



**Universidad  
Europea**

## **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

### **Grado en FISIOTERAPIA**

**TÍTULO: Estudio descriptivo de la  
variabilidad de la frecuencia cardíaca, en  
afectados de Esclerosis Lateral Amiotrófica.**

**Presentado por:**

**Nina BONAVENT  
Baptiste FARO**

**Tutor/es:**

**Dr. Carlos Alberto VILLARON CASALES**

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA  
VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA  
CARDÍACA, EN AFECTADOS DE  
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA.

TRABAJO DE FIN DE GRADO PRESENTADO  
POR:

Nina BONAVENT y Baptiste FARO

TUTOR DEL TRABAJO:

Dr. Carlos Alberto VILLARON CASALES

FACULTAD DE FISIOTERAPIA  
UNIVERSIDAD EUROPEA DE VALENCIA

VALENCIA CURSO 2021-2022

## AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar, nos gustaría agradecer a nuestro tutor, el Dr. Carlos Alberto VILLARON CASALES. Nos ayudó en la realización de este trabajo, supo ayudarnos, aconsejarnos, guiarnos en todo momento y siempre estuvo disponible.

Gracias a la Universidad Católica de Valencia por el préstamo de los locales sin los cuales el estudio no podría haberse realizado.

Gracias también a los participantes sin los cuales este estudio no habría sido posible.

Por último, pero no por ello menos importante, nos gustaría dar las gracias a nuestros amigos y familiares, que nos han ayudado y apoyado en todo momento durante la realización de este trabajo.

# ÍNDICE

---

AGRADECIMIENTOS .....	0
ÍNDICE.....	0
TABLA DE ILUSTRACIONES .....	0
LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS.....	0
GLOSARIO .....	0
RESUMEN GENERAL (CASTELLANO E INGLÉS) Y PALABRAS CLAVE.....	1
<b>1. INTRODUCCIÓN.</b> .....	<b>1</b>
1.1 ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA .....	1
1.1.1 <i>Definición</i> .....	1
1.1.2 <i>Epidemiología</i> .....	2
1.1.3 <i>Clínica</i> .....	3
1.1.4 <i>Etiología</i> .....	6
1.1.5 <i>Diagnóstico</i> .....	8
1.1.6 <i>Tratamiento</i> .....	9
1.1.7 <i>Pronóstico</i> .....	10
1.2 VFC .....	10
1.2.1 <i>Sistema nervioso autónomo</i> .....	10
1.2.2 <i>Medición de la variabilidad cardíaca</i> .....	13
1.2.3 <i>Sistema nervioso autónomo y regulación de la variabilidad cardíaca</i> .....	16
1.3 VFC Y ELA .....	17
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.</b> .....	<b>21</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.</b> .....	<b>22</b>
<b>4. RESULTADOS.</b> .....	<b>25</b>
<b>5. DISCUSIÓN.</b> .....	<b>34</b>
5.1. COMPARACIÓN ENTRE PARÁMETROS DE NORMALIDAD Y LOS PACIENTES ELA DEL ESTUDIO.....	34
5.2. PACIENTES ELA DE LOS ESTUDIOS CIENTÍFICOS/PACIENTES ELA DEL ESTUDIO/PARÁMETROS DE NORMALIDAD ..	37
<b>6. CONCLUSIONES.</b> .....	<b>42</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>43</b>
<b>8. ANEXOS</b> .....	<b>46</b>
8.1 ANEXO 1.....	46
8.2 ANEXO 2.....	47

## TABLA DE ILUSTRACIONES

### **Figuras:**

FIGURA 1: SISTEMA NEURAL MOTOR FUENTE: BROWN Y AL., 2017 (1).....	1
FIGURA 2: PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ELA POR AÑO. FUENTE: XU Y AL., 2020 (4) .....	3
FIGURA 3: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL. FUENTE: RALLI Y AL., 2019 (7). ....	5
FIGURA 4: ARQUITECTURA GENÉTICA DE FALS Y SALS EN POBLACIONES EUROPEAS Y ASIÁTICAS. FALS= ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA FAMILIAR; SALS= ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA ESPORADICA. FUENTE: ZOU Y AL., 2017 (9). .6	6
FIGURA 5: PREVALENCIA E INCIDENCIA Y TIEMPO DE SUPERVIVENCIA DE LA ELA POR EDAD. FUENTE: XU Y AL., 2020 (4). ....	7
FIGURA 6: ANATOMIA DEL SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO Y SIMPÁTICO CON CONEXIONES Y EFECTOS EN VARIOS SISTEMAS DE ÓRGANOS. FUENTE: SINGH Y AL., 2018 (19).....	12
FIGURA 7: MÉTODO ESQUEMÁTICO PARA ESTRATIFICAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR SEGÚN EL GRADO DE DESEQUILIBRIO AUTÓNOMICO Y MUERTE CARDIOVASCULAR. *SCD= SUDDEN CARDIAC DEATH. FUENTE: FREEMAN Y AL., 2006 (20). ....	13
FIGURA 8: TRAZADO DEL ELECTROCARDIOGRAMA ; DISPONIBLE EN : <a href="https://www.researchgate.net/figure/TRACE-DE-LELECTROCARDIOGRAMME-ECG_FIG5_355792542">HTTPS://WWW.RESEARCHGATE.NET/FIGURE/TRACE-DE-LELECTROCARDIOGRAMME- ECG_FIG5_355792542</a> [ACCESSED 18 MAY, 2022].....	14
FIGURA 9: COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES DEL DOMINIO TEMPORAL DE LA VFC CON LA NORMALIDAD .....	29
FIGURA 10: COMPARACIÓN DEL INTERVALO R-R DE LA NORMALIDAD CON LA MEDIA DEL ESTUDIO .....	30
FIGURA 11: COMPARACIÓN DE LA MEDIA, CUARTIL 1 (Q1) Y CUARTIL 3 (Q3) DE LA VARIABLE PNN50 CON LA NORMALIDAD .....	31
FIGURA 12: COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES DEL DOMINIO DE LA FRECUENCIA DE LA VFC CON LA NORMALIDAD .....	32
FIGURA 13: COMPARACIÓN DE LA MEDIA DE LA RELACION LF/HF CON LA NORMALIDAD .....	33

### **Tablas:**

TABLA 1: PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ELA SEGÚN DIFERENTES SEXOS, CONTINENTES Y REGIONES DE DISTINTO NIVEL ECONOMICO. FUENTE: XU Y AL., 2020 (4).....	2
TABLA 2: FENOTIPOS DE ELA BASADOS EN LA REGIÓN ANATÓMICA DE LA NEUROLOGÍA. FUENTE: GRAD Y AL., 2017 (6).....	4
TABLA 3: SIGNOS Y SINTOMAS SEGÚN LA AFECTACION DE LA ELA.....	5
TABLA 4: PARÁMETROS DE NORMALIDAD .....	19
TABLA 5: PUNTUACIÓN DE LA VFC PRESENTADA POR RANGO DE EDAD Y SEXO. FUENTE: MOORE, 2021 (32).....	20
TABLA 6: EFECTOS DEL GÉNERO EN LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA DE 24 HORAS Y EN LA FRECUENCIA CARDÍACA DE CUATRO GRUPOS DE EDAD. FUENTE: UMETANI Y AL., 1998 (29). ....	20
TABLA 7: BASE DE DATOS DEL ESTUDIO .....	28
TABLA 8: PRINCIPALES ENFERMEDADES PARECIDAS A LA ELA ENCONTRADOS EN LA PRACTICA CLINICA. .....	46

### **Ilustración:**

ILUSTRACION 1: COLOCACIÓN DEL POLAR EN UN PACIENTE .....	47
--	----

## LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS.

---

**ELA:** Esclerosis Lateral Amiotrófica

**ALS:** Amyotrophic Lateral Sclerosis

**HRV:** Heart Rate Variability

**NMS:** Motoneuronas Superiores

**NMI:** Motoneuronas Inferiores

**IC:** Intervalo de Confianza

**PF:** Potenciales de Fasciculación

**ALSFRS-R:** Escala Funcional Revisada de Esclerosis Lateral Amiotrófica

**SNA:** Sistema Nervioso Autónomo

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**FC:** Frecuencia Cardíaca

**SNP:** Sistema Nervioso Parasimpático

**ACh:** Acetilcolina

**VFC:** Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

**NN:** Intervalos normales R-R

**LF:** Baja Frecuencia

**HF:** Alta Frecuencia

**ECG:** electrocardiograma

**TP:** Potencia Total

**ms:** milisegundos

**ms<sup>2</sup>:** milisegundo cuadrado

**lpm:** latidos por minuto

**N/A:** No aplicable

## GLOSARIO

---

- Debilidad focal: categoría de síntomas que consisten en una alteración neurológica de una zona específica del cuerpo, por ejemplo, debilidad del brazo izquierdo, de la pierna derecha, paresia o plejía.
- Heterogeneidad: grupo de enfermedades similares (a nivel genético, clínico)
- Sinapsis: región de interacción entre dos células nerviosas que permite el paso de una señal.
- Fenotipo: todas las características observables y aparentes de un individuo u organismo debidas a factores hereditarios (genotipo) y a modificaciones provocadas por el entorno.
- Prevalencia: El número de casos de una enfermedad en una población en un momento dado, incluyendo tanto los casos nuevos como los antiguos.
- Incidencia: El número de casos que se producen en un año en una población.
- Rigidez muscular: tensión muscular excesiva, que puede provocar dolor muscular (calambres) o dolor en los tendones y sensación de rigidez.
- Espasticidad: rigidez muscular involuntaria, que suele producirse en ciertos músculos con déficit motor.
- Hiperreflexia: signo clínico que se manifiesta en las personas como una respuesta aumentada ante la estimulación de un reflejo osteotendinoso.
- Signo de babinski: Anomalía de un reflejo cutáneo del pie, que indica una lesión del sistema nervioso.
- Atrofia muscular: disminución de la masa de un músculo.
- Disartria: incapacidad para articular palabras de forma normal.
- Fasciculaciones: contracción no voluntaria y localizada de los haces musculares.
- Electroneuromiografía: técnica de exploración funcional para estudiar los nervios, el músculo y la unión neuromuscular.
- Potenciales de fasciculación: traducción eléctrica de una descarga sincrónica espontánea de una unidad de motor o parte de ella.
- Fibrilación: contracciones rápidas y desordenadas de las fibras musculares, especialmente las del músculo cardíaco.
- Potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas: resultan de la excitación de fibras musculares individuales y están asociadas a neuropatías periféricas o enfermedades musculares inflamatorias agudas.
- Biomarcadores: aquella característica biológica, bioquímica, fisiológica etc, mensurables capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos.
- Estimulación magnética transcraneal: técnica de neuromodulación cerebral no invasiva, en la que se aplican corrientes eléctricas de baja intensidad, a través de electrodos colocados en la cabeza del paciente que estimulan determinadas áreas cerebrales.

- Resonancia magnética: técnica de exploración que utiliza ondas y un campo magnético para crear imágenes precisas de una parte del cuerpo.
- Barorreceptores: receptor sensible a la presión sanguínea que se encuentra en el tejido elástico de los vasos sanguíneos.
- Quimiorreceptores: una célula nerviosa capaz de detectar sustancias químicas y transmitir esta información al sistema nervioso central.
- Radicales libres: átomos o moléculas inestables que buscan unirse a otros átomos y provocan reacciones en cadena.

## RESUMEN GENERAL (CASTELLANO E INGLÉS) Y PALABRAS CLAVE.

---

### RESUMEN

**Introducción:** La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un trastorno paralítico progresivo caracterizado por la degeneración de las neuronas motoras del cerebro y la médula espinal. Toca aproximadamente a 1,63 personas por 100.000 cada año en el mundo y afecta más a los hombres. El ejercicio físico y los fármacos son las herramientas más utilizadas para ralentizar la evolución de la enfermedad. El sistema nervioso autónomo juega un papel importante en el mantenimiento de la salud, la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es una técnica eficaz para asegurarse de su funcionamiento. La ELA afecta al sistema nervioso y de hecho a la VFC, desregla el equilibrio del sistema nervioso autónomo en estos pacientes, incluido los riesgos que eso comporta.

**Objetivo:** Entender mejor las disfunciones de la variabilidad cardíaca y sus consecuencias sobre la ELA.

**Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo de pacientes con ELA, del territorio español, analizando la VFC en 34 pacientes. La edad de la población diana es de entre los 28 y 76 años y contamos 19 hombres y 15 mujeres.

**Resultados:** Se midieron los datos de la VFC mediante un análisis espectral y del dominio temporal. De los más relevantes, hemos conseguido obtener los datos de la frecuencia cardíaca, RMSSD, pNN50, potencia de baja frecuencia, potencia de alta frecuencia, relación entre baja y alta frecuencia. Con media respectiva de 81,1 latidos por minutos, 14,5 milisegundos, 5,3%, 364,2 milisegundos cuadrado ( $\text{ms}^2$ ), 97,2  $\text{ms}^2$ , 4,6  $\text{ms}^2$ .

**Discusión:** Todos los estudios analizados junto con el nuestro coinciden y muestran datos anormales en el análisis espectral de la VFC. Es indicativo de una alteración del sistema nervioso autónomo y sobre todo del parasimpático, se refleja mediante los valores de la potencia de baja y alta frecuencia y la relación de las dos. Respecto a los valores del dominio temporal de la VFC, varían según los artículos y no se relacionan siempre con nuestros datos.

**Conclusión:** Según nuestro trabajo descriptivo, existe una disminución de la VFC en los pacientes ELA. Además, se ha demostrado que los pacientes sufren de un desequilibrio del sistema nervioso autónomo provocado por una disfunción del sistema parasimpático, se refleja sobre todo mediante el análisis espectral de la VFC.

**Palabras claves:** Esclerosis lateral amiotrófica, Variabilidad de la frecuencia cardíaca, Sistema nervioso autónomo, Sistema nervioso parasimpático.

## SUMMARY

**Introduction:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive paralytic disorder characterized by degeneration of motor neurons in the brain and spinal cord. It affects approximately 1.63 people per 100,000 each year worldwide and affects more men. Physical exercise and drugs are the most commonly used tools to slow down the progression of the disease. The autonomic nervous system plays an important role in maintaining health and measuring heart rate variability (HRV) is an effective technique to ensure its functioning. ALS affects the nervous system and indeed heart rate variability, dysregulating the balance of the autonomic nervous system in these patients, including the risks involved.

