de vida (de sus siglas en inglés: 36-Item Short Form Survey)

* Los resultados de tres pacientes de la muestra total (n = 20) fueron excluidos del análisis por realización inadecuada de las maniobras de respiración profunda y/o Valsalva.

Tabla 5. Análisis evolutivo de los parámetros clínicos y autonómicos entre la primera y la segunda evaluación de los pacientes con ELA.

	Primera evaluación (n = 5)	Segunda evaluación (n = 5)	p-valor
Puntaje ASP	9,2 (DE = 9,57)	7,8 (DE = 7,56)	0,498
Puntaje en escala SF-36	43,82 (DE = 15,21)	44,36 (DE = 17,27)	0,893
Hipotensión ortostática	1 (20%)	0 (0%)	0,999
VIRR patológica	4 (80%)	2 (50%) *	0,999

ELA: esclerosis lateral amiotrófica; VIRR: variabilidad del intervalo RR; DE: desvío estándar; ASP: escala de disautonomía (de sus siglas en inglés Autonomic Symptoms Profile); SF-36: escala de calidad de vida (de sus siglas en inglés: 36-Item Short Form Survey).

* un paciente durante la segunda evaluación no toleró la realización de respiración lenta ni la maniobra de Valsalva.

IIIb. EVALUACIÓN DE LA HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA EN UNA BASE DE DATOS INTERNACIONAL

Se obtuvieron 1.240 registros de pacientes con al menos dos mediciones distintas de variación de frecuencia cardíaca y presión arterial en contexto de estrés ortostático. De dicho total, 779 (62,8%) eran hombres y 1161 (95%) de raza blanca, con una media de edad de 54,07 años (DE = 12,28). La mediana de tiempo entre las mediciones fue de 8,86 meses (RI = 3,79). No se contó con información asociada al inicio de los síntomas, forma de inicio de la enfermedad, puntuación en la escala ALS-FRS, comorbilidades y CVF en cada evaluación.

Del total de los pacientes del estudio, ninguno de ellos estaba siendo tratado para HO. Entre los medicados, 1.014 pacientes (81,8%) utilizaban al menos una medicación asociable a HO, 11 pacientes (0,09%) tomaban L-DOPA o fármacos utilizados para el tratamiento de diabetes y 166 (13,4%) recibían medicaciones con potencial para alterar la respuesta cardíaca ante el estrés ortostático.

En la medición basal (Tabla 6), 138 pacientes (11,1%) presentaron HO. La mayoría de ellos (n = 105, 76,1%) tuvieron HO-n. No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo (p = 0,392), edad (p = 0,261), raza (p = 0,584) o uso de medicaciones asociadas a HO (p = 0,128) entre los pacientes con y sin HO en la medición basal. Considerando únicamente aquellos pacientes con HO (n = 138), no hubo diferencias en relación al sexo (p = 0,805), edad (p = 0,086) o raza (p = 0,117) entre aquellos con HO-n y no neurogénica, mientras que más pacientes con HO no neurogénica utilizaban medicamentos asociados a HO (97% vs. 70,5%, p = 0,002).

En la segunda evaluación (Tabla 6), 163 pacientes (13,1%) presentaron HO, de los cuales 116 (71,2%) fueron de características neurogénicas. Los pacientes con y sin HO fueron estadísticamente similares en cuanto a sexo (p = 0,963), raza (p = 0,244) y uso de medicaciones asociadas con HO (p = 0,555) mientras que aquellos con HO fueron más añosos que los que no la presentaban (55,97 años DE = 11,59 vs. 53,78 años DE = 12,36, p = 0,034). Considerando únicamente aquellos pacientes con HO (n=163), no hubo diferencias en sexo (p = 0,833), edad (p = 0,518) o raza (p = 0,412) entre aquellos que presentaban o no HO-n. Sin embargo, nuevamente, más pacientes con HO no neurogénica se encontraban medicados con al menos un fármaco asociado con HO (100% vs. 76,7%, p < 0.001).

De la base PPMI se obtuvo la frecuencia de HO (5,6%) de 108 individuos sanos (56,5% de hombres, mediana de edad en años 57,73 DE = 11,62) ¹³⁶. La comparación

de resultados objetivó más casos de HO en los pacientes con ELA tanto en la medición basal ($p = 0,07$) como en la de seguimiento ($p = 0,02$).

Con relación a la evolución, la mayoría de los pacientes (77,5%) con HO basal (tanto HO-n como no neurogénica) no presentaron HO en la segunda evaluación (Tabla 6). Por lo tanto, sólo 22,5% ($n = 31$) presentaron HO sostenida. Ni la variación de frecuencia de HO (vs. sin HO) ni la de HO-n (vs. no neurogénica) entre las evaluaciones basal y de seguimiento alcanzó la significación estadística en la prueba de McNemar para muestras pareadas ($p = 0,121$ y $p = 0,999$, respectivamente).

Tabla 6. Resultados basales y de seguimiento de evaluación ortostática en los pacientes con ELA de la base de datos PROACT.

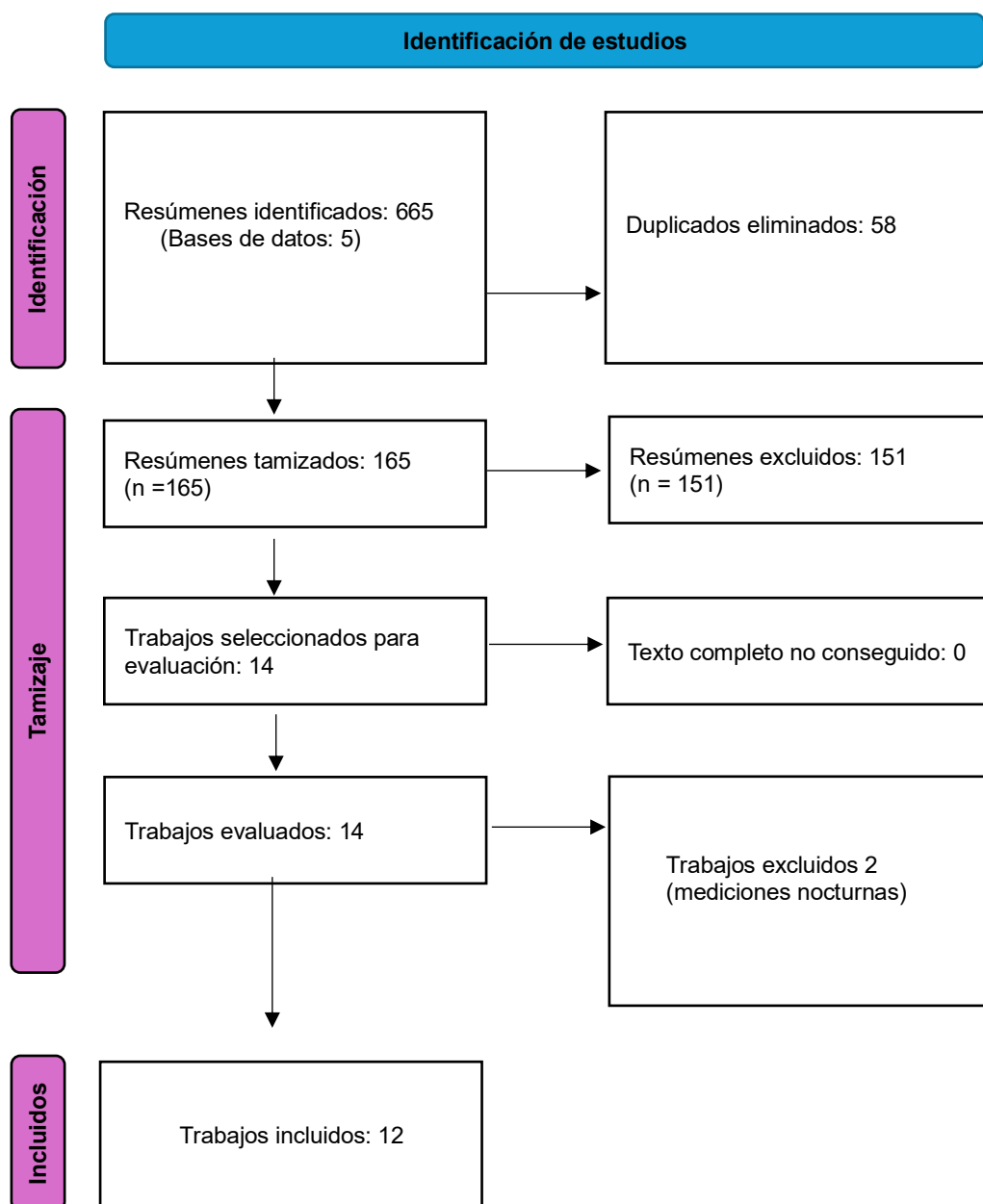
	Seguimiento			Total ($n = 1240$)
	sin HO ($n = 1077$)	HO neurogénica ($n = 116$)	HO no neurogénica ($n = 47$)	
Basal				
Sin HO	970 (90,1%)	96 (82,8%)	36 (76,6%)	1102 (88,9%)
HO neurogénica	86 (8%)	16 (13,8%)	3 (6,4%)	105 (8,79%)
HO no neurogénica	21 (1,9%)	4 (3,4%)	8 (17,0%)	33 (2,34%)

ELA: esclerosis lateral amiotrófica; PROACT: del inglés Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials database; HO: hipotensión ortostática.

IIIc. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE DISAUTONOMÍA CARDIOVASCULAR

A través de la búsqueda sistematizada se identificaron 665 resúmenes. Eliminando los duplicados, 12 publicaciones abordaron las variables de interés (Figura 2). Todos los estudios tuvieron moderado o alto riesgo de sesgo (Tabla 7).

Figura 2. Diagrama de flujo para el PRISMA para la revisión sistemática de la literatura.



PRISMA: del inglés Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis)

Tabla 7. Análisis de sesgo de los trabajos incluidos utilizando la escala Joanna Briggs Institute para estudios de prevalencia.

Primer autor (año de publicación)	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	Total	Riesgo de sesgo
Ozturk (2022) ¹³⁷	N	N	N	Y	Y	Y	Y	N	NC	1	Moderado
Pimentel (2019) ¹³⁸	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	NC	0	Alto
Weise (2022) ¹³⁹	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	NC	0	Alto
Silveira (2022) ¹⁴⁰	N	N	N	N	U	Y	Y	Y	NC	-1	Alto
Pavlovic (2010) ¹⁴¹	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	NC	0	Alto
Pisano (1995) ⁷⁶	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	NC	0	Alto
Iscan (2021) ¹⁴²	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	NC	0	Alto
Dalla Vecchia (2015) ¹⁴³	N	N	N	Y	Y	N	Y	Y	NC	0	Alto
Druschky (1999) ⁴²	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	NC	0	Alto
Merico (2011) ³⁸	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	NC	0	Alto
De Maria (2015) ¹⁴⁴	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	NC	0	Alto
Dubbioso (2023) ¹⁴⁵	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	NC	0	Alto

P: pregunta, NC: no corresponde.

A excepción de la HO; la mayoría de los estudios no utilizó un valor de corte o definición de variación patológica del intervalo RR por lo que no fue posible calcular una frecuencia agrupada para ninguno de los estimadores de VIRR. El resumen de los hallazgos de los estudios se encuentra en la Tabla 8.

Tabla 8. Principales características de los estudios incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis.