**Objective:** To better understand the dysfunctions of cardiac variability and their consequences on ALS.

**Methodology:** A descriptive study of ALS patients in Spain was carried out, analyzing HRV in 34 patients. The age of the target population was between 28 and 76 years and we counted 19 men and 15 women.

**Results:** HRV data were measured by spectral and time domain analysis. Of the most relevant, we managed to obtain the data of heart rate, RMSSD, pNN50, low frequency power, high frequency power, and the relationship of both. With respective means of 81.1 beats per minute, 14.5 milliseconds, 5.3%, 364.2 milliseconds square ( $\text{ms}^2$ ), 97.2  $\text{ms}^2$ , 4.6  $\text{ms}^2$ .

**Discussion:** All the studies analyzed together with ours coincide and show abnormal data in the spectral analysis of HRV. This is indicative of an alteration of the autonomic nervous system and above all the parasympathetic nervous system, reflected by the values of low and high frequency power and the relationship of both. As for the time domain values of HRV, they vary according to the articles and do not always relate to our data.

**Conclusion:** According to our descriptive work, there is a decrease in HRV in ALS patients. Furthermore, it has been shown that patients suffer from an imbalance of the autonomic nervous system caused by a dysfunction of the parasympathetic system, mainly reflected by spectral analysis of HRV.

**Keywords:** Amyotrophic lateral sclerosis, Heart rate variability, Autonomic nervous system, Parasympathetic nervous system.

# 1. INTRODUCCIÓN.

## 1.1 ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

### 1.1.1 DEFINICIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un trastorno paralítico progresivo caracterizado por la degeneración de las neuronas motoras del cerebro y de la médula espinal. Comienza de forma insidiosa con una debilidad focal, pero se extiende más lentamente hasta afectar a la mayoría de los músculos (1).

Al principio la ELA fue definida primeramente en 1869 por Jean Martin Charcot como una enfermedad pura de la motoneurona (2), afectando tanto a las neuronas motoras superiores como a las neuronas motoras inferiores (3). Ahora está reconocida como un trastorno neurodegenerativo multisistémico con heterogeneidad de enfermedades a nivel clínico, genético y neuropatológico (2). En la última década han surgido datos clínicos de neuroimágenes convincentes que muestran una afectación del sistema nervioso central más amplia de lo que se había reconocido anteriormente. (4–6)

En cuanto a las motoneuronas, sabemos que están agrupadas en poblaciones superiores e inferiores. Las motoneuronas superiores (NMS) se localizan en la corteza cerebral y las inferiores (NMI) en el tronco cerebral y la médula espinal (Fig. 1). Las motoneuronas superiores realizan una sinapsis con las inferiores y se encargan de inducir la actividad muscular para efectuar un movimiento determinado, es decir las contracciones musculares voluntarias. Las inferiores forman sinapsis directamente con los músculos. Entonces las dos actúan en los movimientos musculares voluntarios (7–10).

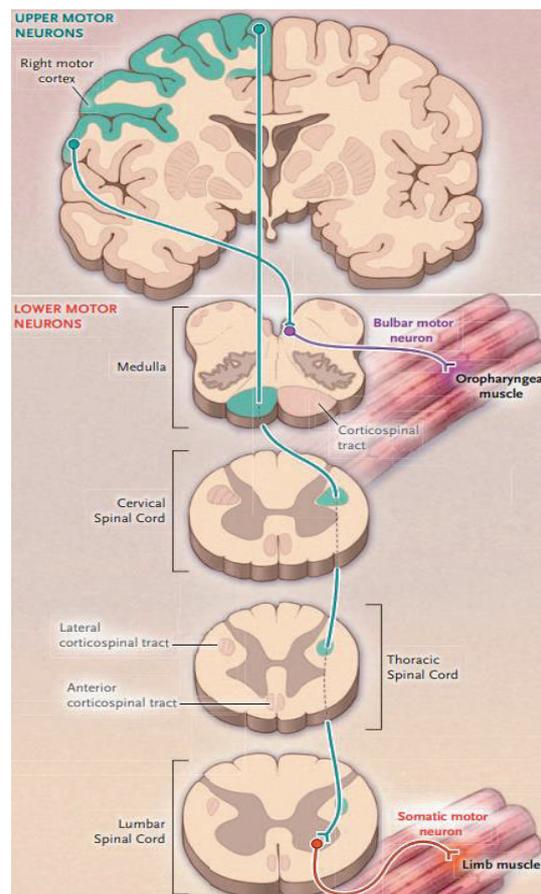


FIGURA 1: SISTEMA NEURAL MOTOR  
FUENTE: BROWN Y AL., 2017 (1).

## 1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Se observó una diferencia respecto a la prevalencia e incidencia a nivel mundial según la etnia de cada población. Se encuentra mayor sobre todo en Europa (1–4), América del Norte (1–4), Oceanía y Asia del Este (4). Suele asociarse a los países más avanzados (4). Toca aproximadamente a 1,63 personas por 100.000 cada año en el mundo (Tabla 1).

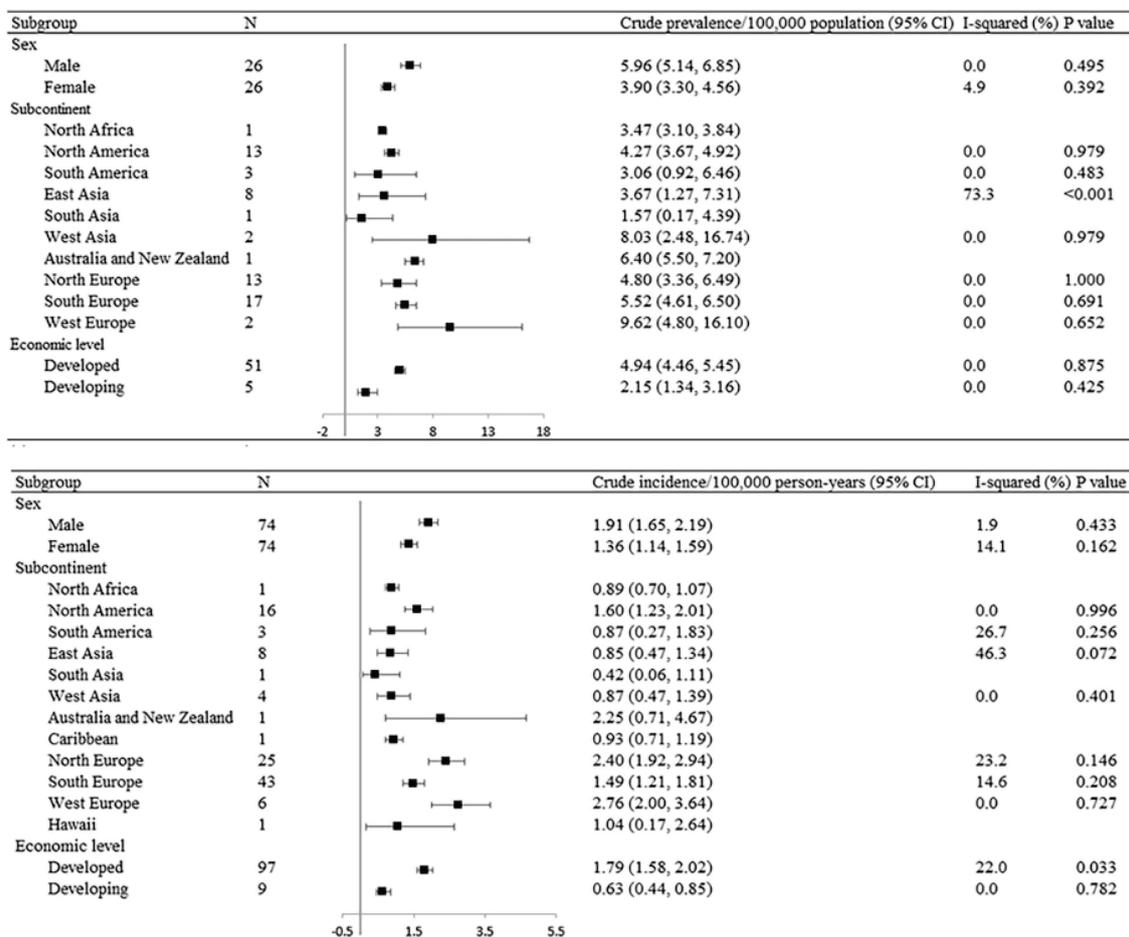


TABLA 1: PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ELA SEGÚN DIFERENTES SEXOS, CONTINENTES Y REGIONES DE DISTINTO NIVEL ECONOMICO. FUENTE: XU Y AL., 2020 (4)

Desde 1959, la prevalencia no subiste cambios significativos, mientras la incidencia ha aumentado (entre 1959 hasta 2019) (Fig. 2) (4).

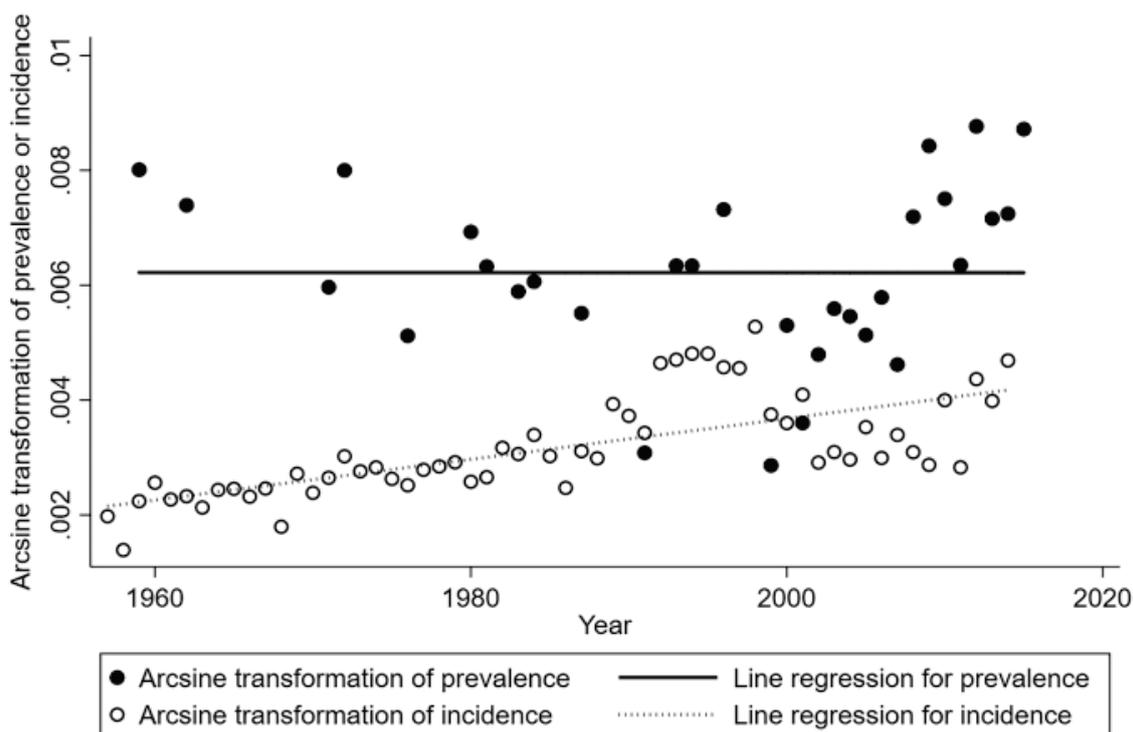


FIGURA 2: PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ELA POR AÑO. FUENTE: XU Y AL., 2020 (4)

Tanto la incidencia como la prevalencia de la ELA son mayores en los hombres que en las mujeres (5).

---

### 1.1.3 CLÍNICA

---

#### 1.1.3.1 CLASIFICACIÓN:

Según la genética, se pueden clasificar las personas que padecen de ELA en dos grupos. Los 10% de los casos que tienen antecedentes familiares conocidos de ELA son llamados ELA familiar y 90% de los casos restantes sin antecedentes familiares conocidos son llamados ELA esporádica. Dentro de estos últimos, se estableció que aproximadamente 5% de los casos presentaban aún mutaciones genéticas no diagnosticadas, lo que indica que se han clasificado erróneamente sobre la base de la historia genética (6).

La ELA pertenece a la familia de las enfermedades de la motoneurona. Existen distintos fenotipos motores diferentes de la ELA y se clasifican principalmente en función de la afectación de las neuronas motoras superiores frente a las inferiores y de la distribución regional de la afectación (Tabla.2) (2).

- Primero hablaremos de las ELA clásicas (se clasifican según la región de afectación): Son casos que presentan tantos signos de afectación de las motoneuronas superiores y de las inferiores, se dividen en la ELA bulbar y la ELA espinal. Podemos encontrar otros subtipos específicos, pero son menos frecuentes (2,3). Tanto en la ELA espinal y ELA

bulbar podemos observar signos de afectación cognitiva (demencia frontotemporal, síndrome pseudobulbar etc.), representa hasta un 50% de los casos de ELA (7).

- Implicación entre NMS y NMI:

Los pacientes con un fenotipo de NMS puro que ha progresado sin signos de NMI, se diagnostican dentro de la esclerosis lateral primaria. Si se trata de un fenotipo de NMI puro, son diagnosticados de atrofia muscular progresiva. Existen otros subtipos menos frecuentes (2).

Estas cuatro variantes son las principales representaciones de la ELA (8).