Primer autor (año)	País	Tamaño muestral de pacientes con ELA	Tamaño muestral de controles	Variables estudiadas	Riesgo de sesgo (escala JBI)
Pisano (1995) ¹⁴⁶	Italia	29	33	FC, LF/HF, pNN50	Alto
Druschky (1999) ⁴²	Alemania	40	16	FC	Alto
Pavlovic (2010) ¹⁴⁷	Serbia	55	30	LF/HF, RMSSD, pNN50, índice SDNN	Alto
Merico (2011) ³⁸	Italia	33	30	FC, LF, HF, LF/HF	Alto
De Maria (2015) ¹⁴⁴	Italia	52	16	LF, HF	Alto
Dalla Vecchia (2015) ¹⁴³	Italia	31	no	LF, HF, LF/HF	Alto
Pimentel (2019) ¹³⁸	Brasil	42	no	FC, LF, HF, LF/HF	Alto
Iscan (2021) ¹⁴²	Truquía	61	29	LF/HF ratio, RMSSD, pNN50, índice SDNN, HO	Alto
Ozturk (2022) ¹³⁷	Turquía	29	29	FC	Moderado
Weise (2022) ¹³⁹	Alemania	37	40	FC, LF/HF, RMSSD, SDRR	Alto
Silveira (2022) ¹⁴⁰	Brasil	21	20	FC, LF, HF, LF/HF, RMSSD, pNN50	Alto
Dubbioso (2023) ¹⁴⁵	Italia	102	41	FC, SDRR	Alto

ELA: esclerosis lateral amiotrófica, JBI: escala de puntuación de calidad de estudios de prevalencia (del inglés Joanna Briggs Institute), FC: frecuencia cardíaca, LF: bajas frecuencias en el análisis espectral (LF del inglés Low Frequency), HF: altas frecuencias en el análisis espectral (HF del inglés High Frequency), pNN50: porcentaje de pares consecutivos de intervalos RR que difiere por al menos 50 ms (del inglés percentage of pairs of consecutive RR intervals that differ by 50 ms or more), RMSSD: raíz cuadrada del valores medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos (del inglés Root Mean Square Successive Differences), SDNN: desvío estándar de intervalos NN en 24 horas (del inglés standar deviation of NN intervals), SDRR: desvío estándar de intervalos RR (del inglés standar deviation of RR intervals), HO: hipotensión ortostática.

Hipotensión ortostática: un único estudio evaluó la presencia de HO en pacientes con ELA ¹⁴². Iscan y colaboradores observaron una frecuencia de 22,2% de HO en pacientes con ELA. Si bien estudiaron asimismo 29 controles, sus resultados no fueron publicados.

Frecuencia cardíaca: Ocho estudios reportaron resultados de esta variable ^{38,42,76,137–140,145}, uno de los cuales ¹³⁸ no tuvo grupo control. En todos los trabajos, la media de frecuencia cardíaca en reposo en los pacientes con ELA fue mayor que en los individuos controles. Resultados agrupados tuvieron una g de Hedges de $0,91 \pm 0,21$ ($p < 0,001$, $I^2 = 75\%$). Imputando los controles faltantes con el resultado agrupado de los controles de los otros estudios que reportaron media y DE la g de Hedges fue $0,8 \pm 0,20$ ($p < 0,001$, $I^2 = 78\%$).

Componente espectral LF en unidades normalizadas: Cinco estudios reportaron resultados de esta variable ^{38,138,140,143,144}, dos de los cuales ^{138,143} no tenían grupo control. Resultados agrupados tuvieron una g de Hedges de $1,06 \pm 1,15$ ($p = 0,357$, $I^2 = 96\%$). Imputando los controles faltantes con el resultado de los controles agrupados de los otros estudios la g de Hedges fue $0,85 \pm 0,68$ ($p = 0,215$, $I^2 = 96\%$). Dado que el valor de la g de Hedges fue positivo, esto implica un resultado mayor (aunque no estadísticamente significativo) para los pacientes con ELA en relación al grupo control.

Componente espectral HF en unidades normalizadas: Cinco estudios reportaron resultados de esta variable ^{38,138,140,143,144}, dos de los cuales ^{138,143} no tuvieron grupo control. Resultados agrupados tuvieron una g de Hedges de $-1,09 \pm 1,12$ ($p = 0,331$, $I^2 = 95\%$). Imputando los controles faltantes con el resultado de los controles agrupados de los otros estudios la g de Hedges fue $-0,90 \pm 0,65$ ($p = 0,166$, $I^2 = 92\%$). Dado que el valor de la g de Hedges fue negativo, esto implica un resultado mayor (aunque no estadísticamente significativo) para el grupo control que para los pacientes con ELA.

Razón LF/HF: Seis estudios reportaron resultados de esta variable ^{38,76,139,140,142,143}, uno de los cuales ¹⁴³ no tuvo un grupo control. Resultados agrupados tuvieron una g de Hedges de $0,8 \pm 0,5$ ($p = 0,106$, $I^2 = 88\%$). Imputando los controles faltantes con el resultado de los controles agrupados de los otros estudios la g de Hedges fue $0,68 \pm 0,41$ ($p = 0,103$, $I^2 = 86\%$). Dado que el valor de la g de Hedges fue positivo, esto implica un resultado mayor (aunque no estadísticamente significativo) para los pacientes con ELA en relación al grupo control.

pNN50: Dos estudios con registros de 24 horas ^{141,142} y dos estudios de registros cortos ^{76,140} estudiaron esta variable, reportando valores más bajos en pacientes con ELA con significación estadística. En el primer caso, Iscan y colaboradores ¹⁴² observaron valores medios de 5,92 (DE = 9,92) en los pacientes con ELA y 6,48 (DE = 4,92) en los controles ($p = 0,023$) mientras que Pavlovic y colaboradores ¹⁴¹ medianas de 4 (mínimo y máximo 0-27) y 20 (1-43) respectivamente ($p < 0,01$). En los registros cortos, Pisano y colaboradores ⁷⁶ objetivaron medias de 0,9 (DE = 1,5) en pacientes con ELA y 4,41 (DE = 4,4) en controles ($p < 0,001$) y Silveira y colaboradores de 2,82 (DE = 1,17) y 3,81 (DE = 1,09) respectivamente ($p = 0,008$).

RMSSD: Dos estudios con registros de 24 horas ^{141,142} y dos estudios de registros cortos ^{139,140} estudiaron esta variable, observando valores menores en los pacientes con ELA, alcanzando la significación estadística en tres de ellos. En el caso de los estudios de 24 horas, Iscan y colaboradores ¹⁴² describen valores de 24,59 (DE = 16,87) en pacientes con ELA y 26,79 (DE = 7,89) en controles ($p = 0,022$) mientras que Pavlovic y colaboradores ¹⁴¹ de 23,5 (DE = 10,3) y 40,5 (DE = 13,1) respectivamente ($p < 0,001$). En los registros cortos, Silveira y colaboradores ¹⁴⁰ reportaron valores de 16,2 (DE = 2,2) en pacientes con ELA y 21,6 (DE = 2) en controles ($p < 0,001$) mientras que Weise y colaboradores ¹³⁹ de 28 (DE = 18) y 32 (DE = 19), respectivamente ($p = 0,236$).

SDRR: los resultados de esta variable fueron reportados en dos estudios ^{139,145}. Weise y colaboradores ¹³⁹ no encontraron diferencias ($p = 0,923$) en pacientes con ELA (43 DE = 23) y controles (43 DE = 22) mientras que Dubbioso y colaboradores ¹⁴⁵ objetivaron una mediana de 25,15 (RI = 15,84-39,81) en pacientes con ELA y 39,8 (RI 25,12-63,1) en controles, alcanzando la significación estadística ($p = 0,018$).

Índice SDNN: dos estudios reportaron resultados de esta variable ^{141,142}. Ambos observaron valores menores en los pacientes con ELA, alcanzando la significación estadística (45,13 DE = 24,02 vs. 53,97 DE = 10,88, $p < 0,001$ ¹⁴² y 42,8 DE = 14,1 vs. 71,5 DE = 27,4, $p < 0,001$ ¹⁴¹).

IV-DISCUSIÓN

Como se destacó previamente, la pérdida de la VIRR y la HO son formas frecuentes de manifestación de la disautonomía cardíaca.

En relación a la alteración de la VIRR, tanto los resultados del trabajo realizado en pacientes con ELA en el Hospital Ramos Mejía como los de la revisión sistemática y meta-análisis apuntan a una mayor frecuencia que la esperable en población sana de la misma edad y género.

La frecuencia obtenida de alteración de la VIRR de nuestro estudio en el Hospital Ramos Mejía alcanzó un 25%, considerando los resultados de la maniobra de Valsalva y/o la respiración profunda, ambos indicadores de disfunción cardíaca parasimpática ⁶⁸. En el meta-análisis realizado, si bien no fue posible estimar una frecuencia resumen, los resultados de los registros de 24 horas (dado que además de ser el patrón oro la mayoría de los casos se observó una mayor frecuencia cardíaca en reposo en los pacientes con ELA, que a su vez determina una menor VIRR ⁶⁴) objetivaron una menor VIRR en los pacientes con ELA demostrada por valores reducidos de RMSSD, índice SDNN y pNN50.

Aunque estudios previos ya han reportado la mencionada disfunción ^{38,68,74,76,141,148}, pocos han explorado posibles factores asociados, su vínculo con la disautonomía general, su impacto en la calidad de vida de los pacientes o su evolución a lo largo de la enfermedad.

Dentro del total de potenciales variables predictoras, en el estudio realizado en el Hospital Ramos Mejía encontramos una distribución diferencial de edad y puntaje en la escala de calidad de vida, en ambos casos mayor para los pacientes con ELA con pérdida de la VIRR en relación a pacientes sin dicho hallazgo. Cabe destacar que no encontramos diferencias vinculadas al género, variables clínicas o de progresión de enfermedad o sintomatología disautonómica general entre pacientes con ELA con y sin disautonomía cardíaca parasimpática.

Piccioni y colaboradores ¹⁴⁸ estudiaron 132 pacientes con enfermedad de motoneurona (ELA, atrofia muscular espinal y esclerosis lateral primaria) . Excluyeron pacientes diabéticos o tratados con opioides o anticolinérgicos. Realizaron pruebas autonómicas (prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor, VIRR en respiración profunda y post maniobra de Valsalva y tilt Test) y observaron una mayor presencia de disfunción en el grupo de pacientes con signos de motoneurona superior (n = 10).

Pisano y colaboradores ¹⁴⁶, en cambio, compararon 29 pacientes con ELA (diagnóstico clínico y electromiográfico) no hipertensos, diabéticos o tratados con

fármacos que pudieran alterar la función autonómica (sin especificar cuáles) con 39 controles sanos de edad similar. Se les realizó tilt test y registro electrocardiográfico en reposo, respiración profunda y durante el esfuerzo intelectual. Encontraron asimismo pérdida de la VIRR en los pacientes con ELA, sin asociación con la presencia de síntomas bulbares, duración de enfermedad o funcionalidad motora según la escala de Norris ¹⁴⁶.

Nuestros resultados complementan los previos y sugieren un efecto nulo también para género, subtipo de ELA (bulbar o espinal), funcionalidad motora (escala ALS-FRS) y respiratoria (resultado de CVF), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión y diabetes) y sintomatología disautonómica general (escala de Autonomic Symptoms Profile).

En relación a las asociaciones encontradas, es sabido que con el envejecimiento se produce una pérdida de la VIRR ^{64,149} lo cual podría explicar ese hallazgo. Como se mencionó previamente, observamos una mayor puntuación en la escala de calidad de vida en los pacientes con ELA y pérdida de la VIRR (Tabla 4). Este hecho es difícil de interpretar y dado que no ha sido estudiado previamente (de la revisión sistemática surge que ningún estudio caracterizó la presencia o no de sintomatología cardiovascular o su eventual impacto en la funcionalidad o calidad de vida de los pacientes) no contamos con resultados de otros estudios para poder realizar un análisis comparativo.

Como en publicaciones previas, la presencia de síntomas subjetivos de disautonomía general no fueron significativos ^{28,73,148}. Esto podría representar ausencia, sintomatología subclínica o mínima disfunción autonómica. Cualquiera fuese el caso, hablaría en contra de una degeneración autonómica difusa como suele observarse en otras enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Parkinson ¹⁵⁰. Por lo tanto, cabe considerar si el compromiso puede ser más limitado y por ejemplo estar circunscripto a las neuronas parasimpáticas preganglionares de los núcleos dorsales del tronco del encéfalo, cuyas proyecciones integran el nervio vago ¹⁵¹. En esta línea, Shimizu y colaboradores ¹⁵² no observaron diferencias morfológicas en las anatomías patológicas de dicho nervio entre pacientes con ELA e individuos controles mientras que Hartmann y colaboradores ¹⁵³ encontraron cantidades menores de ARN en el núcleo ambiguo de los individuos afectados. Esto puede ser explicado, como mencionan Shimizu y colaboradores, por el hecho de que los hallazgos clínicos son sutiles y el sistema nervioso autónomo complejo y por lo tanto las probabilidades de encontrar cambios morfológicos en autopsias, baja ²⁵.

Nuevos trabajos son necesarios para confirmar y esclarecer esta observación. Pero en principio permiten inferir que la disautonomía cardíaca descrita no tendría un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.

En relación con la evolución de los parámetros considerados, el estudio realizado en pacientes se encontró limitado por el bajo número de segundas evaluaciones que fue posible concretar (5 pacientes, 25% de la muestra inicial). Cuatro de estos pacientes presentaban pérdida de VIRR en la primera evaluación, manteniendo valores patológicos en la segunda. El quinto paciente no adicionó pérdida de la VIRR en la segunda evaluación. Ningún paciente desarrolló tuvo cambios significativos en la escala de sintomatología autonómica. Por lo tanto, pese a la progresión sintomática de la enfermedad (tanto esperable por el curso evolutivo habitual como constatada por la puntuación de las escalas ALS-FRS y MRC) la disfunción cardíaca parasimpática permaneció subclínica y estable en un período de 6 meses. Lamentablemente el bajo tamaño muestral limita mayores consideraciones sobre estos resultados. Dentro de las publicaciones internacionales revisadas en forma sistemática y meta-analizadas no existen datos de seguimiento longitudinal de pacientes.

También es importante tener presente que en contexto de aumento de la frecuencia cardíaca en reposo condiciona por se una menor VIRR ^{64,69}. De la revisión sistemática y meta-análisis realizado surge que la frecuencia cardíaca fue elevada en pacientes con ELA en comparación con individuos controles. Sólo dos estudios evaluaron el posible esfuerzo respiratorio como modificador de efecto de este hallazgo: Pimentel y colaboradores ¹³⁸ consideraron la CVF y Merico y colaboradores ³⁸ la presencia de síntomas bulbares. En el primer estudio incluyeron 42 pacientes con ELA (definida según los criterios del Escorial asociados a una evaluación neurológica y electromiográfica) considerando criterios de exclusión cardiopatías congénitas o malformaciones pulmonares, cardiopatía o el uso de medicaciones que pudieran alterar la respuesta autonómica (detallando insulina y antiarrítmicos como ejemplos pero sin enumerar la totalidad de fármacos). Los pacientes fueron divididos según su CVF en menor o mayor al 50% de la esperada. El sexo y la edad fue similar en ambos grupos. No se registró el índice de masa corporal o la presencia de sintomatología bulbar. La frecuencia cardíaca media fue mayor en los pacientes con ELA con menor CVF ($p=0,03$). El segundo estudio incluyó 33 pacientes con ELA (probable o definitiva según los criterios del Escorial) y 30 controles sanos. Se consideraron criterios de exclusión la postración, el uso de drogas que puedan alterar la respuesta cardíaca autonómica (dichas drogas no se especificaron), enfermedades cardíacas o pulmonares, gastrostomía o requerimiento de ventilación. Los pacientes fueron divididos de acuerdo

con la presencia (n = 19) o ausencia (n = 14) de sintomatología bulbar. No se encontraron diferencias de frecuencia cardíaca entre los subgrupos.

En este contexto entonces es difícil interpretar si el hallazgo de pérdida de VIRR, que per se debería confirmarse con estudios diseñados a tal fin, puede ser secundario a una disfunción cardíaca autonómica neurodegenerativa, al esfuerzo respiratorio, una mayor frecuencia cardíaca en reposo o la disfunción autonómica observable en enfermedades somáticas o mentales crónicas ⁶⁴.

No obstante, e independientemente de su patogenia, la pérdida de VIRR se encuentra asociada a un riesgo aumentado de eventos cardíacos como angina de pecho, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca ¹⁴⁹.

Respecto a la HO, los hallazgos son contradictorios. Como fue descrito previamente ^{25,141}, en nuestro estudio realizado en pacientes con ELA en el Hospital Ramos Mejía incluso ante la presencia de factores de riesgo como postración y medicación hipotensora, encontramos una frecuencia de HO del 6%, que se encuentra dentro de valores publicados de HO en individuos sanos de la misma edad ^{128,136}. Como ya fue exployado, sólo pudieron reevaluarse 5 de los 20 pacientes iniciales. Ninguno de ellos presentaba inicialmente o desarrolló en el seguimiento HO.

En cambio, el análisis de la base de datos PROACT y la revisión sistemática sugieren una mayor frecuencia de HO en los pacientes con ELA a la esperable en la población sana. La media de HO de las mediciones basal y de seguimiento en de la base PROACT fue de alrededor del 12%, mayor al 6-10% de la prevalencia reportada en adultos sanos ¹²⁷⁻¹²⁹ y mayor a la reportada en los controles sanos de similar sexo y edad de la base PPMI (5,6%; p-valores de 0,07 y 0,02 en las mediciones basales y de seguimiento, respectivamente). Asimismo, de la revisión sistemática de la literatura internacional surge un único resultado, con riesgo alto de sesgo, con una frecuencia de HO en pacientes con ELA aún más elevada (22%, 14/61 pacientes) ¹⁴².

Pese a que puede argumentarse que los pacientes con ELA son más propensos a la postración y al uso de medicaciones asociadas con HO como la amitriptilina, los relajantes musculares o los antidepresivos ¹⁵⁴, la mayoría de los pacientes de la base PROACT presentaron una respuesta compensatoria inapropiada (HO-n), indicadora de disfunción autonómica cardiovascular. Incluso, el uso de fármacos asociados a HO presentó la misma distribución entre aquellos pacientes de la base PROACT con y sin HO. Más aun, dentro de los pacientes de dicha base con HO no neurogénica (en relación a aquellos con HO-n) presentaron mayor frecuencia de uso de medicaciones relacionadas con HO. Esto desde luego ya ha sido descrito como factor de riesgo ^{66,77,78}. Sin embargo, como esta diferencia no fue significativa en comparación con los

pacientes que presentaban HO (neurogénica y no neurogénica) o no, consideramos se debe al azar muestral.

Aun si contemplamos el escenario de mayor frecuencia de HO (base PROACT y estudio de Iscan et al¹⁴²), el porcentaje de pacientes con HO en estas muestras (13 y 22%, respectivamente) fue más bajo que la descrita en otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con disautonomía como la EP (50%), la demencia por cuerpos de Lewy (50%), AMS (70%) o falla autonómica pura (100%)^{66,77,104}.

Si bien estudios previos (que no reportan frecuencias absolutas) y nuestros propios resultados en pacientes con ELA no han logrado detectar HO en esta enfermedad^{26,27,75,76,141}, existen reportes de una respuesta adrenérgica inapropiada^{27,148}. Cabe destacar que la mayoría de estos estudios fueron realizados en muestras de menos de 40 pacientes, lo que podría justificar su resultado negativo.

Un hallazgo que cabe resaltar del estudio realizado sobre la base PROACT es el hecho de que ni la frecuencia de HO ni la HO-n, ambas entendidas como expresión de una respuesta adrenérgica compensatoria inapropiada, aumentaron en un lapso de 8 meses según el análisis de muestras pareadas. En esta enfermedad, dicho período se asocia de forma prácticamente invariable con progresión sintomática (los ensayos clínicos para pacientes con ELA utilizan el deterioro de la escala ALS-FRS en un lapso de 6 meses para evaluar eficacia¹⁵⁵). Por lo tanto, interpretamos que la evolución de la ELA, y por ende su mecanismo patogénico principal, no se encuentra asociada con la progresión ni con el desarrollo de compromiso de la respuesta autonómica cardiovascular.

El 22,5% de los pacientes que presentaron HO en la medición basal continuaron con una respuesta patológica en la segunda medición. Un hallazgo y proporción similar (20%) fue observado en una muestra aún mayor (n = 5.722) de hombres de edad media en el *Malmö Preventive Project*¹⁵⁶. Este hecho fue interpretado como secundario a la variabilidad diaria y estacional de la presión arterial¹⁵⁷ y a la menor fiabilidad de las mediciones únicas luego de bipedestar (en comparación con aquellas realizadas con mesa basculante, más comúnmente conocida como tilt test)¹⁵⁶. Sin embargo, la definición de HO^{77,125} considera válida la medición manual y es utilizada en la mayoría de los estudios^{128,158,159}. Por ende, incluso teniendo en cuenta el riesgo de error de medición, nuestro análisis observa una mayor frecuencia de HO que la esperable por publicaciones y estudios con riesgo de error, estimado, similar. Más aun, es importante señalar como resalta Fedorowski¹⁵⁶, que el subgrupo de pacientes con HO sostenida tiene un riesgo todavía mayor de eventos cardiovasculares y por lo tanto su diagnóstico y seguimiento son de vital importancia.

Limitaciones

Nuestros estudios tienen limitaciones que deben considerarse.

En relación al estudio realizado en pacientes con ELA en el Hospital Ramos Mejía, el tamaño muestral pequeño y la posibilidad de sesgo de selección determinan la necesidad de una interpretación cautelosa de los resultados y dificulta su generalización. Consideramos que la posibilidad de sesgo de respondedor es mínima dado que todos los pacientes invitados consintieron participar. Asimismo, las mediciones electrocardiográficas fueron realizadas manualmente. Si bien esto puede predisponer a error, Nogués y colaboradores no encontraron diferencias significativas entre las mismas mediciones manuales y las automáticas ¹²⁴. Finalmente, 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 con CVF ($p = 0,519$), puntajes de ALS-FRS bulbares ($p = 0,663$) y respiratorios ($p = 0,271$) (Tabla 4) indican que los resultados no se encontraban condicionados por debilidad respiratoria o bulbar.

Considerando en análisis de la base PROACT, la base original es de 10.723 pacientes, por lo que podría haber un sesgo de selección al discriminar aquellos que tuvieron dos mediciones con ortostatismo y frecuencia cardíaca registradas ($n = 1.240$). Más aun, los pacientes analizados no contaban con datos de comorbilidades, que por ejemplo en el caso de diabetes y EP se sabe se asocian con HO-n. Sin embargo, menos del 1% de estos pacientes estaban siendo tratados con fármacos para estas patologías con lo que estimamos la presencia de este modificador de efecto fue probablemente muy baja. Como no se contó con información relacionada a la severidad de afección por la enfermedad (escala ALS-FRS o CVF) no es posible determinar la misma en los pacientes considerados. Empero, dado que los datos de los pacientes provienen de estudios fase II y III que generalmente incluyen pacientes con menos de dos años de evolución sintomática, estimamos que nuestros hallazgos no corresponden a pacientes con morbilidad motora severa. Por último, debido a datos faltantes no fue posible analizar los efectos de la forma de inicio de enfermedad, tiempo desde el inicio de los síntomas, compromiso funcional, comorbilidades y CVF.

En cuanto a la revisión sistemática y meta-análisis, cabe sopesar que la mayoría de las publicaciones tienen alto riesgo de sesgo. Ningún trabajo consideró el posible efecto del estado atlético previo o el índice de masa corporal sobre los resultados. La mayoría de los estudios no detallaron las medicaciones que consideraron excluyentes debido a su potencial capacidad de alteración de la respuesta cardíaca autonómica. Más

aun, los registros de 24 horas, que poseen la duración de preferencia para el estudio de la VIRR, fueron la minoría.

V-CONCLUSIONES

Los resultados de los estudios de campo, análisis de base de datos y meta-análisis sugieren que la frecuencia de disfunción cardíaca simpática (manifestada como HO) y parasimpática (representada por la pérdida de variabilidad del intervalo RR) en la ELA son mayores a lo esperable para la población general.

Las observaciones realizadas son consistentes con que dicha disfunción no se estaría asociada al mecanismo degenerativo principal de la enfermedad. Podría ser un indicador de afección autonómica cardíaca, como se ha reportado en pacientes con enfermedades crónicas, gatillada por mecanismos fisiopatogénicos secundarios; o podría representar a un subgrupo de pacientes con un mecanismo fisiopatogénico particular que no sea evidente debido al tamaño muestral. Son necesarios más estudios para dilucidar estas hipótesis.

El estudio realizado en pacientes, así como los incluidos en la revisión sistemática, apuntan a que la disautonomía cardíaca suele ser asintomática y no está relacionada con la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, en ambos casos, reportes previos han demostrado que se asocia con mayor morbi-mortalidad cardíaca.

Los resultados de esta tesis destacan la presencia de una comorbilidad no jerarquizada previamente en esta enfermedad y cuyo seguimiento y tratamiento podrían contribuir a disminuir el riesgo de complicaciones de salud en los pacientes con ELA.