Región anatómica de afección				
	Región neuronal		Región somática	
Variante fenotípica	NMS	NMI	Músculos bulbares	Músculos de las extremidades
<b>Según el nivel de implicación neuronal</b>				
Típica ELA	+	+	+	+
Esclerosis lateral primaria	++	-	+	+
Atrofia muscular progresiva	-	++	+/-	++
<b>Según la región somática de afectación</b>				
ELA bulbar	-	++	++	-
ELA pseudobulbar	++	-	++	-
ELA espinal	+	+	-	++
<i>ELA, enfermedad lateral amiotrófica; NMS, motoneuronas superiores; NMI, motoneuronas inferiores; +/-, posible pero no típico; +, típica y en grado variable; ++, característica principal</i>				

TABLA 2: FENOTIPOS DE ELA BASADOS EN LA REGIÓN ANATÓMICA DE LA NEUROLOGÍA. FUENTE: GRAD Y AL., 2017 (6)

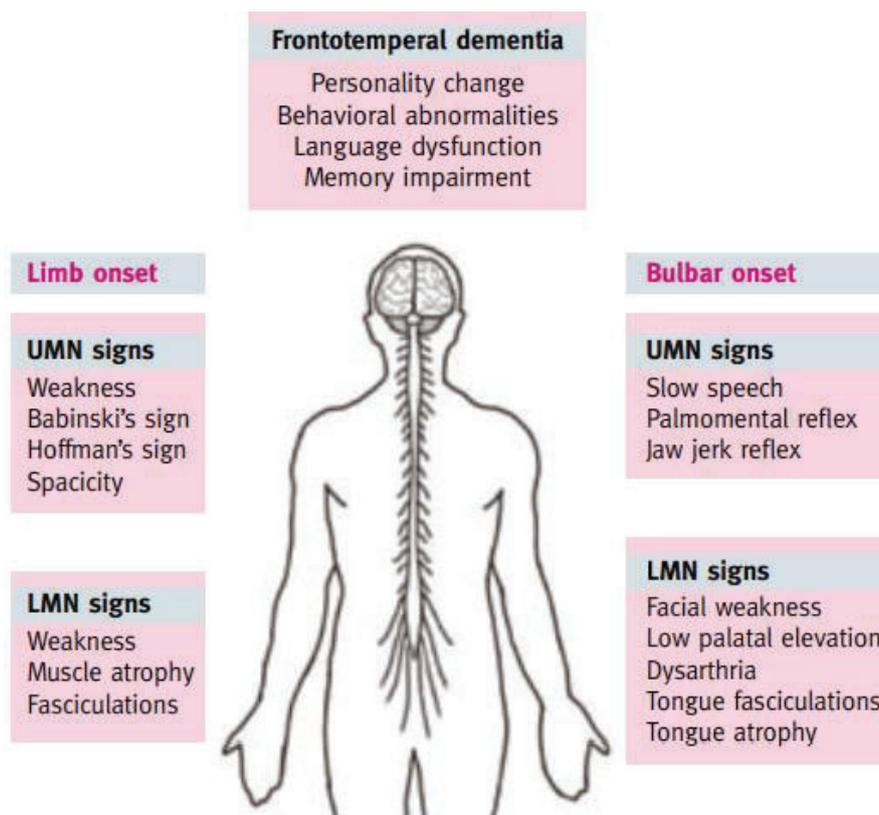
### 1.1.3.2 SIGNOS Y SÍNTOMAS:

El principal síntoma inicial de la ELA es la debilidad progresiva y unilateral en la parte distal de las piernas y/o de los brazos. En una presentación clínica atípica podemos observar afectación cognitiva de tipo frontotemporal, pérdida de peso, fasciculaciones y calambres sin debilidad muscular (8).

Signos y síntomas según las presentaciones clínicas más común (1,8) (Fig.3/Tabla.3):

NMS afectación	NMI afectación	ELA bulbar	ELA espinal
Rigidez muscular y espasticidad	Fasciculaciones	Dificultad con la masticación, la deglución y el habla.	Dificultad con acciones sencillas
Aumento del tono muscular	Atrofia muscular		Cambios en el patrón de la marcha y carrera
Movimientos lentos	Disartria		
Hiperreflexia			
Signo de Babinski positivo en el 30 a 50%			

TABLA 3: SIGNOS Y SINTOMAS SEGÚN LA AFECTACION DE LA ELA.



ALS = amyotrophic lateral sclerosis, LMN = lower motor neurons, UMN = upper motor neurons

FIGURA 3: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL. FUENTE: RALLI Y AL., 2019 (7).

## 1.1.4 ETIOLOGÍA

### 1.1.4.1 FACTORES DE RIESGO INTRÍNSECOS:

#### Predisposiciones genéticas:

En 1993, SOD1 fue el primer gen identificado como predisponente al desarrollo de la enfermedad ELA. Desde entonces, se han identificado más de 120 variaciones genéticas vinculadas al riesgo de padecer la ELA. De estas, solamente 25 genes fueron asociados con la ELA esporádica, la ELA familiar o ambas (8).

Las variaciones genéticas más comunes asociadas con esclerosis lateral amiotrófica son C9orf72, SOD1, FUS, TARDBP (2,3,9).

Las frecuencias globales de mutación de estos principales genes relacionados con la ELA son del 47,7% en la ELA familiar (C9orf72 22,5%, SOD1 18,9%, TARDBP 3,3%, FUS 3,0%) y del 5,2% en la ELA esporádica (C9orf72 3,1%, SOD1 1,2%, TARDBP 0,5%, FUS 0,4%). En la población de europea, las mutaciones genéticas más comunes en la ELA fueron C9orf72, seguido de SOD1, TARDBP y mutaciones FUS (9) (Fig.4).

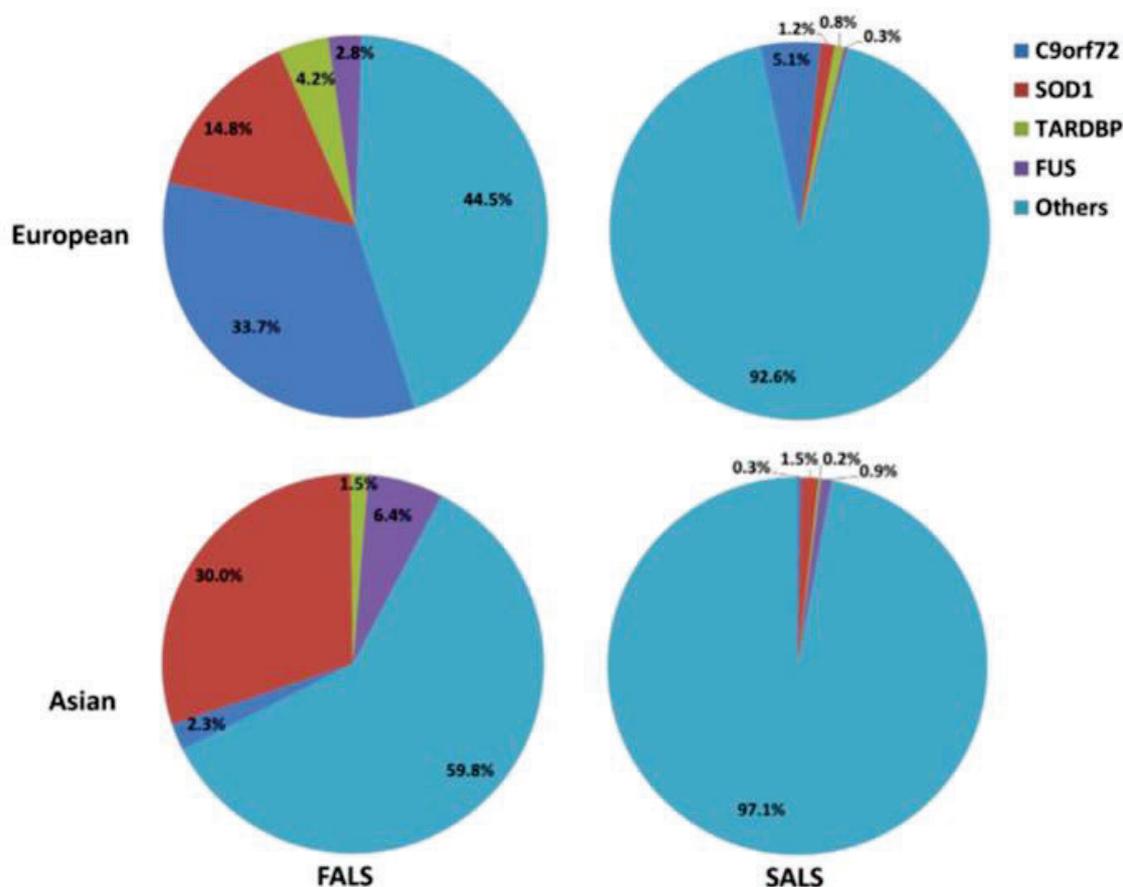


FIGURA 4: ARQUITECTURA GENÉTICA DE FALS Y SALS EN POBLACIONES EUROPEAS Y ASIÁTICAS. FALS= ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA FAMILIAR; SALS= ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA ESPORADICA. FUENTE: ZOU Y AL., 2017 (9).

### Edad:

El riesgo de desarrollar la enfermedad se encuentra mayor a partir de los 50 años y baja después de los 75 años (3,4), pero si miramos a la mortalidad, es más importante entre 30 y 39 años (4), (Fig. 5).

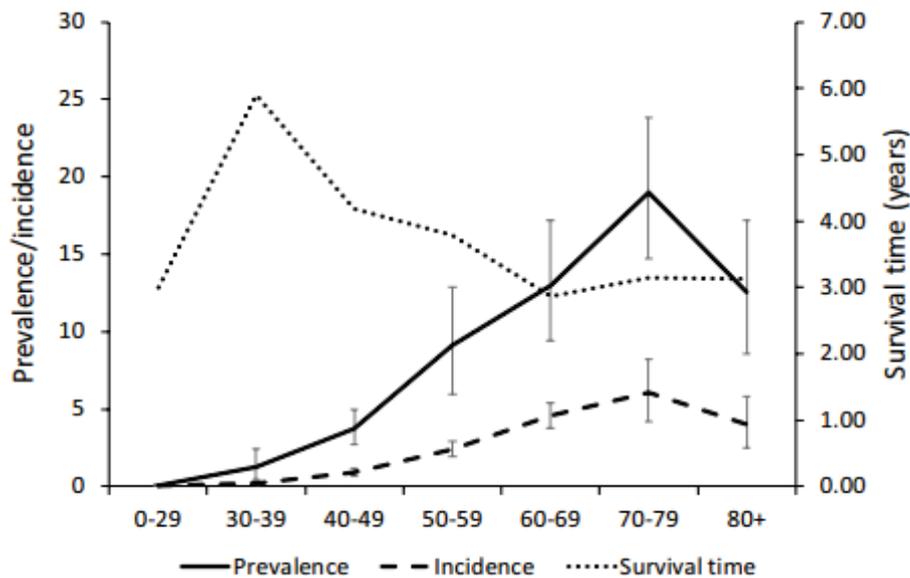


FIGURA 5: PREVALENCIA E INCIDENCIA Y TIEMPO DE SUPERVIVENCIA DE LA ELA POR EDAD. FUENTE: XU Y AL., 2020 (4).

### Género:

Tanto la incidencia como la prevalencia de la ELA en los hombres (incidencia: 1,91, Intervalo de Confianza (IC) 95%: 1,65-2,19; prevalencia: 5,96, IC 95% 5,14-6,85) fueron superiores a los valores correspondientes de las mujeres (incidencia: 1,36, IC 95%: 1,14-1,59; prevalencia: 3,90, IC 95%: 3,30-4,56) (4).

#### 1.1.4.2 FACTORES DE RIESGO EXTRÍNSECOS

Se han identificado cinco factores extrínsecos más importantes, subrayando la etiología multifactorial de la ELA (5,10):

- Exposición previa a metales pesados (incluido el plomo)
- Exposición previa a plaguicidas
- Antecedentes de traumatismos (en particular traumatismo craneal) /lesiones físicas
- Antecedentes de descargas electrónicas
- Exposición previa a disolventes orgánicos.
- Índice de masa corporal inferior a 18,5.

Según un artículo se suele relacionar también con la calidad del agua que consumimos (5).

---

### 1.1.5 DIAGNÓSTICO

---

Todavía no existe un protocolo eficaz para el diagnóstico específico de la ELA, se realiza clínicamente con el apoyo de la electroneuromiografía, mientras que otras pruebas sirven para destacar patologías similares. Los criterios de diagnóstico formal, conocidos como criterios de “El Escorial”, se acordaron por primera vez en 1994 para estandarizar la inscripción de los pacientes en los ensayos clínicos.

En general, definieron cuatro niveles: definitivo, probable, posible o sospecha, en función de la afectación de las NMS, NMI o ambas, en cuatro regiones anatómicas definidas: bulbar, cervical, torácica y zona lumbar.

Considerados demasiado estrictos, fueron revisados en el año 2000 por la “Airline House” para mejorar la sensibilidad del diagnóstico. Los criterios revisados introdujeron la contribución de las investigaciones electrofisiológicas al diagnóstico. Aunque los criterios de Airline House resultantes alcanzaron una buena especificidad, su sensibilidad siguió siendo discutible.

En 2008, un comité de expertos en neurofisiología publicó nuevos criterios de diagnóstico: los criterios de Awaji-shima, que incluían recomendaciones para utilizar datos electrofisiológicos en el diagnóstico de la ELA. Elevaron el valor diagnóstico de los potenciales de fasciculación, considerados equivalentes a los potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas, para ilustrar la denervación aguda, lo que es esencial en la práctica clínica, ya que los potenciales de fasciculación suelen aparecer antes (11).

El tiempo que transcurre entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico de la ELA puede ser largo. Sin embargo, el reconocimiento de la presentación clínica clásica de la ELA debería permitir acortar el tiempo del diagnóstico (7).

Para un buen diagnóstico se utiliza principalmente la clínica y biomarcadores específicos (3):

Clínica (11):

- Debilidad indolora en una extremidad que luego se extiende típicamente a la contralateral
- Problemas de habla o deglución seguidos de afectación motora en las extremidades
- Rigidez muscular y espasticidad progresivas con calambres y fasciculaciones musculares
- Enfermedad respiratoria restrictiva inexplicable con un patrón de debilidad diafragmática
- Caída de la cabeza con signos de la neurona motora superior.

Biomarcadores (3):

- Biomarcadores de la pérdida de NMI: mediante electrodiagnóstico (conducción nerviosa/electroneuromiografía)
- Biomarcadores de la pérdida de NMS: mediante estimulación magnética transcraneal.