VI-BIBLIOGRAFÍA

1. Brooks, B. R. El escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* **124**, 96–107 (1994).
2. Oliveira, A. S. B. & Pereira, R. D. B. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. For ever. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* **67**, 750–782 (2009).
3. Quarracino, C., Segamarchi, M. C. & Rodríguez, G. E. Predictors of amyotrophic lateral sclerosis mimic syndrome. *Acta Neurol Belg* **119**, 253–256 (2019).
4. Braak, H. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis—a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol* **9**, 708–714 (2013).
5. Gordon, P. H. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathophysiology, Diagnosis and Management. *CNS Drugs* **25**, 1–15 (2011).
6. Petrov, D., Mansfield, C., Moussy, A. & Hermine, O. ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure. Are We Any Closer to Registering a New Treatment? *Front. Aging Neurosci.* **9**, (2017).
7. Jaiswal, M. K. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev* **39**, 733–748 (2019).
8. Hinchcliffe, M. & Smith, A. Riluzole: real-world evidence supports significant extension of median survival times in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* **7**, 61–70 (2017).
9. Blair, H. A. Tofersen: First Approval. *Drugs* **83**, 1039–1043 (2023).
10. Wiesenfarth, M. *et al.* Effects of tofersen treatment in patients with SOD1-ALS in a “real-world” setting – a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. *eClinicalMedicine* **69**, (2024).
11. Han, Z. *et al.* Parkinson's disease and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study. *BMC Med Genet* **19**, 215 (2018).

12. Braak, H. *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* **24**, 197–211 (2003).
13. Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H. & Del Tredici, K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* **112**, 389–404 (2006).
14. Postuma, R. B. *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* **30**, 1591–1601 (2015).
15. Zhou, Z. D., Yi, L. X., Wang, D. Q., Lim, T. M. & Tan, E. K. Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Transl Neurodegener* **12**, 44 (2023).
16. Parkinson, J. An Essay on the Shaking Palsy. *JNP* **14**, 223–236 (2002).
17. Seppi, K. *et al.* Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* **34**, 180–198 (2019).
18. Meyer, M. A. & Hudock, S. A. Posterior cortical atrophy: A rare variant of Alzheimer's disease. *Neurol Int* **10**, (2018).
19. Quarracino, C., Otero-Losada, M., Capani, F. & Pérez-Lloret, S. State-of-the-art pharmacotherapy for autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **21**, 445–457 (2020).
20. Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., Chaudhuri, K. R., & NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* **26**, 399–406 (2011).
21. Brettschneider, J. *et al.* Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis: ALS Stages. *Ann Neurol.* **74**, 20–38 (2013).
22. Pugdahl, K. *et al.* Generalised sensory system abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis: a European multicentre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **78**, 746–749 (2006).

23. Nolano, M. *et al.* Non-motor involvement in amyotrophic lateral sclerosis: new insight from nerve and vessel analysis in skin biopsy. *Neuropathol Appl Neurobiol* **43**, 119–132 (2017).
24. Lomen-Hoerth, C. *et al.* Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* **60**, 1094–1097 (2003).
25. Shimizu, T. & Director, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, Tokyo, Japan. Sympathetic Hyperactivity and Sympathovagal Imbalance in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *European Neurological Review* **8**, 46 (2012).
26. Piccione, E. A., Sletten, D. M., Staff, N. P. & Low, P. A. Autonomic system and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* **51**, 676–679 (2015).
27. Linden, D., Diehl, R. R. & Berlit, P. Reduced baroreflex sensitivity and cardiorespiratory transfer in amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control* **109**, 387–390 (1998).
28. Baltadzhieva, R., Gurevich, T. & Korczyn, A. D. Autonomic impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Current Opinion in Neurology* **18**, 487–493 (2005).
29. Chandrasekharan, B. & Srinivasan, S. Diabetes and the enteric nervous system. *Neurogastroenterology Motil* **19**, 951–960 (2007).
30. Vincent, A. M., Callaghan, B. C., Smith, A. L. & Feldman, E. L. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* **7**, 573–583 (2011).
31. Daneshgari, F., Liu, G., Birder, L., Hanna-Mitchell, A. T. & Chacko, S. Diabetic Bladder Dysfunction: Current Translational Knowledge. *Journal of Urology* **182**, (2009).
32. Khosla, L., Gong, S., Weiss, J. P. & Birder, L. A. Oxidative Stress Biomarkers in Age-Related Lower Urinary Tract Disorders: A Systematic Review. *Int Neurourol J* **26**, 3–19 (2022).
33. Kishi, T. Regulation of the sympathetic nervous system by nitric oxide and oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla: 2012 Academic Conference Award from the Japanese Society of Hypertension. *Hypertens Res* **36**, 845–851 (2013).

34. Li, T., Chen, Y., Gua, C. & Wu, B. Elevated Oxidative Stress and Inflammation in Hypothalamic Paraventricular Nucleus Are Associated With Sympathetic Excitation and Hypertension in Rats Exposed to Chronic Intermittent Hypoxia. *Front Physiol* **9**, 840 (2018).
35. Xia, H. *et al.* ACE2-Mediated Reduction of Oxidative Stress in the Central Nervous System Is Associated with Improvement of Autonomic Function. *PLoS ONE* **6**, e22682 (2011).
36. Shimizu, T. *et al.* Circulatory collapse and sudden death in respirator-dependent amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* **124**, 45–55 (1994).
37. Shimizu, T., Kato, S., Hayashi, M., Hayashi, H. & Tanabe, H. Amyotrophic lateral sclerosis with hypertensive attacks: Blood pressure changes in response to drug administration. *Clinical Autonomic Research* **6**, 241–244 (1996).
38. Merico, A. & Cavinato, M. Autonomic dysfunction in the early stage of ALS with bulbar involvement. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* **12**, 363–367 (2011).
39. Asai, H. *et al.* Sympathetic disturbances increase risk of sudden cardiac arrest in sporadic ALS. *Journal of the Neurological Sciences* **254**, 78–83 (2007).
40. Giess, R. *et al.* Impaired salivary gland function reveals autonomic dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology* **249**, 1246–1249 (2002).
41. Toepfer, C Folwaczny, A Klauser, RL, M. Gastrointestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* **1**, 15–19 (2000).
42. Druschky, A. *et al.* Cardiac sympathetic denervation in early stages of amyotrophic lateral sclerosis demonstrated by 123I-MIBG-SPECT. *Acta Neurol Scand* **99**, 308–314 (1999).
43. Murata, Y., Harada, T., Ishizaki, F., Izumi, Y. & Nakamura, S. An abnormal relationship between blood pressure and pulse rate in amyotrophic ateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* **96**, 118–122 (2009).

44. Carvalho, M., Schwartz, M. S. & Swash, M. Involvement of the external anal sphincter in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* **18**, 848–853 (1995).
45. Kumar, D. R., Aslinia, F., Yale, S. H. & Mazza, J. J. Jean-Martin Charcot: The Father of Neurology. *Clinical Medicine & Research* **9**, 46–49 (2011).
46. Enfermedades poco frecuentes. *Argentina.gob.ar*
<https://www.argentina.gob.ar/justicia/derechofacil/leysimple/enfermedades-poco-frecuentes> (2019).
47. Pérez Akly, M. et al. Estudio epidemiológico multicéntrico sobre esclerosis lateral amiotrófica en la Ciudad de Buenos Aires. *Neurología Argentina* **9**, 225–230 (2017).
48. Kempf, L., Goldsmith, J. C. & Temple, R. Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders. *Am J Med Genet A* **176**, 773–783 (2018).
49. Stoller, J. K. The Challenge of Rare Diseases. *Chest* **153**, 1309–1314 (2018).
50. Mejjini, R. et al. ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? *Frontiers in Neuroscience* **13**, (2019).
51. Saberi, S., Stauffer, J. E., Schulte, D. J. & Ravits, J. Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants. *Neurologic Clinics* **33**, 855–876 (2015).
52. Stifani, N. Motor neurons and the generation of spinal motor neuron diversity. *Front. Cell. Neurosci.* **8**, (2014).
53. R, de O.-S. & F, T.-M. The unbearable lightness of the extrapyramidal system. *Journal of the history of the neurosciences* **21**, (2012).
54. Jm, S. et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **131**, (2020).
55. Md, C. & M, S. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* **10**, (2009).
56. Turner, M. R. et al. Primary lateral sclerosis: consensus diagnostic criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **91**, 373–377 (2020).

57. Liewluck, T. & Saperstein, D. S. Progressive Muscular Atrophy. *Neurol Clin* **33**, 761–773 (2015).
58. Quarracino, C., Rey, R. C. & Rodríguez, G. E. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA): seguimiento y tratamiento. *Neurol Arg* **6**, 91–95 (2014).
59. Chio, A. et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler* **10**, 310–323 (2009).
60. Ravits, J. M. & La Spada, A. R. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration. *Neurology* **73**, 805–811 (2009).
61. Gibbons, C. H. Basics of autonomic nervous system function. in *Handbook of Clinical Neurology* vol. 160 407–418 (Elsevier, 2019).
62. Shields, R. W. Functional Anatomy of the Autonomic Nervous System: *Journal of Clinical Neurophysiology* **10**, 2–13 (1993).
63. Furness, J. B. Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* **81**, 87–96 (2000).
64. Shaffer, F. & Ginsberg, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* **5**, 258 (2017).
65. Shen, M. J. The cardiac autonomic nervous system: an introduction. *Herzschr Elektrophys* **32**, 295–301 (2021).
66. Kalra, D. K., Raina, A. & Sohal, S. Neurogenic Orthostatic Hypotension: State of the Art and Therapeutic Strategies. *Clin Med Insights Cardiol* **14**, 1179546820953415 (2020).
67. Freeman, R. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* **21**, 69–72 (2011).
68. Chida, K., Sakamaki, S. & Takasu, T. Alteration in autonomic function and cardiovascular regulation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* **236**, 127–130 (1989).

69. Shaffer, F. & Venner, J. Heart Rate Variability Anatomy and Physiology. *Biofeedback* **41**, 13–25 (2013).
70. Farmer, D. G. S., Dutschmann, M., Paton, J. F. R., Pickering, A. E. & McAllen, R. M. Brainstem sources of cardiac vagal tone and respiratory sinus arrhythmia. *J Physiol* **594**, 7249–7265 (2016).
71. Yasuma, F. & Hayano, J.-I. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest* **125**, 683–690 (2004).
72. Hayano, J., Yasuma, F., Okada, A., Mukai, S. & Fujinami, T. Respiratory Sinus Arrhythmia. *Circulation* <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.4.842> (1996) doi:10.1161/01.CIR.94.4.842.
73. Araujo, A. P. de Q. C., Araujo, I. P. de Q. C. & Araujo, A. de Q. C. Autonomic nervous system dysfunction in motor neuron diseases. *Journal of Rare Diseases Research & Treatment* **3**, (2018).
74. Nogués, M. A. & Stålberg, E. V. Automatic analysis of heart rate variation: II. Findings in patients attending an EMG laboratory: R-R Variation in Patients. *Muscle Nerve* **12**, 1001–1008 (1989).
75. Sachs, C., Conradi, S. & Kaijser, L. Autonomic function in amyotrophic lateral sclerosis: a study of cardiovascular responses. *Acta Neurologica Scandinavica* **71**, 373–378 (2009).
76. Pisano, F. *et al.* Decreased heart rate variability in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* **18**, 1225–1231 (1995).
77. Palma, J.-A. & Kaufmann, H. Management of Orthostatic Hypotension: *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* **26**, 154–177 (2020).
78. Gibbons, C. H. *et al.* The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol* **264**, 1567–1582 (2017).

79. Mead, R. J., Shan, N., Reiser, H. J., Marshall, F. & Shaw, P. J. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. *Nat Rev Drug Discov* **22**, 185–212 (2023).
80. Kennedy, P. G. & Duchen, L. W. A quantitative study of intermediolateral column cells in motor neuron disease and the Shy-Drager syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **48**, 1103–1106 (1985).
81. Konno, H., Yamamoto, T., Iwasaki, Y. & Iizuka, H. Shy-Drager syndrome and amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* **73**, 193–204 (1986).
82. Takahashi, H., Oyanagi, K. & Ikuta, F. The intermediolateral nucleus in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* **86**, 190–192 (1993).
83. Motataianu, A., Serban, G., Barcutean, L. & Balasa, R. Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Synergy of Genetic and Environmental Factors. *Int J Mol Sci* **23**, 9339 (2022).
84. Xiong, L. *et al.* Inflammation-dependent oxidative stress metabolites as a hallmark of amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radical Biology and Medicine* **178**, 125–133 (2022).
85. Zhang, K., Coyne, A. N. & Lloyd, T. E. Drosophila models of amyotrophic lateral sclerosis with defects in RNA metabolism. *Brain Research* **1693**, 109–120 (2018).
86. Sleigh, J. N. *et al.* Mice Carrying ALS Mutant TDP-43, but Not Mutant FUS, Display In Vivo Defects in Axonal Transport of Signaling Endosomes. *Cell Reports* **30**, 3655–3662.e2 (2020).
87. Alami, N. H. *et al.* Axonal Transport of TDP-43 mRNA Granules Is Impaired by ALS-Causing Mutations. *Neuron* **81**, 536–543 (2014).
88. McAlary, L., Yerbury, J. J. & Cashman, N. R. The prion-like nature of amyotrophic lateral sclerosis. *Prog Mol Biol Transl Sci* **175**, 261–296 (2020).
89. Gosset, P., Camu, W., Raoul, C. & Mezghrani, A. Prionoids in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Communications* **4**, fcac145 (2022).