- Biomarcadores de imagen: puede resultar difícil el diagnóstico de afectación de las NMS si son enmascaradas por la pérdida de NMI. Se han utilizado varias técnicas de imagen para estudiar la pérdida de neuronas motoras superiores como la resonancia magnética.
- Biomarcadores líquidos: biomarcadores que se encuentren gracias al análisis de sangre y del líquido cefalorraquídeo. Pueden resultar interesante en el futuro, sobretodo los neurofilamentos, son proteínas del citoesqueleto específicas, cuyos niveles aumentan en los fluidos biológicos proporcionalmente al grado de daño axonal (12).

Los biomarcadores, aunque tienen un papel en el diagnóstico, sirven principalmente de diagnóstico diferencial (7).

Los estudios basados en la población estiman que entre el 8 y el 10% de los pacientes diagnosticados de ELA resultaron tener finalmente otra enfermedad de la motoneurona. Para que no se repita, existe una tabla con las principales enfermedades parecidas a la ELA encontrados en la práctica clínica y sus diferenciadores clave (Anexo 1).

---

### 1.1.6 TRATAMIENTO

---

Todavía no existe un tratamiento que nos permite curar esta enfermedad, solamente podemos actuar a nivel sintomatológico. Existen varias formas de tratamiento para intentar retrasar la evolución, las más relevantes son el ejercicio físico terapéutico y el tratamiento mediante fármacos.

Hace poco que el ejercicio físico está recomendado en pacientes que tienen ELA porque antes pensábamos que podría tener un impacto negativo en la evolución de la enfermedad (13). Efectivamente, gracias a estudios, una mejoría de la fuerza muscular, de la consumación de oxígeno y de la fatiga fueron observadas en pacientes con ELA sometidos a un programa de ejercicio basado en entrenamientos de resistencia/aeróbico y entrenamientos de fortalecimiento isométrico (14).

Además, se puede utilizar la Escala Funcional Revisada de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALSFRS-R) para seguir el estado físico de los pacientes con ELA, y así la evolución de la enfermedad (15). Es una de las escalas más utilizadas para evaluar la funcionalidad de estos pacientes.

El ejercicio físico terapéutico podría ayudar a ralentizar el deterioro de la musculatura de los pacientes con ELA y así mantener las puntuaciones en la escala de funcionalidad ALSFRS-R sobre todo a medio y largo plazo comparando con pacientes que hicieron tratamientos mayoritariamente pasivos (15).

Según el metaanálisis de Meng y al. (13), el ejercicio terapéutico puede mejorar la capacidad funcional y la función pulmonar en los pacientes con ELA en comparación con una ausencia de ejercicio. El cambio se ha observado sobre todo a largo plazo, quizás debido al tiempo para los efectos positivos del ejercicio de manifestarse.

Además, podemos destacar que un programa de entrenamiento de fuerza muscular espiratoria de intensidad leve a moderada da resultados significativos en la presión espiratoria

máxima y la ingesta oral, así como al mantenimiento del flujo máximo de tos y la función de deglución (16).

En cuanto al tratamiento farmacológico, ahora, no existe muchos fármacos ya válidos para tratar la ELA. El Riluzol es el único fármaco ampliamente disponible que prolonga la supervivencia de los pacientes con ELA, habiendo demostrado en ensayos clínicos que aumenta la supervivencia media de 11-8 meses a 14-8 meses (3).

El Edaravone es un fármaco que permite eliminar los radicales libres que ha sido aprobado en Japón y hace poco en Estados Unidos. La diferencia en la puntuación de la ALSFRS-R fue significativa tras el tratamiento con Edaravone en comparación con el placebo en una población bien definida de pacientes con ELA. Habría que seguir estudiando si el Edaravone pudiera ser seguro y eficaz en una población más amplia de pacientes con ELA en fase avanzada y estudiar los efectos secundarios a largo plazo (17).

---

### 1.1.7 PRONÓSTICO

---

Hasta ahora la ELA no tiene cura y su tratamiento es básicamente sintomático. Algunas terapias ralentizan la progresión de la enfermedad y, en consecuencia, aumentan la supervivencia. Los pacientes con ELA tienen muchas necesidades, ya que la enfermedad compromete enormemente las habilidades motoras, la comunicación y, a veces, la alimentación y la respiración. Invariablemente, la enfermedad conduce a una enorme disminución de la independencia funcional y de la calidad de vida (18).

Con respecto a la progresión de la ELA y el pronóstico, la edad (pico a los 70 años) y la clasificación fueron los dos factores de riesgo más importantes que determinaron la supervivencia de los pacientes. También se ha descubierto que los factores de riesgo modificables, como el estado nutricional y el nivel del índice de masa corporal, (a menor índice de masa corporal peor pronóstico), modifican el tiempo de supervivencia de los individuos con ELA (10).

En general, la muerte por parálisis respiratoria se produce en un plazo de 3 a 5 años (1).

---

## 1.2 VFC

---

---

### 1.2.1 SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

---

Hay pruebas considerables que apoyan la importancia que tiene el sistema nervioso autónomo (SNA) en la salud y el pronóstico cardiovascular (19). El SNA es un sistema predominantemente eferente que transmite impulsos desde el sistema nervioso central a los órganos periféricos. Sus efectos incluyen el control de la frecuencia cardíaca (FC), la fuerza de contracción del corazón, la constricción y dilatación de los vasos sanguíneos, la contracción y relajación del músculo liso en varios órganos y la secreción glandular (20). Los nervios autónomos constituyen todas las fibras eferentes que salen del sistema nervioso central, excepto

las que inervan el músculo esquelético. Hay algunas fibras autonómicas aferentes que inervan los barorreceptores y quimiorreceptores del seno carotideo y del arco aórtico, que son importantes en el control de la FC, la presión arterial y la actividad respiratoria. El SNA se divide en los sistemas parasimpático y simpático, basándose en las diferencias anatómicas y funcionales (20) (Fig.6).

#### Sistema Parasimpático:

La salida preganglionar del sistema nervioso parasimpático (SNP) surge del tronco cerebral y se conoce como salida craneosacra. El nervio vago (par craneal 10) lleva fibras al corazón y a los pulmones (así como a otros órganos) y es la principal inervación parasimpática de estos órganos. El tono vagal (o tono parasimpático) disminuye con el envejecimiento, y el principal estímulo que aumenta el tono vagal es el ejercicio aeróbico regular. El SNP se ocupa en gran medida de la conservación y el restablecimiento de la energía, provoca una reducción de la FC, disminución de la presión arterial, facilita la digestión, la absorción de nutrientes y la eliminación de residuos. El transmisor químico en las sinapsis del SNP es la acetilcolina (ACh); por lo tanto, las fibras nerviosas que liberan ACh de sus terminaciones se describen como colinérgicas. Las terminaciones nerviosas parasimpáticas postganglionares no sólo responden a la ACh, sino también a la muscarina (receptores de ACh muscarínicos) o a la nicotina (receptores de ACh nicotínicos) (19,20).

#### Sistema simpático:

Los cuerpos celulares de las fibras preganglionares simpáticas se encuentran en las astas laterales de los segmentos espinales de T1 a L2, que comprenden la salida toracolumbar de las cadenas ganglionares simpáticas. La médula suprarrenal está inervada por fibras preganglionares y, por lo tanto, la adrenalina es liberada por la glándula mediante la estimulación de los receptores nicotínicos de Ach. En la mayoría de las terminaciones simpáticas postganglionares, el transmisor químico es la noradrenalina, que está presente en el terminal presináptico, así como en la médula suprarrenal. La síntesis y el almacenamiento de las catecolaminas, adrenalina y noradrenalina en la médula suprarrenal es similar a la de las terminaciones nerviosas postganglionares simpáticas, pero la mayor parte de la noradrenalina en la médula suprarrenal se convierte en adrenalina. La médula suprarrenal responde a los impulsos nerviosos de las fibras preganglionares colinérgicas simpáticas con la secreción de hormonas (20).

A diferencia del sistema parasimpático, el sistema simpático permite que el organismo responda a las necesidades de supervivencia (lucha o huida) o a las situaciones de colapso hemodinámico o insuficiencia respiratoria. Las respuestas simpáticas incluyen un aumento de la FC, de la presión arterial y del gasto cardíaco, un desvío del flujo sanguíneo de la piel y los vasos espláncnicos hacia los que irrigan los músculos esqueléticos, la dilatación de los bronquiolos y una disminución de la actividad metabólica (19).

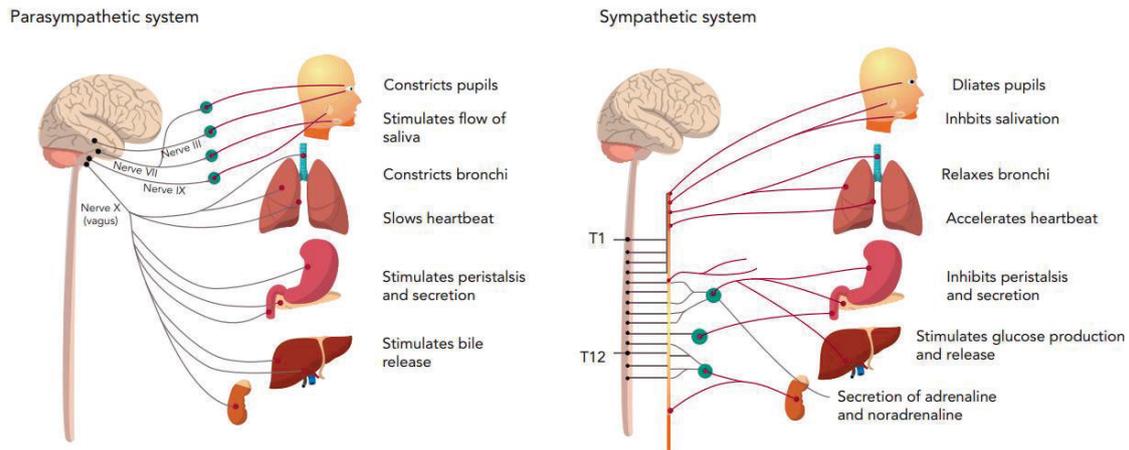


FIGURA 6: ANATOMIA DEL SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO Y SIMPÁTICO CON CONEXIONES Y EFECTOS EN VARIOS SISTEMAS DE ÓRGANOS. FUENTE: SINGH Y AL., 2018 (19).

### Evaluación del sistema autónomo con ejercicios

Se puede demostrar mucho sobre el equilibrio del SNA evaluando varios aspectos con ejercicios utilizando (20):

- **Período de descanso previo a la prueba:** la FC media en reposo en la edad adulta es de aproximadamente 72 latidos por minuto, con un rango de referencia de 60 a 100 lpm. Una FC sinusal en reposo de 100 latidos por minuto o superior representa taquicardia sinusal, y una FC sinusal en reposo de 60 latidos por minuto o inferior representa bradicardia sinusal. La inervación parasimpática parece contribuir en gran medida al mantenimiento de la FC adecuada en reposo.
- **La respuesta de la FC al ejercicio dinámico:** desde el punto de vista clínico, es generalmente cierto que cuanto más alta sea la FC alcanzada durante la prueba de esfuerzo, mejor es el pronóstico. Varios factores pueden afectar a la FC máxima durante el ejercicio dinámico (Fig.7).

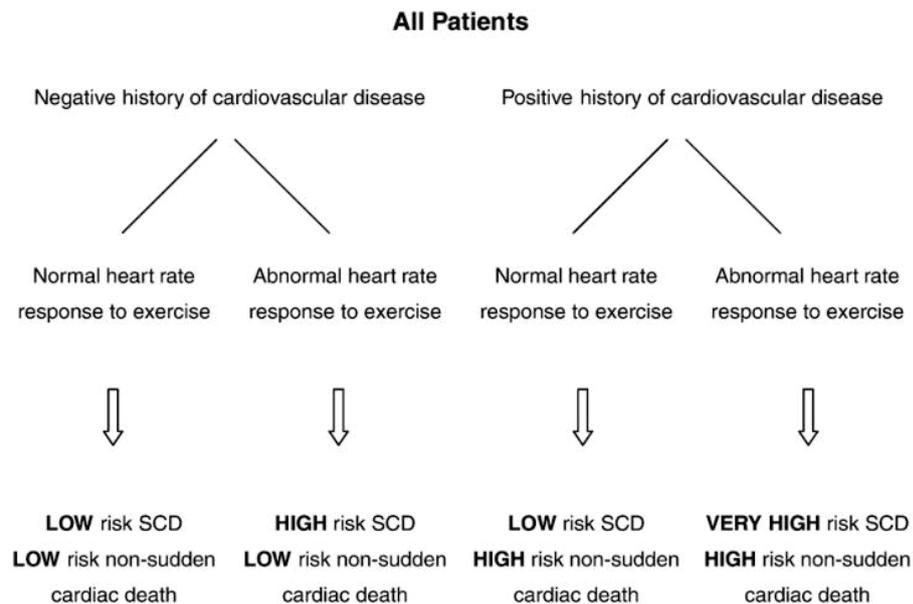


FIGURA 7: MÉTODO ESQUEMÁTICO PARA ESTRATIFICAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR SEGÚN EL GRADO DE DESEQUILIBRIO AUTONÓMICO Y MUERTE CARDIOVASCULAR. \*SCD= SUDDEN CARDIAC DEATH. FUENTE: FREEMAN Y AL., 2006 (20).

- **La recuperación de la frecuencia cardíaca tras la prueba de esfuerzo:** la recuperación a una prueba de ejercicio dinámico implica reactivación del sistema parasimpático y disminución de la actividad simpática, lo que provoca una disminución de la FC.
- **La variabilidad de la frecuencia cardíaca.**

## 1.2.2 MEDICIÓN DE LA VARIABILIDAD CARDÍACA

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se define como la variación fisiológica de la duración del intervalo entre cada latido del corazón. Este intervalo se llama intervalo R-R (Fig.8). Refleja la actividad combinada del tono simpático y parasimpático sobre la FC y sirve como indicador medible de la integridad cardiovascular y para el pronóstico de un paciente (19). La VFC refleja la regulación del equilibrio autonómico, la presión arterial, el intercambio de gases, el intestino, el corazón y el tono vascular (21).

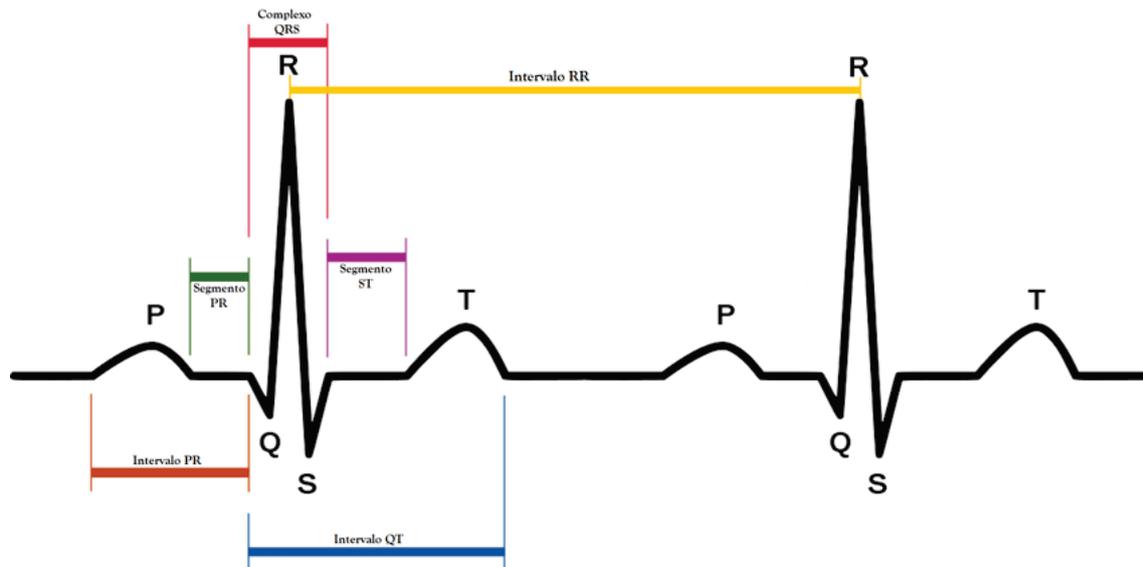


FIGURA 8: TRAZADO DEL ELECTROCARDIOGRAMA ; DISPONIBLE EN : [HTTPS://WWW.RESEARCHGATE.NET/FIGURE/TRACE-DE-LELECTROCARDIOGRAMME-ECG-FIG5\\_355792542](https://www.researchgate.net/figure/TRACE-DE-LELECTROCARDIOGRAMME-ECG-FIG5_355792542) [ACCESSED 18 MAY, 2022]

Existen varios métodos para evaluar la VFC, se dividieron en dos grandes categorías: medidas del dominio temporal y del dominio de la frecuencia.

#### Medidas del dominio temporal:

Los métodos del dominio temporal son básicamente estadísticos y evalúan la VFC por medio de promedios y desviaciones estándares. Permiten determinar la frecuencia cardíaca instantánea o los intervalos entre complejos QRS normales sucesivos (22). Gracias a este método podemos medir la diferencia entre los intervalos normales R-R quitando los latidos ectópicos (NN) (19).

Desde una serie de datos de frecuencias cardíacas instantáneas o de intervalos, particularmente aquéllos registrados sobre períodos largos, tradicionalmente 24 horas, se puede calcular mediciones estadísticas en el dominio temporal, que incluyen (23,24)

- SDNN (milisegundos (ms)): Desviación típica estándar de todos los intervalos NN.
- SDANN (ms): Desviación estándar de los promedios de los intervalos NN en todos los segmentos de 5 minutos del registro completo.
- RMSSD (ms): La raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos NN adyacentes. Se asocia a la estabilidad eléctrica del corazón influenciado por la actividad del SNP.
- LN (RMSSD): Se aplica un logaritmo natural al RMSSD para distribuir las cifras en un rango más fácil de entender.
- SDNN Índice (ms): Media de las desviaciones estándar de todos los intervalos NN para todos los segmentos de 5 minutos del registro completo. Se asocia al correcto funcionamiento del SNA.

- NN50: Número de pares de intervalos NN adyacentes que difieren en más de 50 ms en todo el registro.
- pNN50 (%): Recuento de NN50 dividido por el número total de todos los intervalos NN. Se asocia a la actividad parasimpática.

La serie de intervalos NN también puede convertirse en un patrón geométrico. La serie de intervalos R-R son convertidos en patrones geométricos a partir de los cuales se calculan los siguientes índices:

- Índice triangular de la VFC: Número total de todos los intervalos NN dividido por la altura del histograma de todos los intervalos NN.
- TINN (ms): Anchura de la línea base de la interpolación triangular de diferencia cuadrada mínima del pico más alto del histograma de todos los intervalos NN.
- Índice diferencial (ms): Diferencia entre las anchuras del histograma de diferencias entre intervalos NN adyacentes medidos en las alturas seleccionadas.
- Índice logarítmico: Coeficiente  $\phi$  de la curva exponencial negativa  $k.e^{-\phi t}$  que es la mejor aproximación del histograma de diferencias absolutas entre intervalos NN adyacentes.

#### Medidas del dominio de la frecuencia o análisis espectral:

Con el análisis espectral se obtiene un gráfico en el que se observan los componentes, en frecuencia y amplitud, de una onda compleja. La interpretación de esta información depende del sistema que se va a estudiar.

En un registro de corta duración (5 minutos), los principales componentes que podemos analizar son (23):

- Potencia total (TP): refleja el nivel de las actividades nerviosas autónomas. Es la varianza de los intervalos NN en el segmento temporal.
- Componentes de alta frecuencia (HF) varían entre 0,15 - 0,40 Hz: potencia en milisegundos cuadrado ( $ms^2$ ) en el rango de las altas frecuencias. Esta banda refleja la actividad parasimpática del SNA.
- Componentes de baja frecuencia (LF) varían entre 0,04 - 0,15 Hz: potencia en  $ms^2$  en el rango de las bajas frecuencias. Puede reflejar tanto la actividad simpática como la parasimpática, con predominio de la simpática.
- LF y HF normalizadas (unidad normalizada): representan el valor relativo de cada componente en proporción a la potencia total menos el componente de las frecuencias muy bajas.
- Frecuencia muy baja varían entre 0-0,04 Hz: potencia en  $ms^2$  en el rango de las muy bajas frecuencias. La banda de frecuencia muy baja proporciona un indicador adicional de la función simpática.
- Relación LF/HF ( $ms^2$ ): indica una mayor actividad simpática o una menor actividad parasimpática.

Si se hace un registro de duración más larga (24 horas) aparece, además, un componente de ultra-baja frecuencia que se encuentra en frecuencias menores de 0,004 Hz. Este componente tampoco tiene hasta el momento una correlación fisiológica definida (24).

Los componentes de alta frecuencia (0,15 - 0,40 Hz) reflejan la actividad del sistema nervioso parasimpático mientras que los componentes de baja frecuencia (0,04 - 0,15 Hz) reflejan la actividad del sistema nervioso simpático (19,21,22). La relación entre LF y HF se utiliza para evaluar la distribución fraccional entre los dos sistemas y es un importante marcador del equilibrio simpático/parasimpático (22).

---

### 1.2.3 SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y REGULACIÓN DE LA VARIABILIDAD CARDÍACA

---

La VFC es el resultado de las interacciones entre el SNA y el sistema cardiovascular. La VFC es un indicador del correcto funcionamiento del sistema nervioso (dado que el SNA también está vinculado a los principales sistemas y procesos biológicos, la VFC también vincula la actividad cardiovascular con otros sistemas como el respiratorio o el digestivo). Por tanto, la VFC es una herramienta de utilidad para evaluar la salud general de un individuo (19).

Una actividad cardíaca sana implica un alto grado de variabilidad latido a latido, proporcionando un efecto protector contra el infarto de miocardio o la insuficiencia cardíaca. Un tono parasimpático alto ayuda a mantener la estabilidad del corazón y proteger contra posibles eventos cardíacos adversos. Por el contrario, el aumento del tono simpático aumenta el riesgo de arritmias malignas y muerte cardíaca (25).

El electrocardiograma (ECG) de un individuo sano medido en condiciones de reposo presenta una variación periódica evidente de alta frecuencia (bandas HF: 0,15-0,4 Hz) conocida como arritmia sinusal respiratoria.

La arritmia sinusal respiratoria fluctúa con la respiración, aumentando la FC durante la inspiración y disminuyendo la FC durante la espiración. El tráfico eferente parasimpático hacia el nódulo sinusal se produce principalmente en la espiración y se atenúa durante la inspiración por la broncodilatación. Durante la inhalación, la presión intratorácica disminuye debido a la contracción y el movimiento del diafragma y la expansión de la cavidad torácica. La presión auricular también disminuye debido a esto, lo que permite que regrese más sangre al corazón.

A medida que entra más sangre en el corazón, el sistema vascular y las aurículas se expanden, desencadenando barorreceptores que suprimen el tono vagal, en relación, la FC aumenta. Durante la espiración, el diafragma se relaja, moviéndose hacia arriba, disminuyendo el tamaño de la cavidad torácica, provocando un aumento de la presión intratorácica. Este aumento de la presión inhibe el retorno venoso al corazón, por lo que se produce una menor expansión auricular y activación de los barorreceptores. Como estos barorreceptores ya no actúan para suprimir el tono parasimpático, la FC disminuye (19,20).

La arritmia sinusal respiratoria está regulada por la activación respiratoria de la actividad eferente parasimpática al corazón, lo que hace que la VFC sea una respuesta a las cargas de trabajo cardíacas dinámicas y acumulativas.

Como marcador de cambios crónicos, la VFC también se reduce con el envejecimiento, el estilo de vida sedentario y quizás, el sobre entrenamiento. La FC en reposo no cambia con el envejecimiento, y la reducción de la VFC se atribuye a una disminución del tono parasimpático. Por el contrario, el entrenamiento con ejercicios aeróbicos aumenta la VFC en reposo al incrementar el tono vagal (19,20).

### 1.3 VFC Y ELA

---

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso causada por la muerte de las motoneuronas de la corteza motora, el tronco cerebral y la médula espinal. Cada vez hay más pruebas que demuestran que el sistema nervioso autónomo también se ve afectado en esta enfermedad como parte del complejo proceso degenerativo. Varios estudios hincapié que los pacientes con ELA presentan una disfunción parasimpática y simpática cardíaca (26).

Según el estudio Pavlovic y al., la disfunción y los déficits autonómicos son frecuentes en la ELA, pero modestos. Además, los déficits autonómicos son mayores cuando las motoneuronas superiores están afectadas predominantemente. Los déficits autonómicos eran comunes pero leves en la mayoría de los pacientes, y eran de afectación moderada en una minoría.

La anomalía más frecuente fue la de la alteración cardiovascular, que se produjo en la mitad de los pacientes (26).

El deterioro del sistema autónomo que sea a nivel simpático y parasimpático no se refleja solamente a nivel del sistema cardíaco, afecta a varios sistemas: intestinal, genitales, respiratorio etc. La debilidad y la fatiga de los músculos respiratorios acaban por inducir una insuficiencia respiratoria, principal causa de muerte en esta enfermedad. La segunda causa más frecuente está relacionada con las enfermedades cardiovasculares (27).

Sabemos que estos dos sistemas que sea el cardíaco o respiratorio juegan un papel directo sobre la variabilidad cardíaca y que están correlacionados entre ellos: si la frecuencia respiratoria disminuye, impacta la frecuencia cardíaca que disminuye también y viceversa, pues tienen un impacto directo sobre la variabilidad cardíaca. De lo que se sabe de la VFC, si las variables estudiadas de un individuo superan o se hacen menor de lo normal puede ser indicativo de un trastorno o de un riesgo para la salud del paciente (21,23,28)

Cuando se mide la VFC de una persona, lo ideal sería poder establecer si los valores de los parámetros obtenidos son valores normales o no. Pero para ello habrá que conocer dichos valores de "normalidad" para el resto de la población, para así poder llevar a cabo la comparación. En este sentido, cabe indicar que la comparación con otras personas es difícil, ya que existen muchos factores como la edad, el género, la salud, o las condiciones físicas, el estado mental que deben tenerse en cuenta, ya que influyen directamente en la VFC. Aquí presentamos valores que pueden ilustrar la normalidad, aunque como lo hemos dicho antes esto depende de muchos factores (25,29–31).

Parámetros	Normalidad	Riesgos
Frecuencia cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entre 60-100 latidos por minuto (lpm)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Debajo 50 lpm: bradicardia</li> <li>- Encima 100 lpm: taquicardia</li> <li>- Cuando la frecuencia cardíaca, la VFC suele aumentar.</li> </ul>
Intervalo R-R	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entre 600-1200 ms</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Debajo de los 600 ms: taquicardia</li> <li>- Encima 1200 ms: bradicardia</li> </ul>
SDNN Índice	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Superior a 50 ms: la función reguladora del SNA es buena.</li> <li>- Entre 35-50 ms: la función reguladora del SNA es normal (por debajo se considera como un valor de riesgo para cualquier edad).</li> <li>- SDNN Índice depende de la edad (Tabla 6).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Debajo de 35 ms: riesgo de desarrollar enfermedades inducidas por el estrés, enfermedades cardíacas, es signo de debilidad del SNA.</li> <li>- Debajo de 20 ms: alto riesgo de padecer enfermedades crónicas relacionadas con la disfunción del SNA.</li> </ul>
RMSSD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Superior a los 10 ms (valor de riesgo para cualquier edad).</li> <li>- RMSSD depende de la edad (Tabla 6).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RMSSD por debajo de 10 ms se relaciona con un alto riesgo de desarrollo de enfermedades cardíacas y una disfunción importante del SNP.</li> </ul>
LN (RMSSD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entre 2,5-5ms</li> <li>- LN (RMSSD) depende de la edad (Tabla 5).</li> </ul>	
PNN50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Encima de los 3% (valor de riesgo para cualquier edad)</li> <li>- PNN50% depende de la edad (Tabla 6).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si se encuentra por debajo de los 3% representa un factor de riesgo para la salud del paciente y se relaciona con una disfunción importante del</li> </ul>

		SNP.
Potencia total (TP) (ms <sup>2</sup> )	- Entre 1000 ms <sup>2</sup> y 2000 ms <sup>2</sup>	- TP inferior a 1.000 ms <sup>2</sup> puede considerarse como TP disminuido (debilitado): individuo bajo estrés crónico o con enfermedad relacionada a un desequilibrio autónomo.
LF (0.04-0.15Hz)	- 1170±416 ms <sup>2</sup>	- Baja potencia LF: se relaciona con una baja actividad baroreflexora, desequilibrio de la actividad simpática y parasimpática.
HF (0.15-0.4Hz)	- 975 +/- 203 ms <sup>2</sup>	- Baja potencia HF: se relaciona con una baja funcionalidad del sistema parasimpático, patología cardíaca, estrés, ansiedad. - Sí HF aumenta, HRV suele aumentar también y viceversa.
Relación LF/HF	- Entre 1,0-2,0, se considera clínicamente como estado equilibrado.	- Debajo de 1: desequilibrio en favor del sistema parasimpático. - Encima de 2: desequilibrio en favor del sistema simpático.
VFC	- La VFC depende de la edad (Tabla 5).	Suele ser mayor en los hombres que en las mujeres y en deportistas profesionales. Si se encuentra demasiado disminuida significa que hay una mala adaptación del SNA y representa un factor de riesgo para la salud del individuo.