90. Lee, S. & Kim, H.-J. Prion-like Mechanism in Amyotrophic Lateral Sclerosis: are Protein Aggregates the Key? *Exp Neurobiol* **24**, 1–7 (2015).
91. Ravits, J., Laurie, P., Fan, Y. & Moore, D. H. Implications of ALS focality: rostral-caudal distribution of lower motor neuron loss postmortem. *Neurology* **68**, 1576–1582 (2007).
92. Sábado, J. *et al.* Accumulation of misfolded SOD1 in dorsal root ganglion degenerating proprioceptive sensory neurons of transgenic mice with amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res Int* **2014**, 852163 (2014).
93. Bidhendi, E. E. *et al.* Two superoxide dismutase prion strains transmit amyotrophic lateral sclerosis-like disease. *J Clin Invest* **126**, 2249–2253 (2016).
94. Ekhtiari Bidhendi, E. *et al.* Mutant superoxide dismutase aggregates from human spinal cord transmit amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* **136**, 939–953 (2018).
95. Mishra, P. S. *et al.* Transmission of ALS pathogenesis by the cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathol Commun* **8**, 65 (2020).
96. Ding, X. *et al.* Spreading of TDP-43 pathology via pyramidal tract induces ALS-like phenotypes in TDP-43 transgenic mice. *Acta Neuropathol Commun* **9**, 15 (2021).
97. Porta, S. *et al.* Patient-derived frontotemporal lobar degeneration brain extracts induce formation and spreading of TDP-43 pathology in vivo. *Nat Commun* **9**, 4220 (2018).
98. Nonaka, T. *et al.* Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates from diseased brains. *Cell Rep* **4**, 124–134 (2013).
99. Münch, C., O'Brien, J. & Bertolotti, A. Prion-like propagation of mutant superoxide dismutase-1 misfolding in neuronal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 3548–3553 (2011).
100. Urushitani, M. *et al.* Chromogranin-mediated secretion of mutant superoxide dismutase proteins linked to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* **9**, 108–118 (2006).

101. Freeman, R. Autonomic peripheral neuropathy. *The Lancet* **365**, 1259–1270 (2005).
102. Benarroch, E. E. The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clinic Proceedings* **68**, 988–1001 (1993).
103. Coon, E. A., Singer, W. & Low, P. A. Pure Autonomic Failure. *Mayo Clin Proc* **94**, 2087–2098 (2019).
104. Coon, E. A., Cutsforth-Gregory, J. K. & Benarroch, E. E. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies. *Movement Disorders* **33**, 349–358 (2018).
105. Kabir, M. A. & Chelimsky, T. C. Pure autonomic failure. *Handb Clin Neurol* **161**, 413–422 (2019).
106. Brown, T. P. Pure autonomic failure. *Pract Neurol* **17**, 341–348 (2017).
107. Fanciulli, A. *et al.* Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol* **149**, 137–192 (2019).
108. Thaisethawatkul, P. Pure Autonomic Failure. *Curr Neurol Neurosci Rep* **16**, 74 (2016).
109. Feigofsky, S. & Fedorowski, A. Defining Cardiac Dysautonomia – Different Types, Overlap Syndromes; Case-based Presentations. *J Atr Fibrillation* **13**, 2403 (2020).
110. Lubos, E., Handy, D. E. & Loscalzo, J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Front Biosci* **13**, 5323–5344 (2008).
111. Förstermann, U., Xia, N. & Li, H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circulation Research* **120**, 713–735 (2017).
112. Dong, Z., Li, M., Zhang, Y., Liu, H. & Cui, Y. Combined detection of vitamin D, CRP and TNF- α has high predictive value for osteoporosis in elderly men. *Am J Transl Res* **15**, 5536–5542 (2023).
113. 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* **24**, 562 (2020).

114. Schweickert, W. D. & Hall, J. ICU-Acquired Weakness. *Chest* **131**, 1541–1549 (2007).
115. Magnus, T. *et al.* Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: Predictors of survival. *Muscle Nerve* **25**, 709–714 (2002).
116. Leiva, A., González, F., Fernandez, R., Ostolaza, M. & Sívori, M. Escala revisada de valoración funcional de esclerosis lateral amiotrófica: adaptación transcultural. *Medicina (B.Aires)* 525–533 (2022).
117. Cedarbaum, J. M. *et al.* The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* **169**, 13–21 (1999).
118. Ware, J. E. & Sherbourne, C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* **30**, 473–483 (1992).
119. Vilagut, G. *et al.* El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gaceta Sanitaria* **19**, 135–150 (2005).
120. Suarez, G. A. *et al.* The Autonomic Symptom Profile: A new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* **52**, 523–523 (1999).
121. Martí Martínez, S. *et al.* Versión española del test perfil de síntomas autonómicos. *RevNeurol* **49**, 577 (2009).
122. Ortiz Gualdrón, C. A., Niño Mantilla, M. E. & Gómez Peñaloza, C. Síntomas autonómicos en diabéticos y su asociación con variables socioeconómicas y clínicas. *Acta Medica Colombiana* **34**, 111–121 (2009).
123. Nogués, M. A. & Stålberg, E. V. Automatic analysis of heart rate variation: II. Findings in patients attending an EMG laboratory: R-R Variation in Patients. *Muscle Nerve* **12**, 1001–1008 (1989).
124. Stålberg, E. V. & Nogués, M. A. Automatic analysis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls: R-R Variation in Normals. *Muscle Nerve* **12**, 993–1000 (1989).

125. Freeman, R. *et al.* Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* **21**, 69–72 (2011).
126. Atassi, N. *et al.* The PRO-ACT database. *Neurology* **83**, 1719–1725 (2014).
127. Ricci, F., De Caterina, R. & Fedorowski, A. Orthostatic Hypotension. *Journal of the American College of Cardiology* **66**, 848–860 (2015).
128. Finucane, C. *et al.* Age-Related Normative Changes in Phasic Orthostatic Blood Pressure in a Large Population Study. *Circulation* **130**, 1780–1789 (2014).
129. Saedon, N. I., Pin Tan, M. & Frith, J. The Prevalence of Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journals of Gerontology: Series A* **75**, 117–122 (2020).
130. Parkinson Progression Marker Initiative. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol* **95**, 629–635 (2011).
131. Page, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **372**, n71 (2021).
132. Migliavaca, C. B., Stein, C., Colpani, V., Munn, Z. & Falavigna, M. Quality assessment of prevalence studies: a systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology* **127**, 59–68 (2020).
133. Higgins, J. P. T. *et al.* The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **343**, d5928 (2011).
134. Suurmond, R., van Rhee, H. & Hak, T. Introduction, comparison, and validation of Meta-Essentials: A free and simple tool for meta-analysis. *Res Synth Methods* **8**, 537–553 (2017).
135. Brydges, C. R. Effect Size Guidelines, Sample Size Calculations, and Statistical Power in Gerontology. *Innov Aging* **3**, igz036 (2019).

136. Quarracino, C., Otero-Losada, M., Capani, F. & Pérez-Lloret, S. Prevalence and factors related to orthostatic syndromes in recently diagnosed, drug-naïve patients with Parkinson disease. *Clin Auton Res* **30**, 265–271 (2020).
137. Ozturk, R. *et al.* Stereological and electrophysiological evaluation of autonomic involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurophysiol Clin* **52**, 446–458 (2022).
138. Pimentel, R. M. M. *et al.* Decreased Heart Rate Variability in Individuals With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Respir Care* **64**, 1088–1095 (2019).
139. Weise, D. *et al.* Multimodal assessment of autonomic dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* **29**, 715–723 (2022).
140. Silveira, A. C. *et al.* Cardiac Autonomic Modulation in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) during an Upper Limb Virtual Reality Task: A Prospective Control Trial. *Biomed Res Int* **2022**, 4439681 (2022).
141. Pavlovic, S. *et al.* Impairment of cardiac autonomic control in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* **11**, 272–276 (2010).
142. İşcan, D., Karaaslan, M. B., Deveci, O. S., Akıllı Eker, R. & Koç, F. The importance of heart rate variability in predicting cardiac autonomic dysfunction in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Clin Pract* **75**, e14536 (2021).
143. Dalla Vecchia, L. *et al.* Cardiovascular neural regulation is impaired in amyotrophic lateral sclerosis patients. A study by spectral and complexity analysis of cardiovascular oscillations. *Physiol Meas* **36**, 659–670 (2015).
144. De Maria, B. *et al.* Cardiovascular control indexes in amyotrophic lateral sclerosis patients and their relation with clinical markers. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* **2015**, 2055–2058 (2015).
145. Dubbioso, R. *et al.* Autonomic dysfunction is associated with disease progression and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective longitudinal cohort study. *J Neurol* **270**, 4968–4977 (2023).

146. Pisano, F. *et al.* Decreased heart rate variability in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* **18**, 1225–1231 (1995).
147. Pavlovic, S. *et al.* Impairment of cardiac autonomic control in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* **11**, 272–276 (2010).
148. Piccione, E. A., Sletten, D. M., Staff, N. P. & Low, P. A. Autonomic system and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* **51**, 676–679 (2015).
149. Goldenberg, I. *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* **8**, e014540 (2019).
150. Goldstein, D. S. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *The Lancet Neurology* **2**, 669–676 (2003).
151. Huang, W. A., Boyle, N. G. & Vaseghi, M. Cardiac Innervation and the Autonomic Nervous System in Sudden Cardiac Death. *Card Electrophysiol Clin* **9**, 665–679 (2017).
152. Shimizu, T. *et al.* A morphometric study of the vagus nerve in amyotrophic lateral sclerosis with circulatory collapse. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* **12**, 356–362 (2011).
153. Hartmann, H. A., McMahon, S., Sun, D. Y., Abbs, J. H. & Uemura, E. Neuronal RNA in Nucleus Ambiguus and Nucleus Hypoglossus of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* **48**, 669–673 (1989).
154. Gibbons, C. H. Basics of autonomic nervous system function. in *Handbook of Clinical Neurology* vol. 160 407–418 (Elsevier, 2019).
155. Abe, K. *et al.* Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* **16**, 505–512 (2017).

156. Fedorowski, A. *et al.* Consequences of orthostatic blood pressure variability in middle-aged men (The Malmö Preventive Project). *Journal of Hypertension* **28**, 551–559 (2010).
157. Naschitz, J. E. & Rosner, I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J* **83**, 568–574 (2007).
158. Méndez, A. S. *et al.* Risk Factors for Orthostatic Hypotension: Differences Between Elderly Men and Women. *Am J Hypertens* **31**, 797–803 (2018).
159. Isik, A. T. *et al.* Orthostatic hypotension in patients with Alzheimer’s disease: a meta-analysis of prospective studies. *Neurol Sci* **43**, 999–1006 (2022).

VII-APÉNDICES

APÉNDICE A- Documentos éticos

Documento A1. Formulario de consentimiento informado para el estudio realizado en pacientes en el Hospital de Agudos José M. Ramos Mejía.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FRECUENCIA E IMPACTO DE LA DISAUTONOMÍA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Hospital de Agudos José María Ramos Mejía – División Neurología

Versión: 3

Fecha: 14/5/21

INTRODUCCIÓN

Usted ha sido invitado a participar de un trabajo de investigación. El mismo consiste en el estudio de la disfunción del sistema nervioso autónomo y su impacto en la calidad de vida de los pacientes con ELA.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica es una afección que provoca debilidad muscular progresiva de los músculos de las extremidades y de los relacionados con la deglución (tragar) y la fonación (hablar).

El sistema nervioso autónomo es el que regula en forma automática la función del corazón (la frecuencia cardíaca, los cambios necesarios de la presión arterial durante los cambios de posición), el aparato digestivo (las secreciones necesarias para digerir el alimento así como las contracciones musculares que lo propulsan a través del intestino), el aparato urinario (la contracción y relajación de distintos músculos para poder realizar la micción), el aparato genital (la capacidad de poder adquirir y sostener una erección), los ojos (la contracción o dilatación de las pupilas con los cambios de luz) y la respiración durante el sueño.