TABLA 4: PARÁMETROS DE NORMALIDAD

Rango de edad	Género	Ln (RMSSD)	HRV Score
18-25	Hombre	4,46 +/- 0,55	68,68 +/- 8,52
	Mujer	4,23 +/- 0,65	65,09 +/- 9,99
25-35	Hombre	4,19 +/- 0,63	64,48 +/- 9,69
	Mujer	4,02 +/- 0,69	61,83 +/- 10,59
35-45	Hombre	3,92 +/- 0,64	60,26 +/- 9,92
	Mujer	3,82 +/- 0,68	58,72 +/- 10,45
45-55	Hombre	3,68 +/- 0,65	56,65 +/- 9,94
	Mujer	3,73 +/- 0,69	57,35 +/- 10,57
55-65	Hombre	3,46 +/- 0,72	53,27 +/- 11,07
	Mujer	3,48 +/- 0,68	53,50 +/- 10,44
65-75	Hombre	3,42 +/- 0,83	52,66 +/- 12,70
	Mujer	3,21 +/- 0,72	49,35 +/- 11,10
75+	Hombre	3,50 +/- 0,98	53,88 +/- 15,09
	Mujer	3,24 +/- 1,09	49,85 +/- 16,79

TABLA 5: PUNTUACIÓN DE LA VFC PRESENTADA POR RANGO DE EDAD Y SEXO. FUENTE: MOORE, 2021 (32)

Age (yr) and Gender	SDNN (ms)	SDANN (ms)	SDNN Index (ms)	rMSSD (ms)	pNN50 (%)	HR (beats/min)
10-29						
M	*[182 ± 35	*[162 ± 33	*[88 ± 20	*[53 ± 18	*[26 ± 13	*[76 ± 10
F	[147 ± 43	[133 ± 42	[66 ± 18	[43 ± 18	[17 ± 12	[83 ± 8
30-49						
M	*[146 ± 30†	*[131 ± 31†	*[65 ± 14†	34 ± 13†	13 ± 10†	*[76 ± 7
F	[129 ± 30	[114 ± 31	[58 ± 13	31 ± 10†	10 ± 7†	[79 ± 7
50-69						
M	117 ± 30†‡	104 ± 28†‡	46 ± 18†‡	22 ± 8†‡	4 ± 5†‡	78 ± 11
F	125 ± 29	114 ± 29	49 ± 11†	25 ± 7†	5 ± 4†	74 ± 10†
70-99						
M	102 ± 24‡	100 ± 20‡	43 ± 12†‡	22 ± 5†‡	3 ± 2†‡	72 ± 11
F	114 ± 23†	102 ± 22†	38 ± 10†‡	22 ± 8†‡	4 ± 4†‡	73 ± 8†‡

\*p < 0.05, male (M) versus female (F) in same age range. †p < 0.05, other groups versus age range 10 to 29 years for same gender. ‡p < 0.05, other groups versus age range 30 to 49 years for same gender. Data presented are mean value ± SD.

TABLA 6: EFECTOS DEL GÉNERO EN LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA DE 24 HORAS Y EN LA FRECUENCIA CARDÍACA DE CUATRO GRUPOS DE EDAD. FUENTE: UMETANI Y AL., 1998 (29).

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

---

### Hipótesis:

- Los pacientes ELA tienen una VFC reducida comparándola con los datos de normalidad.
- Existe una disfunción del sistema nervioso parasimpático en los pacientes ELA.

### Objetivo general:

Entender mejor las disfunciones de la variabilidad cardíaca y sus consecuencias sobre la ELA.

### Objetivos:

1. Medir la variabilidad cardíaca.
2. Analizar los dominios temporales y de frecuencia.
3. Calcular la frecuencia cardíaca media de los sujetos.
4. Evaluar los datos obtenidos y sus repercusiones clínicas.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS.

---

#### **Diseño del estudio:**

Nuestro trabajo de fin de grado consiste en un estudio descriptivo de pacientes con ELA, del territorio español, analizando la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Forma parte de un estudio experimental, longitudinal, mixto, analítico y prospectivo de un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo que consiste en analizar el impacto del tratamiento combinado de los polifenoles liposomados curcúcula y resveratrol con dutasterida, en la mejor clínica de paciente con ELA tratados con riluzol.

El estudio empezó el 04/12/2021 y se acabará el 17/09/2022 como objetivo el análisis de 80 pacientes.

Dentro del trabajo, analizaremos los datos de cada paciente ELA al día 0, es decir cuando llegan a la primera cita.

Gracias a estos datos, se realizará una comparación con los datos extraídos de la literatura científica.

#### **Procedimiento:**

Un reclutamiento de pacientes es realizado durante dos meses en los centros importantes de ELA del país. Una vez que los pacientes han sido informados de la naturaleza del proyecto mediante la hoja de información, en caso de ser acuerdo, firman el consentimiento informado para participar en el estudio.

Una vez las etapas previas finalizadas, están distribuidos aleatoriamente mediante doble ciego en dos grupos, uno de intervención y uno de control. Al inicio del tercer mes, se empieza a realizar las pruebas necesarias al proyecto principal, facilitándoles el tratamiento farmacológico el mismo día que la valoración, además de las instrucciones a seguir durante los 3 meses de seguimiento en función del grupo al que pertenezcan.

Un seguimiento telefónico de los pacientes se realizará cada semana para detectar incidencias, cambios psíquicos y físicos. Justamente después de los 3 meses de tratamiento, se efectuará de nuevo las pruebas realizadas al inicio (o día 0) y se le informará del tratamiento a seguir durante los últimos 3 meses, durante los cuales se continuará el seguimiento telefónico semanal. De nuevo, se ejecutarán las pruebas al fin de estos 3 meses (6 meses desde el inicio del tratamiento).

Todas estas pruebas se harán en el hospital de simulación de la Universidad Católica de Valencia mientras que el control telefónico se realizará desde la sede de enfermería Ntra. Sra. de los Desamparados, de la Universidad Católica de Valencia.

Este proyecto de investigación fue aprobado por el ministerio de ciencia e innovación.

### **Muestra poblacional y grupos:**

Hoy en día tenemos 34 pacientes de quien podemos analizar los datos sobre los 80 esperados al final del estudio completo. La edad de la población diana es de entre los 28 y 76 años y contamos 19 hombres y 15 mujeres.

### **Criterios de inclusión y exclusión:**

Para elegir los participantes, se aplicarán los siguientes criterios de inclusión o exclusión:

<b>Criterios de inclusión:</b>
Pacientes varones mayores de 18 años; y pacientes mujeres mayores de 50 no fértiles, o entre 18 y 50 años que hayan aceptado el uso de anticonceptivos si se encuentran en edad fértil renunciando a quedarse embarazadas durante la intervención.
Pacientes diagnosticados y sintomáticos de ELA desde al menos 6 meses previos a la inclusión en el estudio.
Pacientes tratados con Riluzol mínimo un mes antes de la inclusión en el estudio.
Aceptación de participación en el estudio mediante la firma del formulario de consentimiento informado.

<b>Criterios de exclusión:</b>
Pacientes con traqueotomía.
Pacientes con ventilación invasiva o no invasiva con presión ventilatoria positiva.
Participación en cualquier otro ensayo o en las 4 semanas previas a la inclusión.
Enfermos con evidencia de demencia.
Enfermos con dependencia de abuso de alcohol o drogas.
Pacientes infectados de hepatitis B o C, o virus de la inmunodeficiencia humana positivo.
Pacientes renales con creatinina 2 veces superior a los marcadores normales 30 días antes de la inclusión.
Pacientes hepáticos con marcadores hepáticos (ALT, AST) elevados 3 veces por encima de los niveles normales 30 días antes de la inclusión.

Los participantes de este estudio serán distribuidos de manera aleatoria en función de una tabla de números para recibir el tratamiento (Grupo intervención) o el placebo (Grupo control).

### **Descripción del material:**

Para la recogida de datos se ha usado un polar H7 bluetooth (Anexo 2). Es un sensor de frecuencia cardíaca Polar H7 que es compatible con los dispositivos Bluetooth® smart ready que admiten el servicio de frecuencia cardíaca. Se requiere una aplicación independiente para ver los datos de frecuencia cardíaca en el dispositivo receptor (por ejemplo, un smartphone).

Además, una aplicación que se llama ELITE HRV fue usada para medir la VFC junta con el análisis realizado con la banda pectoral del Polar H7. Se trata de un programa de análisis.

### **Descripción de las variables:**

A continuación, se describen todas las variables que se han analizado.

Variabes funcionales: las variables medidas durante las distintas pruebas realizadas tratarán de determinar si existe o no una afectación del SNA.

- VFC (Variabilidad de la frecuencia cardíaca) mediante: SDNN Índice, RMSSD, LN (RMSSD), pNN50, intervalo RR, Potencia Total, LF, HF, relación LF/HF, pico LF y pico HF.

### **Desarrollo de las pruebas:**

Las pruebas se han realizado en un aula con temperatura media de 25°, y de humedad entre los 50%-60%.

Para que los datos sean reproducibles, las pruebas se realizarán con pacientes sentados durante cinco minutos antes de las primeras recogidas de datos. Dentro de estos cinco minutos de adaptación, se colocaba el polar H7 debajo del apéndice xifoides de cada paciente.

El tiempo de recogida de datos fue de 1 minuto, siguiendo el protocolo de M. Moya-Ramon, 2021 (33).

El análisis de los datos fue realizado gracias a la aplicación ELITE HRV conectada con la banda pectoral del Polar H7.

### **Análisis estadístico:**

Previo al cierre de la base de datos clínica y a la realización del análisis, se elaborará un plan de análisis estadístico (PAE), en el que se describirán los métodos estadísticos a utilizar y el estudio concreto de cada una de las variables incluidas.

Las variables continuas se describirán mediante medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación típica, percentiles 25 y 75, mínimo y máximo), incluyendo el número total de valores válidos.

## 4. RESULTADOS.

---

Al principio, se incluyeron 37 pacientes en el grupo ELA, pero hemos elegido de analizar los datos de solamente media edad de 47 años y con una media de 3 años y 8 meses de evolución de la enfermedad. Los 3 pacientes fueron marcados y para el resto, los datos no pudieron ser analizados.

Los resultados son representados en la tabla 7, corresponden a los datos recogidos durante la prueba inicial del estudio:

- La frecuencia cardíaca que se subdivide en 3 otras categorías: frecuencia cardíaca mínima registrada, frecuencia cardíaca máxima recogida en 1 minuto, y la media de la frecuencia cardíaca durante este minuto de prueba. Los valores fueron de 74 lpm, 92,4 lpm y 81,1 lpm.
- La VFC según el dominio temporal que se subdivide en 5 categorías: RMSSD expresado en milisegundos, el intervalo RR medio. La media respectiva de estos valores es de 14,5 ms, 26,6 ms, 2,5 ms, 5,3% y 753,6 ms.
- La VFC según el dominio frecuencia que se subdivide en 6 categorías: la potencia total ( $\text{ms}^2$ ), la potencia HF ( $\text{ms}^2$ ), el pico LF expresado en hercios, y el pico HF (Hz). La media respectiva de estos valores es de 1,232  $\text{ms}^2$ , 0,071 Hz y 0,232 Hz.
- La media VFC: 42,5.

Gracias a la recogida de estos datos hemos realizado una media, mediana, desviación típica, valores máximos y mínimos de todos los datos presentados anteriormente, que nos servirá para comparar nuestros resultados con la literatura científica encontrada.

Variables												
Paciente	Frecuencia cardíaca (FC)			VF C	Resultados de la VFC en el dominio del tiempo						Resultados	
	Min FC	Max FC	Mediana FC		RMSSD (ms)	SDNN Índice (ms)	LN (RMSSD) (ms)	pNN50 (%)	Intervalo medio RR (ms)	Potencia total (ms <sup>2</sup> )	Relación LF/HF	P
<b>1</b>	65	73	69	43	16,10	22,8	2,8	0	867,0	340,1	2,1	
<b>2</b>	72	78	74	35	9,80	13,7	2,3	0	809,8	61,2	1,4	
<b>3</b>	71	78	74	34	9,40	13,8	2,2	0	815,5	43,2	1,7	
<b>4</b>	66	78	70	39	12,54	34,4	2,5	0	856,6	163,8	10,1	
<b>5</b>	66	73	69	39	12,44	18,0	2,5	0	865,7	223,2	4,5	
<b>6</b>	82	90	86	26	5,40	15,9	1,7	0	699,9	28,7	1,6	
<b>7</b>	58	74	66	52	28,90	44,4	3,4	9	914,3	768,5	3,4	
<b>8</b>	61	69	64	36	10,60	23,8	2,4	0	936,0	161,4	3,7	
<b>9</b>	66	96	82	67	75,62	55,7	4,3	33	735,1	1502,9	2,8	1
<b>10</b>	90	98	93	32	8,10	13,0	2,1	0	642,2	103,2	2,6	
<b>11</b>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
<b>12</b>	70	77	73	33	8,50	17,6	2,1	0	817,7	135,8	8,5	
<b>13</b>	106	111	109	20	3,70	6,5	1,3	0	552,8	45,7	5,1	
<b>14</b>	69	116	83	68	81,96	66,7	4,4	36	731,2	3036,7	0,1	
<b>15</b>	61	95	75	58	44,50	73,9	3,8	13	802,6	1362,0	0,8	
<b>16</b>	62	73	68	43	16,10	37,3	2,8	1	880,1	220,6	3,8	

<b>17</b>	85	93	89	31	7,60	13,6	2,0	0	677,0	15,9	2,7	
<b>18</b>	70	80	75	39	12,9 0	23,9	2,6	0	803,4	172,6	1,9	
<b>19</b>	57	64	60	45	18,7 7	25,9	2,9	0	1001,4	342,6	2,7	
<b>20</b>	65	22 9	98	76	143, 37	153,9	5,0	62	661,8	11588,6	0,6	4
<b>21</b>	69	86	75	91	19,8 0	37,5	3,0	1	804,8	766,2	2,3	5
<b>22</b>	73	79	76	26	13,6 0	11,6	2,6	0	790,1	60,4	1,4	
<b>23</b>	N/ A	N/ A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
<b>24</b>	70	78	73	46	12,6 0	20,6	2,5	0	818,1	181,5	0,6	
<b>25</b>	87	97	92	44	13,3 0	14,7	2,6	0	651,3	78,5	3,3	
<b>26</b>	72	99	87	52	29,1 0	50,4	3,4	10	694,5	1138,9	6,3	9
<b>27</b>	10 4	11 6	109	19	5,40	14,2	1,7	0	552,7	171,6	9,1	
<b>28</b>	69	96	78	39	25,8 0	57,7	3,3	7	770,5	1581,3	4,3	1
<b>29</b>	76	87	81	36	10,2 0	26,1	2,3	0	742,3	213,8	4,1	
<b>30</b>	N/ A	N/ A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
<b>31</b>	68	96	84	26	24,4 0	57,5	3,2	6	717,2	3622,6	23,3	3
<b>32</b>	89	95	92	39	5,50	10,0	1,7	0	650,8	26,5	4,3	
<b>33</b>	79	96	88	49	12,9 0	31,8	2,6	0	686,9	694,1	9,0	6
<b>34</b>	75	88	79	39	6,80	21,5	1,9	0	761,1	90,4	8,3	

<b>35</b>	11 4	12 4	121	49	3,40	8,3	1,2	0	497,5	16,7	3,8	
<b>36</b>	53	58	56	30	24,0 0	24,4	3,2	0	1079,1	346,6	0,5	
<b>37</b>	77	10 2	91	40	17,6 0	38,6	2,9	1	664,4	470,3	8,4	
<b>Media</b>	74, 0	92, 4	81,1	42, 4	22,0 8	32,3	2,7	5,3	763,3	875,8	4,4	
<b>Mediana</b>	70, 0	89, 0	78,5	39, 0	12,9 0	23,9	2,6	0,0	765,8	197,7	3,4	
<b>Desviaci ón típica</b>	13, 9	28, 5	14,2	15, 5	27,7 5	27,9	0,8	13,2	124,9	2067,5	4,4	
<b>Min</b>	53, 0	58, 0	56,0	19, 0	3,40	6,5	1,2	0,0	497,5	15,9	0,1	
<b>Q1</b>	66, 0	78, 0	73,0	33, 3	8,73	14,3	2,1	0,0	679,5	81,5	1,8	
<b>Q3</b>	78, 5	96, 8	88,8	48, 3	22,9 5	38,3	3,2	1,0	818,0	748,2	5,0	
<b>Max</b>	11 4,0	22 9,0	121, 0	91, 0	143, 37	153,9	5,0	62,0	1079,1	11588,6	23,3	