El objetivo de este estudio es determinar si las personas que padecen ELA cursan con alteración de alguna de las funciones del sistema nervioso autónomo y si esto empeora la calidad de vida.

Esto colaborará para determinar si se deben investigar siempre esos trastornos autonómicos en los pacientes con ELA, a fin de diagnosticarlos tempranamente y de poder ofrecerles un adecuado tratamiento.

Para ello realizaremos el examen neurológico habitual, dos estudios de uso habitual (espirometría y electrocardiograma) y tres tipos de escalas de respuesta verbal (de funcionalidad motora, disfunción autonómica y calidad de vida). La información obtenida será de uso científico y no será divulgada para otros fines. Se mantendrá la confidencialidad de sus datos conforme a la normativa de protección de datos personales.

¿EN QUÉ CONSISTE SU PARTICIPACIÓN?

Se le realizará una espirometría, un electrocardiograma y dos escalas verbales. Esto implica aproximadamente 30 minutos de su tiempo. Si alguna de las preguntas le genera incomodidad o molestia, puede no responderlas. Ud. no deberá asistir al consultorio específicamente para realizar estas prácticas sino que se harán en una consulta habitual con su médico.

¿SE PUBLICARÁN MIS DATOS PERSONALES?

Los investigadores protegerán sus datos personales y protegerán su privacidad para el uso adecuado de esta información. Se publicará el número total de pacientes entrevistados y a Ud. se le asignará un número y los datos de su historia clínica no serán divulgados. Los datos obtenidos se compararán entre aquellos paciente con ELA que resulten diagnosticados de algún trastorno autonómico y aquellos que no.

¿MODIFICARÁ MI TRATAMIENTO O SEGUIMIENTO SI NO DESEO PARTICIPAR?

Si Ud. no desea participar, su atención médica no se modificará en absoluto. Su participación es voluntaria y tiene el derecho de no autorizar el uso de sus datos sin tener que dar explicaciones de su decisión.

SI ME ARREPIENTO, ¿PUEDO RETIRARME DEL ESTUDIO?

Sí. Si Ud. decide retirarse del estudio deberá avisar a su médico tratante el cual retirará la información por Ud. brindada de la correspondiente base de datos. En caso de retirar su consentimiento y que un artículo médico conteniendo datos de su caso clínico se encontrase en proceso de publicación, el mismo seguirá su curso dado que no es posible cancelar una publicación en curso. Sin embargo no podrán utilizarse sus datos para publicaciones futuras.

¿OBTENDRÉ ALGÚN BENEFICIO POR PARTICIPAR DE ESTE ESTUDIO?

Puede que no obtenga ningún beneficio en este momento. Sin embargo, la información que se obtenga de este estudio podría ayudar a otras personas a realizar un diagnóstico precoz con el consiguiente tratamiento.

SI ME SURGE ALGUNA DUDA, ¿PUEDO CONTACTARME CON ALGUNO DE LOS MÉDICOS?

En caso de poseer alguna duda o desea realizar preguntas, puede contactarse con:
Dra. Cecilia Quarracino al 4127-0200 interno 1296. Dr. Gabriel Rodriguez 4127-0200 interno 1296

“El Comité de Bioética de Investigación del Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, revisó y avaló la realización de este estudio. El Comité de Ética es un grupo de personas independientes del estudio, que evalúa el cumplimiento de la normativa ética nacional e internacional y vela por los derechos de los participantes. Si usted tiene dudas o consultas sobre sus derechos como participante de la investigación debe comunicarse con: Comité de Ética en Investigación del Hospital Gral de Agudos J. M. Ramos Mejía. Urquiza 609 - Buenos Aires. TELÉFONOS: 4127- 0200 int 1288
codei_rm@yahoo.com.ar/ www.hospitalramosmejia.com.ar

Para poder desarrollar mejor su tarea, es posible que algún miembro de este Comité se comuniquen con Ud. por carta, correo electrónico o teléfono para realizarle una breve

encuesta. Los integrantes de este Comité pondrán en primer lugar el respeto por su autonomía y anonimato. El médico investigador del estudio estará al tanto de la comunicación entre Ud. y el Comité. Usted puede negarse a participar de estas encuestas sin que afecte su normal desarrollo en el estudio”.

Si Ud. ha leído este consentimiento y se le han respondido todas sus dudas y acepta participar de este estudio por favor firme abajo.

NOMBRE Y APELLIDO (participante)

FIRMA:

FECHA:

NOMBRE Y APELLIDO (personal del estudio que explicó este consentimiento):

FIRMA

FECHA:

Documento A2. Aprobación del Comité de Ética en investigación del Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía



GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

**Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

Buenos Aires, 2 de Junio de 2021

De acuerdo con lo establecido en la normativa vigente, este Comité ha evaluado el proyecto de investigación que a continuación se menciona.

Código de registro: 4445

Título del protocolo: Frecuencia e impacto de la disautonomía en la esclerosis lateral amiotrófica

Patrocinador: no corresponde

Investigador principal: Gabriel Eduardo Rodríguez

Institución donde se desarrollará: Hospital General de Agudos "José M. Ramos Mejía"

Con relación al mismo se ha recibido la siguiente documentación:

- Autorización de jefe superior
- Protocolo Fecha: 08 / 04 / 2021 Versión: 1
- Consentimientos / asentimientos Detalle: Formulario de consentimiento informado, versión 3, de fecha 14 mayo 2021.
- Material que se entrega a los sujetos, avisos de reclutamiento y otros documentos Detalle: No corresponde
- Declaración jurada conforme modelo del Anexo III, Resolución 2476/MSGC/2019
- CV del investigador principal

Categorización de riesgo asignado por el CEI: Riesgo mínimo

Los miembros del Comité han discutido convenientemente el proyecto.

De igual forma, han procedido a evaluar la documentación que respalda la idoneidad del investigador principal, incluyendo título profesional, matrícula profesional, curriculum vitae, certificación de especialista y capacitación en buenas prácticas clínicas. También se ha considerado la adecuación de las instalaciones para el desarrollo del estudio en evaluación.



GOBIERNO DE LA CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Luego de considerar todo lo antes mencionado, el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía ha decidido aprobar el protocolo de referencia para su realización en Hospital General de Agudos "José M. Ramos Mejía", dirigido por Rodríguez, Gabriel Eduardo como investigador principal. El presente dictamen tiene una vigencia de un (1) año.

Con relación a esta aprobación, se deja constancia que se han aprobado específicamente los documentos que se mencionan a continuación:

- Protocolo, fecha: 08 / 04 / 2021, versión: 1
- Consentimientos/asentimientos: Formulario de consentimiento informado versión 3, de fecha 14 mayo 2021.
- Material que se entrega a los sujetos, avisos de reclutamiento y otros documentos: No corresponde

La investigación de referencia será supervisada de manera continua por este Comité de acuerdo con lo contemplado en sus Procedimiento Operativos Estandarizados. Se le ha solicitado al IP, los siguientes cambios/ aclaraciones: 1- En el punto "En qué consiste su participación", de la pag. 2, dice que se le realizarán 2 escalas verbales, mientras que en la pag. 3 del protocolo dice que se le realizarán 3 escalas. Corrija donde sea necesario. 2- Pag. 2, modifique el número de teléfono de contacto con los investigadores, ya que el que figura, se encuentra fuera de servicio. 3- Pag. 3, actualice el teléfono del CeI y la página web del hospital, de acuerdo a las POEs vigentes. 4- Dado que las preguntas que se le harán a los participantes, pueden ocasionar alguna molestia/ incomodidad, le solicitamos que aclare que pueden abstenerse de contestar, si eso ocurriera.

Firmas por el CEI

LITO LEONARDO PERELIS
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
Hospital Gen. de Agudos "J.M. Ramos Mejía"



APÉNDICE B- Escalas utilizadas

Escala B1. Escala del Medical Research Council- sumscore ^{113,114}.

Grupos musculares a evaluar:

Deltoides (abducción de hombro): derecho e izquierdo

Bíceps (flexión de codo): derecho e izquierdo

Extensor radial largo del carpo (extensión de muñeca): derecho e izquierdo

Iliopsoas (flexión de cadera): derecho e izquierdo

Cuádriceps (extensión de pierna): derecho e izquierdo

Tibial anterior (flexión dorsal del pie): derecho e izquierdo

Puntuación a otorgar a cada grupo muscular:

0= sin contracción muscular visible

1= contracción muscular visible, sin generar movimiento

2= movimiento que no vence la fuerza de la gravedad

3= movimiento que sólo vence la fuerza de la gravedad

4= movimiento que vence la fuerza de la gravedad y parcialmente se opone a la resistencia del examinador

5= movimiento que iguala o vence la resistencia del examinador

Rango posible de resultados: 0 a 60 (60 implicando fuerza conservada)

Escala B2. Escala ALS-FRS (de sus siglas en inglés: ALS functionality rating scale) ¹¹⁵⁻

117.

1. Habla

- 4 Procesos normales de habla
- 3 Alteración detectable del habla
- 2 Entendible con la repetición
- 1 Habla combinada con comunicación no verbal
- 0 Pérdida del habla útil

2. Salivación

- 4 Normal
- 3 Exceso leve de saliva en la boca; puede tener babeo nocturno
- 2 Exceso moderado de saliva; puede tener un poco de babeo
- 1 Exceso marcado de saliva con babeo
- 0 Babeo marcado; requiere un uso constante de pañuelo de papel o de tela

3. Tragar

- 4 Hábitos normales de alimentación
- 3 Aparición de los primeros problemas en la alimentación: ahogos ocasionales
- 2 Cambios en la consistencia de la dieta
- 1 Necesidad de complementar con alimentación por sonda
- 0 Nada por boca, alimentación exclusivamente parenteral o enteral

4. Escritura

- 4 Normal
- 3 Lenta o desprolija: todas las palabras son legibles
- 2 No son legibles todas las palabras
- 1 Puede sujetar una lapicera, pero no puede escribir
- 0 No puede sujetar una lapicera

5a. Comer: cortar la comida y manipular los cubiertos en pacientes sin gastrostomía

- 4 Normal
- 3 Algo lento y torpe, pero no necesita ayuda
- 2 Puede cortar la mayoría de la comida, aunque de manera torpe y lenta; necesita algo de ayuda
- 1 Alguien debe cortarle la comida, pero aún puede alimentarse lentamente
- 0 Necesita ser alimentado

5b. Comer: manejar los cierres y accesorios de la gastrostomía

- 4 Normal
- 3 Torpe, pero capaz de realizar todas las manipulaciones de manera independiente
- 2 Necesita alguna ayuda para cerrar y ajustar
- 1 Brinda poca ayuda al cuidador
- 0 No puede realizar la tarea

6. Vestido e higiene

- 4 Función normal
- 3 Independiente en el cuidado personal, con esfuerzo o menor eficiencia
- 2 Asistencia intermitente o métodos alternativos
- 1 Necesita asistente para el cuidado personal
- 0 Dependencia total

7. Darse vuelta en la cama y ajustar las sábanas

- 4 Normal
- 3 Algo lento y torpe, pero no necesita ayuda
- 2 Puede darse vuelta solo/a o ajustar las sábanas, pero con mucha dificultad
- 1 Puede comenzar la tarea, pero no puede darse vuelta o ajustar las sábanas solo/a
- 0 No puede realizar la tarea

8. Caminar

- 4 Normal
- 3 Aparición de los primeros problemas para caminar
- 2 Camina con asistencia
- 1 Movimiento funcional no ambulatorio
- 0 Movimiento sin propósito de la pierna

9. Subir escaleras

- 4 Normal
- 3 Lento
- 2 Leve inestabilidad o cansancio
- 1 Necesita asistencia
- 0 No puede realizar la tarea

10. Disnea (dificultad para respirar)

- 4 Sin disnea
- 3 Se presenta al caminar
- 2 Se presenta en una o más de las siguientes actividades: comer, bañarse, vestirse (AVD)
- 1 Se presenta durante el descanso, dificultad al respirar mientras está sentado/a o acostado/a
- 0 Dificultad significativa, considerando la utilización de Asistencia Respiratoria Mecánica

11. Ortopnea (dificultad para respirar cuando está acostado)

- 4 Sin ortopnea
- 3 Algo de dificultad al dormir durante la noche debido a la disnea, habitualmente no utiliza más de dos almohadas
- 2 Necesita almohadas adicionales para dormir (más de dos)
- 1 Solamente puede dormir sentado/a
- 0 No puede dormir

12. Insuficiencia respiratoria

- 4 Sin insuficiencia respiratoria
- 3 Uso intermitente de ventilación no invasiva (VNI)
- 2 Uso continuo de VNI durante la noche
- 1 Uso continuo de VNI durante la noche y el día
- 0 Ventilación mecánica invasiva mediante intubación o traqueostomía

Escala B3. Escala SF-36 (de sus siglas en inglés: 36-Item Short Form Survey)^{118,119}

1. En general, usted diría que su salud es:

- ☐ Excelente
- ☐ Muy buena
- ☐ Buena
- ☐ Regular
- ☐ Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- ☐ Mucho mejor ahora que hace un año
- ☐ Algo mejor ahora que hace un año
- ☐ Más o menos igual que hace un año
- ☐ Algo peor ahora que hace un año
- ☐ Mucho peor ahora que hace un año

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- ☐ Sí, me limita mucho
- ☐ Sí, me limita un poco
- ☐ No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- ☐ Sí, me limita mucho
- ☐ Sí, me limita un poco
- ☐ No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?

- ☐ Sí, me limita mucho
- ☐ Sí, me limita un poco
- ☐ No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

- ☐ Sí, me limita mucho
- ☐ Sí, me limita un poco
- ☐ No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

- ☐ Sí, me limita mucho
- ☐ Sí, me limita un poco
- ☐ No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

- ☐ Sí, me limita mucho
- ☐ Sí, me limita un poco
- ☐ No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?

- ☐ Sí, me limita mucho
- ☐ Sí, me limita un poco
- ☐ No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?

- ☐ Sí, me limita mucho
- ☐ Sí, me limita un poco
- ☐ No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?

- ☐ Sí, me limita mucho
- ☐ Sí, me limita un poco
- ☐ No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

- ☐ Sí, me limita mucho
- ☐ Sí, me limita un poco
- ☐ No, no me limita nada

13. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas a causa de su salud física?
- ☐ Sí
- ☐ No
14. Durante las últimas 4 semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?
- ☐ Sí
- ☐ No
15. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
- ☐ Sí
- ☐ No
16. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?
- ☐ Sí
- ☐ No
17. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- ☐ Sí
- ☐ No
18. Durante las últimas 4 semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- ☐ Sí
- ☐ No
19. Durante las últimas 4 semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional?
- ☐ Sí
- ☐ No
20. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?
- ☐ Nada
- ☐ Un poco
- ☐ Regular
- ☐ Bastante
- ☐ Mucho
21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?
- ☐ No, ninguno
- ☐ Sí, muy poco
- ☐ Sí, un poco
- ☐ Sí, moderado
- ☐ Sí, mucho
- ☐ Sí, muchísimo
22. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?
- ☐ Nada
- ☐ Un poco
- ☐ Regular
- ☐ Bastante
- ☐ Mucho
23. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?
- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca
24. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo estuvo muy nervioso?
- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces

- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió agotado?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió feliz?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió cansado?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a amigos o familiares)?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas

- ☐ Totalmente cierta

- ☐ Bastante cierta
- ☐ No lo sé
- ☐ Bastante falsa
- ☐ Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera

- ☐ Totalmente cierta
- ☐ Bastante cierta
- ☐ No lo sé
- ☐ Bastante falsa
- ☐ Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar

- ☐ Totalmente cierta
- ☐ Bastante cierta
- ☐ No lo sé
- ☐ Bastante falsa
- ☐ Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente

- ☐ Totalmente cierta
- ☐ Bastante cierta
- ☐ No lo sé
- ☐ Bastante falsa
- ☐ Totalmente falsa

Escala B4. Versión validada en español de la escala ASP (de sus siglas en inglés: Autonomic Symptoms Profile) ^{120–122}.

		DEFINICIÓN OPERACIONAL*							
n°	Pregunta	0	1	2	3	4	5	6	7
ORTOSTATISMO									
1	¿En el último año, alguna vez usted se ha sentido débil, mareado, o "atontado" o tenía dificultad para pensar poco después de ponerse de pie desde una posición sentada o acostada? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		2	0					
2	¿Cuándo se pone de pie, qué tan a menudo se presentan estas sensaciones o síntomas? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente, 4 = casi siempre)		0	1	3	3			
3	¿Cómo calificaría la severidad de estas sensaciones o síntomas? (Rta: 1 = leves, 2 = moderadas, 3 = severas)		1	2	3				
4	¿En el último año, qué tan a menudo se ha desmayado, al ponerse de pie después de estar sentado o acostado? (Rta: 1 = nunca, 2 = una sola vez, 3 = dos veces, 4 = tres veces, 5 = cuatro veces, 6 = cinco o más veces)		0	2	3	3	3	3	
5	¿En el último año, estas sensaciones o síntomas que ha experimentado han: (Rta: 1 = empeorado mucho, 2 = empeorado un poco, 3 = quedado igual, 4 = mejorado un poco, 5 = mejorado mucho, 6 = desaparecido)		1	1	1	1	0	0	
6	En el último año ¿alguna vez usted se ha sentido débil, mareado, o "atontado" o tenía dificultad para pensar poco después de comer? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
7	En el último año ¿alguna vez usted se ha sentido débil, mareado, o "atontado" o tenía dificultad para pensar poco después de estar de pie por un largo tiempo? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
8	En el último año ¿alguna vez usted se ha sentido débil, mareado, o "atontado" o tenía dificultad para pensar poco después de una actividad física o ejercicio? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
9	En el último año ¿alguna vez usted se ha sentido débil, mareado, o "atontado" o tenía dificultad para pensar poco después de estar en un baño caliente, ducha, tina o sauna? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
SÍNCOPE REFLEJO									
10	En el último año ¿ha tenido desmayos mientras orina? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		2	0					
11	En el último año ¿ha tenido desmayos mientras tose? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		2	0					
12	En el último año ¿ha tenido desmayos mientras presiona en un lado del cuello? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		2	0					
13	En el último año ¿ha tenido desmayos antes de una presentación en público? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		2	0					
14	En el último año ¿ha tenido desmayos en algún otro momento? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		2	0					
PSICOSOMÁTICOS									
15	¿En los últimos cinco años ha presentado parálisis en zonas de la cara, y si ha existido cómo cuantifica la magnitud del problema? (Rta: 1 = sin problemas, 2 = algún problema, 3 = muchos problemas, 4 = problema constante)		0	0	2	2			
16	¿En los últimos cinco años ha presentado ataques de movimientos de brazos o piernas, y si ha existido cómo cuantifica la magnitud del problema? (Rta: 1 = sin problemas, 2 = algún problema, 3 = muchos problemas, 4 = problema constante)		0	0	1	1			
17	¿En los últimos cinco años ha presentado ataques en la cual no podía controlar el habla, y si ha existido cómo cuantifica la magnitud del problema? (Rta: 1 = sin problemas, 2 = algún problema, 3 = muchos problemas, 4 = problema constante)		0	0	2	2			
52	¿En los últimos cinco años ha tenido dificultad para tragar los alimentos, y si ha existido cómo califica el problema? (Rta: 1 = sin problemas, 2 = algún problema, 3 = muchos problemas, 4 = problema constante)		0	0	2	2			
53	¿En los últimos cinco años ha tenido todo lo que come tiene el mismo sabor, y si ha existido cómo califica el problema? (Rta: 1 = sin problemas, 2 = algún problema, 3 = muchos problemas, 4 = problema constante)		0	0	2	2			
86	¿En los últimos cinco años ha percibido que le aturden los sonidos fuertes, como valoraría el problema si existe? (Rta: 1 = sin problemas, 2 = algún problema, 3 = muchos problemas, 4 = problema constante)		0	0	2	2			
VASOMOTOR									
18	¿En el último año, ha notado algún cambio en el color de su piel, como rojo, blanco o morado? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		4	0					
19	¿Qué cambios de color han ocurrido en la piel? (Rta: 1 = se ha puesto roja)		1						

n°	Pregunta	DEFINICIÓN OPERACIONAL*							
		0	1	2	3	4	5	6	7
VASOMOTOR (Continuación)									
20	¿Qué cambios de color han ocurrido en la piel? (Rta: 1 = se ha puesto blanca)		1						
21	¿Qué cambios de color han ocurrido en la piel? (Rta: 1 = se ha puesto púrpura)		1						
22	¿Qué cambios de color han ocurrido en la piel? (Rta: 1 = se ha puesto de otro color)		1						
23	¿Qué partes de su cuerpo están afectadas por estos cambios de color? (Rta: 1 = mis manos)		1						
24	¿Qué partes de su cuerpo están afectadas por estos cambios de color? (Rta: 1 = mis pies)		1						
25	¿Qué partes de su cuerpo están afectadas por estos cambios de color? (Rta: 1 = otras partes del cuerpo)		1						
26	¿Qué partes de su cuerpo están afectadas por estos cambios de color? (Rta: 1 = el cuerpo entero)		1						
27	¿Por cuánto tiempo usted ha experimentado estos cambios en el color de la piel? (Rta: 1 = menos de 2 meses, 2 = 3 a 6 meses; 3 = 7 a 12 meses, 4 = 13 meses a 5 años, 5 = más de 5 años, 6 = más tiempo del recordado)		2	2	2	2	1	0	
28	¿Estos cambios en el color de su piel han? (Rta: 1 = empeorado mucho, 2 = empeorado un poco, 3 = quedado igual, 4 = mejorado un poco, 5 = mejorado mucho, 6 = desaparecido)		2	2	0	-1	-2	-2	
SECRETOMOTOR									
29	¿En los últimos cinco años, qué cambios, si han habido, han ocurrido cuando usted suda? (Rta: 1 = sudo más que antes, 2 = sudo un poco más que antes, 3 = no he notado cambio, 4 = sudo un poco menos que antes, 5 = sudo mucho menos que antes)		1	0	0	1	2		
30	¿En los últimos cinco años, qué cambios, si han habido, han ocurrido con la sudoración de sus pies? (1 = sudan mucho más que antes, 2 = sudan un poco más que antes, 3 = no he notado cambio, 4 = sudan un poco menos que antes, 5 = sudan mucho más que antes)		1	0	0	1	2		
31	¿En los últimos cinco años, qué cambios, si ha habido, han ocurrido con la sudoración de su cara después de comer alimentos picantes? (Rta: 1= sudo mucho más que antes, 2 = sudo un poco más que antes, 3 = no he notado cambio, 4 = sudo un poco menos que antes, 5 = sudo mucho menos que antes, 6 = evito comer comidas picantes porque sudo demasiado, 7 = evito comer comidas picantes por otras razones)		2	0	0	0	0	0	0
32	¿En los últimos cinco años, qué cambios, si han habido, han ocurrido en su capacidad para soportar el calor durante un día caliente, en el trabajo activo o ejercicio, en un baño o en una ducha caliente, en una tina caliente o en un sauna? (Rta: 1 = ahora me acaloro más)		1						
33	La misma pregunta n°32 (Rta: 1 = ahora me pongo más mareado)		1						
34	La misma pregunta n°32 (Rta: 1 = ahora me quedo corto de reparación)		1						
35	La misma pregunta n°32 (Rta: 1 = otros cambios)		0						
36	La misma pregunta n°32 (Rta: 1 = no hay cambios)		0						
37	¿Siente sus ojos mucho más secos? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
38	¿Siente su boca mucho más seca? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
GASTROINTESTINAL**									
39	¿En el último año, ha notado algún cambio en la rapidez con la cual queda lleno después de comer algo? (Rta: 1 = me lleno con mucha más rapidez ahora, 2 = me lleno más rápido, 3 = no he notado cambio, 4 = me lleno más lento ahora, 5 = me lleno con mucha más lentitud)		1	0	0	0	0		

n°	Pregunta	DEFINICIÓN OPERACIONAL*							
		0	1	2	3	4	5	6	7
VASOMOTOR (Continuación)									
20	¿Qué cambios de color han ocurrido en la piel? (Rta: 1 = se ha puesto blanca)		1						
21	¿Qué cambios de color han ocurrido en la piel? (Rta: 1 = se ha puesto púrpura)		1						
22	¿Qué cambios de color han ocurrido en la piel? (Rta: 1 = se ha puesto de otro color)		1						
23	¿Qué partes de su cuerpo están afectadas por estos cambios de color? (Rta: 1 = mis manos)		1						
24	¿Qué partes de su cuerpo están afectadas por estos cambios de color? (Rta: 1 = mis pies)		1						
25	¿Qué partes de su cuerpo están afectadas por estos cambios de color? (Rta: 1 = otras partes del cuerpo)		1						
26	¿Qué partes de su cuerpo están afectadas por estos cambios de color? (Rta: 1 = el cuerpo entero)		1						
27	¿Por cuánto tiempo usted ha experimentado estos cambios en el color de la piel? (Rta: 1 = menos de 2 meses, 2 = 3 a 6 meses; 3 = 7 a 12 meses, 4 = 13 meses a 5 años, 5 = más de 5 años, 6 = más tiempo del recordado)	2	2	2	2	1	0		
28	¿Estos cambios en el color de su piel han? (Rta: 1 = empeorado mucho, 2 = empeorado un poco, 3 = quedado igual, 4 = mejorado un poco, 5 = mejorado mucho, 6 = desaparecido)	2	2	0	-1	-2	-2		
SECRETOMOTOR									
29	¿En los últimos cinco años, qué cambios, si han habido, han ocurrido cuando usted suda? (Rta: 1 = sudo más que antes, 2 = sudo un poco más que antes, 3 = no he notado cambio, 4 = sudo un poco menos que antes, 5 = sudo mucho menos que antes)	1	0	0	1	2			
30	¿En los últimos cinco años, qué cambios, si han habido, han ocurrido con la sudoración de sus pies? (1 = sudan mucho más que antes, 2 = sudan un poco más que antes, 3 = no he notado cambio, 4 = sudan un poco menos que antes, 5 = sudan mucho más que antes)	1	0	0	1	2			
31	¿En los últimos cinco años, qué cambios, si han habido, han ocurrido con la sudoración de su cara después de comer alimentos picantes? (Rta: 1 = sudo mucho más que antes, 2 = sudo un poco más que antes, 3 = no he notado cambio, 4 = sudo un poco menos que antes, 5 = sudo mucho menos que antes, 6 = evito comer comidas picantes porque sudo demasiado, 7 = evito comer comidas picantes por otras razones)	2	0	0	0	0	0	0	0
32	¿En los últimos cinco años, qué cambios, si han habido, han ocurrido en su capacidad para soportar el calor durante un día caliente, en el trabajo activo o ejercicio, en un baño o en una ducha caliente, en una tina caliente o en un sauna? (Rta: 1 = ahora me acaloro más)	1							
33	La misma pregunta n°32 (Rta: 1 = ahora me pongo más mareado)	1							
34	La misma pregunta n°32 (Rta: 1 = ahora me quedo corto de reparación)	1							
35	La misma pregunta n°32 (Rta: 1 = otros cambios)	0							
36	La misma pregunta n°32 (Rta: 1 = no hay cambios)	0							
37	¿Siente sus ojos mucho más secos? (Rta: 1 = sí, 2 = no)	1	0						
38	¿Siente su boca mucho más seca? (Rta: 1 = sí, 2 = no)	1	0						
GASTROINTESTINAL**									
39	¿En el último año, ha notado algún cambio en la rapidez con la cual queda lleno después comer algo? (Rta: 1 = me lleno con mucha más rapidez ahora, 2 = me lleno más rápido, 3 = no he notado cambio, 4 = me lleno más lento ahora, 5 = me lleno con mucha más lentitud)	1	0	0	0	0			

n°	Pregunta	DEFINICIÓN OPERACIONAL*							
		0	1	2	3	4	5	6	7
40	¿En el último año, se ha sentido lleno en exceso o continuamente lleno (sensación de llenura) después de comer? (Rta: 1 = nunca, 2 = algunas veces, 3 = la mayor parte del tiempo)		0	0	1				
41	¿En el último año, ha tenido una persistente sensación de malestar estomacal (náuseas)? (Rta: 1 = nunca, 2 = algunas veces, 3 = la mayor parte del tiempo)		0	0	1				
42	¿En el último año, a vomitado después de una comida? (Rta: 1 = nunca, 2 = algunas veces, 3 = la mayor parte del tiempo)		0	1	2				
43	¿En el último año, ha tenido un calambre o un dolor abdominal tipo cólico? (Rta: 1 = nunca, 2 = algunas veces, 3 = la mayor parte del tiempo)		0	0	1				
44	¿En el último año, ha tenido usted algún episodio de diarrea? (Rta: 1 = si, 2 = no)		1	0					
45	¿Qué tan a menudo ocurren estos episodios de diarrea? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente X veces por mes, 4 = constantemente)		0	0	1	2			
46	¿Qué tan severos son estos episodios de diarrea? (Rta: 1 = leves, 2 = moderados, 3 = severos)		0	1	1				
47	¿Estos episodios de diarrea han? (Rta: 1 = empeorado mucho, 2 = empeorado un poco, 3 = quedado igual, 4 = mejorado un poco, 5 = mejorado mucho, 6 = desaparecido)		1	1	0	-1	-2	3	
48	¿En el último año, ha estado con estreñimiento? (Rta: 1 = si, 2 = no)		1	0					
49	¿Qué tan frecuente es el estreñimiento? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente X veces por mes, 4 = constantemente)		0	0	0	2			
50	¿Qué tan severos son estos episodios de estreñimiento? (Rta: 1 = leves, 2 = moderados, 3 = severos)		0	1	2				
51	¿Estos episodios de estreñimiento han? (Rta: 1 = empeorado mucho, 2 = empeorado un poco, 3 = quedado igual, 4 = mejorado un poco, 5 = mejorado mucho, 6 = desaparecido)		2	1	0	-1	-3	-4	
54	¿Ha tenido siempre durante su vida adulta náuseas o vómitos? (Rta: 1 = si, 2 = no)		1	0					
55	¿Ha tenido siempre durante su vida adulta episodios de diarrea? (Rta: 1 = si, 2 = no)		1	0					
56	¿Ha tenido siempre durante su vida adulta pérdida del apetito en algunas horas del día? (Rta: 1 = si, 2 = no)		1	0					
57	¿Ha tenido siempre durante su vida adulta sensación de malestar o de dolor en la boca del estómago? (Rta: 1 = si, 2 = no)		1	0					
URINARIO									
58	¿En el último año, ha tenido goteo de orina o problemas para controlar su vejiga? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente X veces por mes, 4 = constantemente)		0	1	3	4			
59	¿En el último año, ha tenido dificultades con el paso del orín mientras orina? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente X veces por mes, 4 = constantemente)		0	1	2	3			
60	¿En el último año, después de orinar aún sentía ganas de orinar? (vaciado incompleto de la vejiga) (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente X veces por mes, 4 = constantemente) Disfunción eréctil *		0	1	2	3			
61	¿Es usted capaz de mantener una erección completa? (Rta: 1 = nunca, bajo ninguna circunstancia, 2 = si, pero con mucho menos frecuencia que antes, 3 = si, pero algo menos frecuente que antes, 4 = igual o más frecuente que antes)		3	2	1	0			
62	¿Cuál de las siguientes condiciones se aplican a su situación? (Rta: 1= mi habilidad para tener relaciones sexuales no ha cambiado)		0						
63	¿Cuál de las siguientes condiciones se aplican a su situación? (Rta: 1= tengo erecciones pero no puedo tener o continuar con una relación sexual)		2						
64	¿Cuál de las siguientes condiciones se aplican a su situación? (Rta: 1= puedo tener relaciones sexuales pero sólo por algún tiempo o en algunas ocasiones)		3						
65	¿Cuál de las siguientes condiciones se aplican a su situación? (Rta: 1= mis erecciones son definitivamente irregulares y malogradas)		3						

n°	Pregunta	DEFINICIÓN OPERACIONAL*							
		0	1	2	3	4	5	6	7
68	¿Desde hace cuánto tiempo ha presentado usted dificultad con las erecciones? (Rta: 0 = no he presentado dificultades, 1 = menos de 3 meses, 2 = 3 a 6 meses, 3 = 7 a 12 meses, 4 = 13 meses a 5 años, 5 = más de 5 años, 6 = más tiempo del recordado)	0	2	2	2	2	1	0	
69	¿Esta dificultad con las erecciones? (Rta: 0 = no he presentado ningún síntoma, 1 = ha empeorado mucho, 2 = empeorado un poco, 3 = mantenido igual, 4 = mejorado un poco, 5 = mejorado mucho, 6 = desaparecido)	0	1	1	1	-2	-4	-8	
66	EYACULACIÓN* ¿Cuál de las siguientes condiciones se aplican a su situación? (Rta: 1= soy capaz de tener relaciones sexuales pero soy incapaz de eyacular)		3						
67	¿Cuál de las siguientes condiciones se aplican a su situación? (Rta: 1= tengo "orgasmos secos" y mi orina después parece lechosa o turbia)		5						
70	PUPILOMOTOR ¿En el último año, cuando no usa gafas oscuras o de colores, la luz brillante le ha molestado los ojos? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente, 4 = constantemente)		0	0	2	2			
71	¿Qué tan severa es esta sensibilidad o molestia a la luz brillante? (Rta: 1 = leve, 2 = moderada, 3 = severa)		0	1	2				
72	¿En el último año, tuvo problemas para enfocar su mirada? (Rta: 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = frecuentemente, 4 = constantemente)		0	0	2	2			
73	¿Qué tan severo es el problema para enfocar su mirada? (Rta: 1 = leve, 2 = moderada, 3 = severa)		0	1	2				
74	¿En el último año, el grado de luz que ve parece haberse vuelto? (Rta: 1 = muchísimo más oscura, 2 = más oscura, 3 = sigue igual, 4 = más brillante, 5 = muchísimo más brillante)		0	0	0	1	1		
75	¿Por cuánto tiempo ha estado presentando alguno de estos síntomas: problemas para enfocar la mirada, visión borrosa o dificultad para ver de noche? (Rta: 0 = no he presentado síntomas, 1 = menos de 3 meses, 2 = 3 a 6 meses, 3 = 7 a 12 meses, 4 = 13 meses a 5 años, 5 = más de 5 años, 6 = más tiempo del recordado)	0	1	1	1	1	0	0	
76	¿Si presenta problemas para enfocar la mirada, visión borrosa o dificultad para ver de noche, puede decir que este síntoma ha? (Rta: 0 = no he presentado ningún síntoma, 1 = ha empeorado mucho, 2 = empeorado un poco, 3 = mantenido igual, 4 = mejorado un poco, 5 = mejorado mucho, 6 = desaparecido)	0	1	1	0	-1	-2	-2	
77	SUEÑO ¿En el último año, ha notado o le han dicho que deja de respirar mientras duerme? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		3	0					
78	¿En el último año, usted ha notado o le han dicho que ronca mientras duerme? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		1	0					
79	¿Alguna vez le diagnosticaron o le han comentado que usted tiene o padece de narcolepsia? (Rta: 1 = sí, 2 = no, 3 = no sabe)		3	0	0				
80	¿Alguna vez le diagnosticaron o le han comentado que usted tiene o padece de apnea obstructiva del sueño? (Rta: 1 = sí, 2 = no, 3 = no sabe)		3	0	0				
81	¿Alguna vez le diagnosticaron o le han comentado que usted tiene o padece de patrones anormales o trastornos del sueño? (Rta: 1 = sí, 2 = no, 3 = no sabe)		3	0	0				
82	¿Actualmente, para usted qué tan restaurador y reconfortante es el sueño? (Rta: 1 = no es restaurador, 2 = poco valor restaurativo, 3 = restaurador, pero no adecuado, 4 = relativamente satisfactorio, 5 = satisfactorio y completamente restaurador)		2	1	0	0	0		
83	Comparado con el año anterior ¿cómo valora su propio sueño durante el último mes? (Rta: 1 = fue peor que el año pasado, 2 = un poco menos peor, 3 = similar, 4 = un poco mejor, 5 = mucho mejor)		1	0	0	0	-3		
84	¿Alguna vez en su vida adulta ha tenido dificultad para conciliar el sueño, o mantenerse dormido una vez estando dormido? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		0	2					
85	En el último año ¿Le han dicho a usted que durante el día algunas veces respira muy fuerte? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		3	0					
87	¿Ha tenido problemas en su vida adulta para mantenerse concentrado en un trabajo o tarea? (Rta: 1 = sí, 2 = no)		0	2					
*Valores de cada respuesta, el puntaje del dominio es la sumatoria de cada una de las preguntas / **El dominio gastrointestinal posee las subclases: gastroparesia, diarrea y estreñimiento ° Preguntas exclusivamente del género masculino. / Rta: respuestas.									