Tabla 7: BASE DE DATOS DEL ESTUDIO

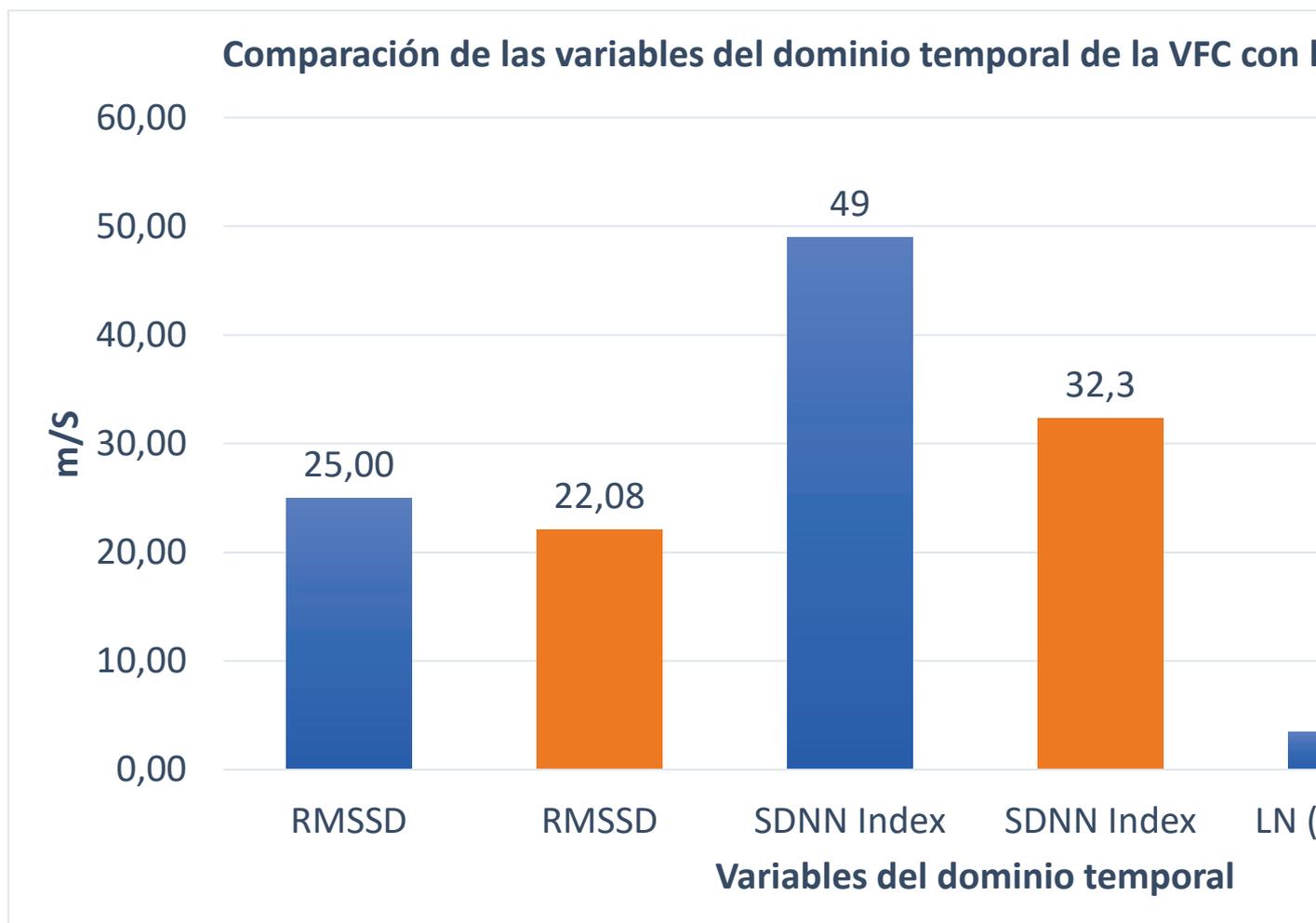


FIGURA 9: COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES DEL DOMINIO TEMPORAL DE LA VFC CON LA N

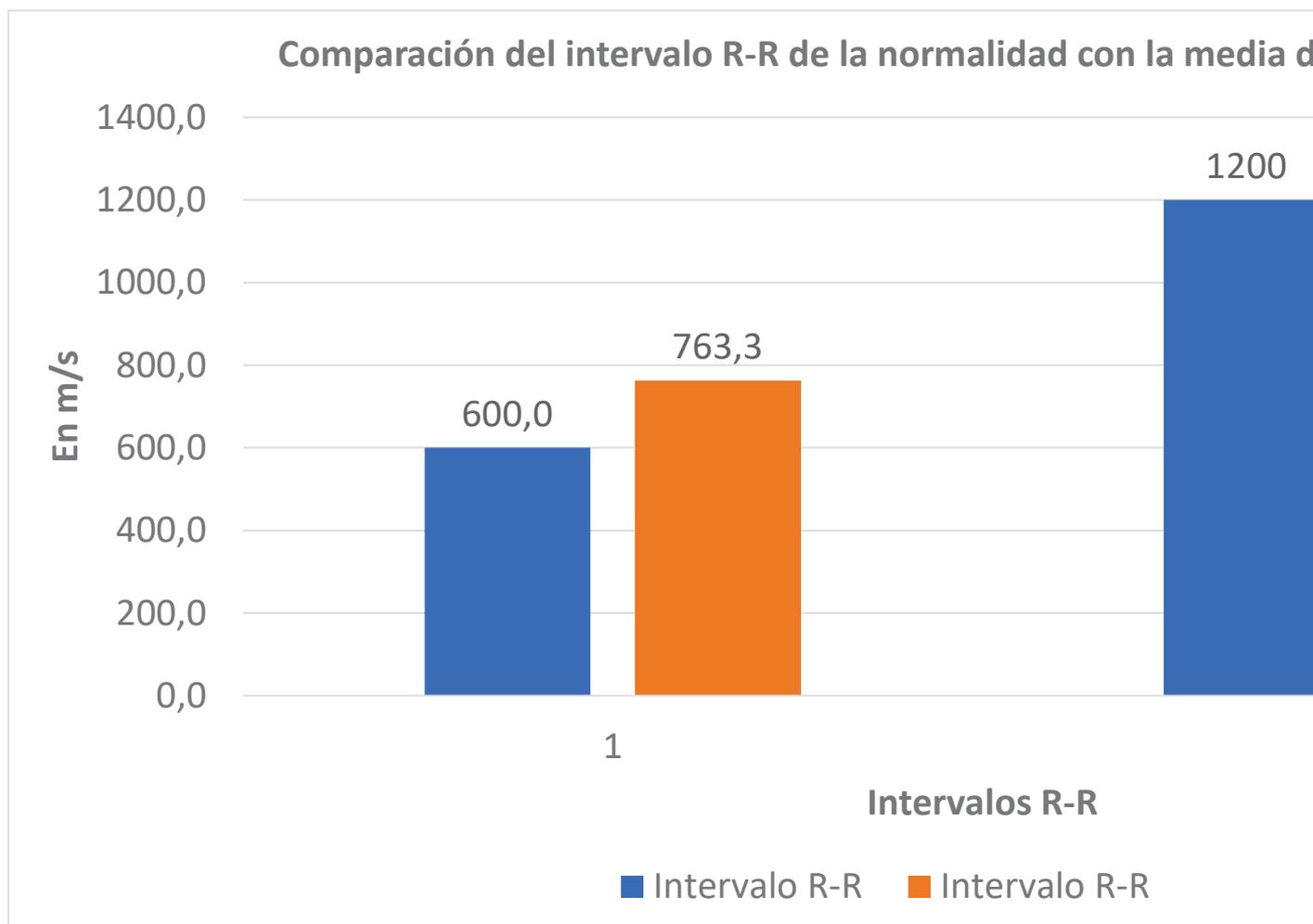


FIGURA 10: COMPARACIÓN DEL INTERVALO R-R DE LA NORMALIDAD CON LA MEDIA DEL I

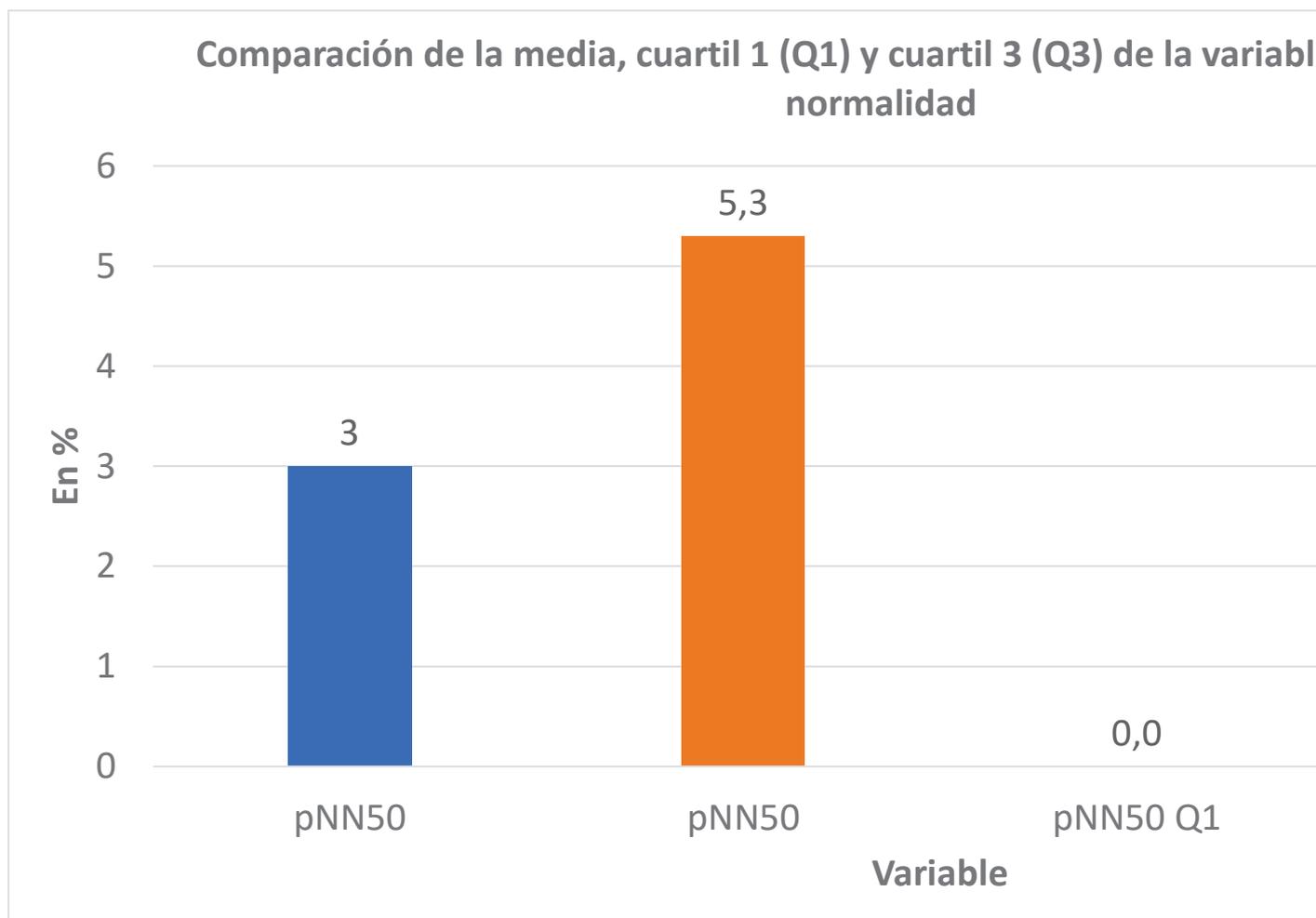


FIGURA 11: COMPARACIÓN DE LA MEDIA, CUARTIL 1 (Q1) Y CUARTIL 3 (Q3) DE LA VARIABLE PNN50 C

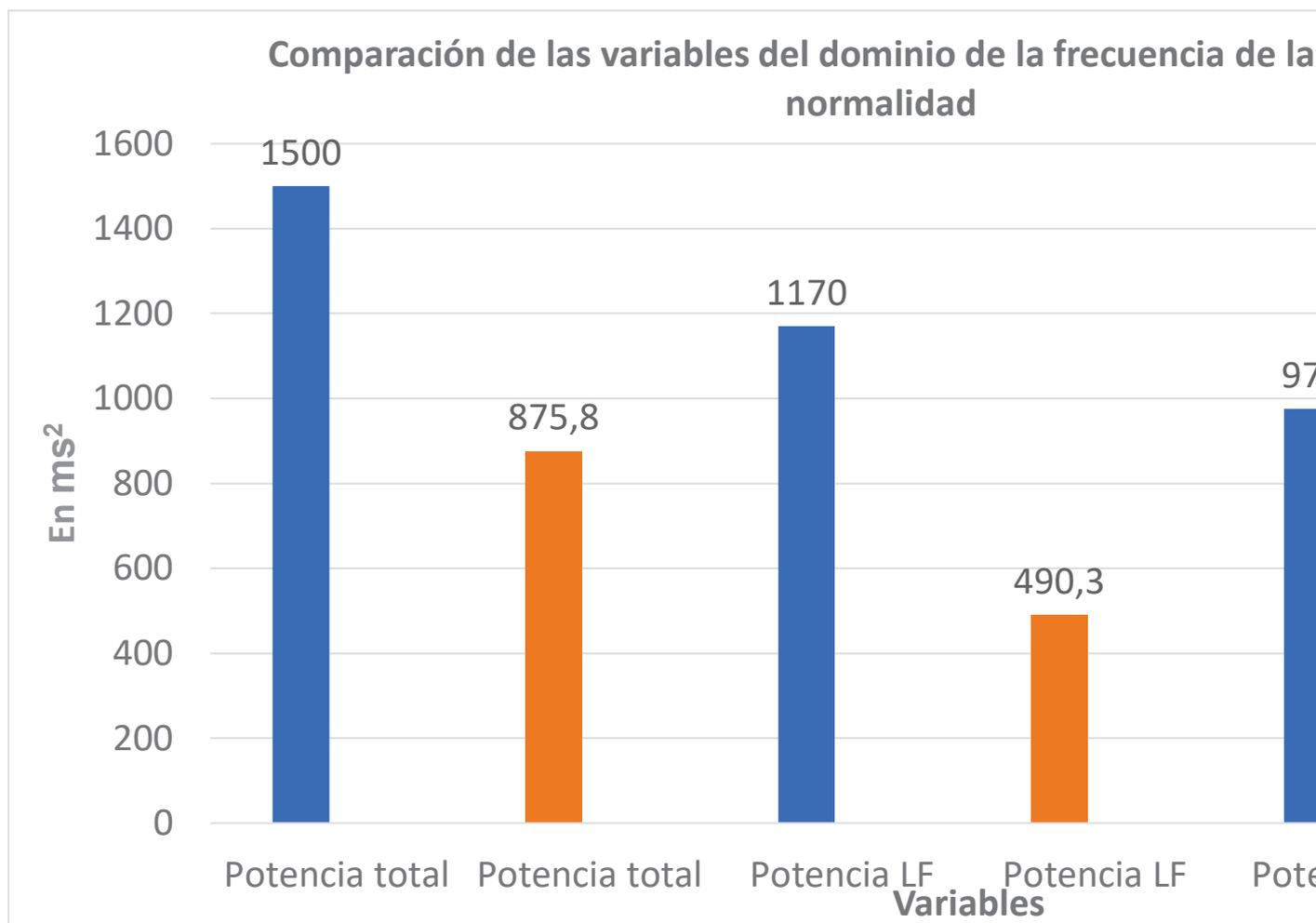


FIGURA 12: COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES DEL DOMINIO DE LA FRECUENCIA DE LA VFC CON

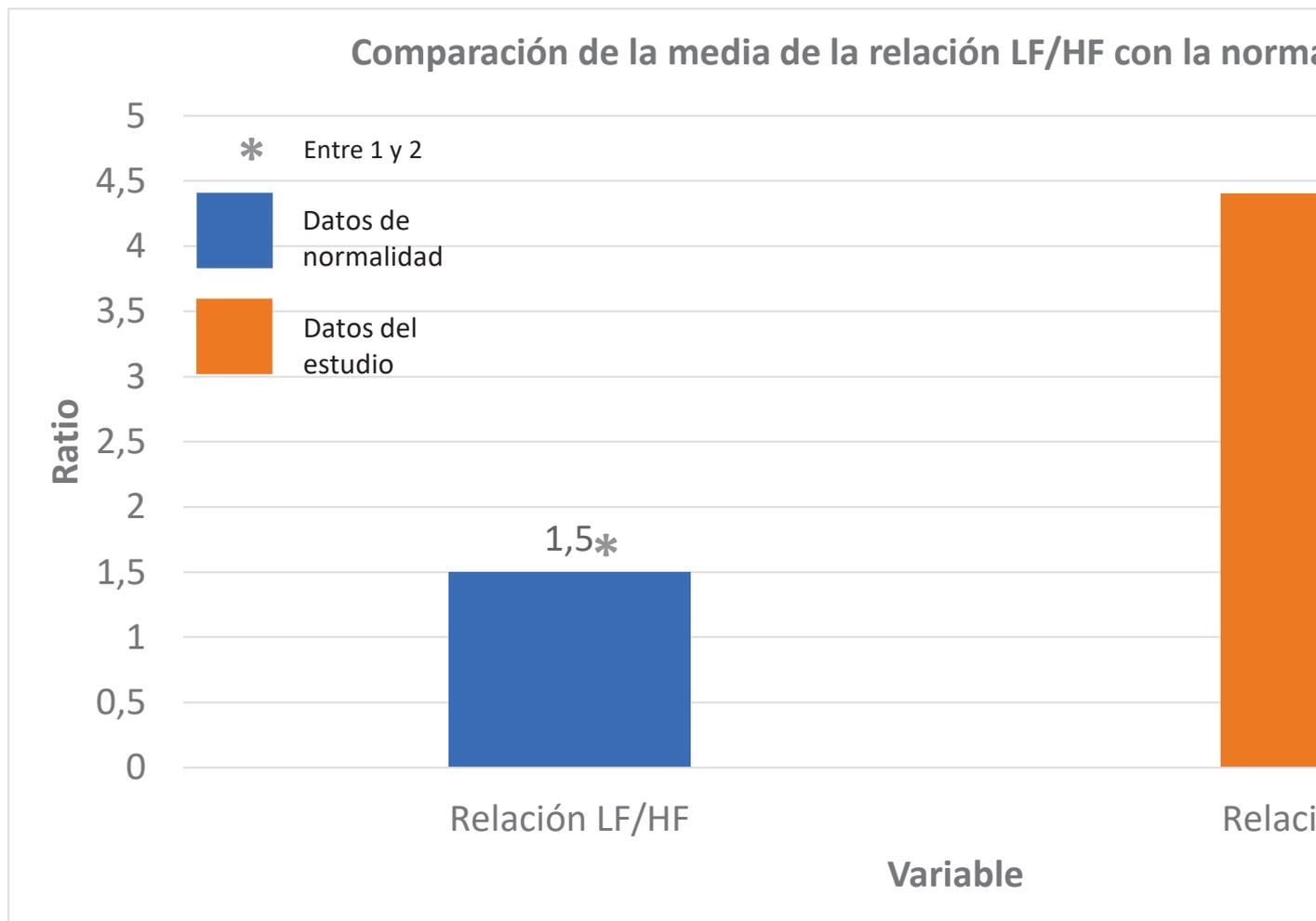


FIGURA 13: COMPARACIÓN DE LA MEDIA DE LA RELACION LF/HF CON LA NORMALIDAD

## 5. DISCUSIÓN.

---

Los resultados que hemos presentado nos permiten realizar una comparación con 1) nuestros parámetros de normalidad 2) con otros pacientes ELA revisados en revisiones científicas.

### 5.1.COMPARACIÓN ENTRE PARÁMETROS DE NORMALIDAD Y LOS PACIENTES ELA DEL ESTUDIO

---

Como se mencionó anteriormente, la frecuencia cardíaca tiene un impacto directo sobre la variabilidad cardíaca, a mayor frecuencia cardíaca, los intervalos R-R se reducen y así la VFC disminuye. Empezaremos a analizar esta variable.

La media de la FC en los 34 pacientes del estudio es de 81,1 (consideremos 81) lpm (registrado durante la prueba de 1 minuto), pertenecen en los rangos óptimos de un adulto sano que se sitúa entre 60 y 100 lpm. Además, si miramos los percentiles 25 y 75 que son de 73 lpm y 88,8 (89) lpm, para a lo menos un 75% de nuestros pacientes, pertenecemos a los rangos normales (60-1200 lpm).

En cuanto a la mediana, nos sirve para eliminar los valores atípicos de nuestra población, ya que la media los tendrá en cuenta y esto podría distorsionarla. Este valor es más característico del medio de una población, ya que corta el grupo en dos, los que están arriba de este valor y los que están abajo. Como nuestros datos no son simétricos, la mediana y la media serán diferentes mientras que serían similares si nuestros datos fueran simétricos. Nuestra mediana es de unos 78,5 (79) lpm, quiere decir que el 50% de los pacientes se encuentran por encima de este valor mientras que los otros 50% se encuentran por debajo.

En nuestro caso tenemos una muestra bastante diversa, por eso la desviación típica obtenida es de uno 14,2 lpm.

Pasamos al análisis de la VFC, primero en el dominio temporal de la VFC. La media de la variabilidad RMSSD es de 22,08 ms, si lo comparamos con nuestros datos dicho-normales, nos encontramos por encima de los 10 ms que corresponde al valor de riesgo más importante. Sabiendo que por debajo se considera como una disfunción importante del SNP asociado al riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas. Comparando la media obtenida del grupo ELA con la media por edad (Tabla.5): 22,08 ms, pertenece a la normalidad: 22±8; 25±7 ms (nuestro grupo pertenece a la franja de 50-69 años). Tendríamos que observar la evolución a lo largo del estudio para vigilar si disminuye con el tiempo o no.

Además 25% de nuestros pacientes tienen una RMSSD igual o inferior a 8,73 ms, por debajo de los 10 ms. Aunque la media RMSSD se sitúa dentro de la norma por edad en individuos sanos, estamos debajo de la franja para a lo menos 25% de los pacientes. Eso indica que, al mínimo, 25% del grupo tiene una disfunción parasimpática llamativa.

La mediana es de unos 12,90 ms, y difiere de la media. Sabiendo que la mediana se puede considerar como más representativa de la muestra, se ilustra por la desviación típica obtenida que es de uno 27,75 ms. Se encuentra debajo de los rangos de normalidad.

Si seguimos con el análisis del SDNN índice, tenemos una media de 32,3 ms, se encuentra debajo de los 35 ms, refleja una debilidad del SNA y representa un riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. Si miramos la media por edad, que en pacientes 50-69 años es entre  $46\pm 18$  y  $49\pm 11$  ms, estamos por debajo de lo esperado, aunque algunos se pueden encontrar en los rangos bajo de la normalidad si tomamos valores extremos (de la desviación típica).

25% de nuestros pacientes se encuentran por debajo de un 14,3 ms, es representativo de una disfunción llamativa del SNA.

Nuestra mediana es de unos 23,9 ms, se encuentra también debajo de los rangos de normalidad.

En nuestro caso tenemos una muestra bastante diversa, la desviación típica es 27,9 ms.

La media del valor LN (RMSSD) del grupo de 34 pacientes es de 2,7 ms, se sitúa en la norma que varía entre 2,5-5 ms (rango para cualquier edad/sexo). Si nos referimos a la tabla 5, la media de nuestro grupo, según la edad, es de  $3,68\pm 0,65$ ;  $3,73\pm 0,69$  ms, pues estamos por debajo de ella. 75% de los pacientes tienen un valor de 2,9 ms, estamos por debajo de lo esperado y se considera que existe una disfunción del SNP para a lo menos un 75% de los pacientes.

La mediana es de 2,6 ms, debajo también de lo considerado como normal.

La desviación típica es de 0,8 ms, se puede considerar el grupo como homogéneo.

Para el análisis del pNN50, estamos a una media de 5,3%, estamos por encima de los 3%, debajo seríamos a valores representativas de una disfunción llamativa del SNP. Comparando al rango normal por edad, la media de los pacientes está dentro de lo esperado: dentro de la franja 50-69 años que varía entre  $4\pm 5$  y  $5\pm 4$ %. Si miramos los percentiles 25 y 75, 25% de los pacientes se encuentran a un valor de 0%, y el 75% a un valor igual o por debajo de 1%, eso significa que al mínimo 75% tienen un desequilibrio del SNA y una disfunción del SNP.

Nuestra mediana es de 0%, se encuentra también debajo de los rangos de normalidad. Eso puede ser indicativo de valores atípicos dentro del grupo de paciente, que indica que la media para este valor no es tan representativa del grupo como la mediana. Se ilustra también gracias a la desviación típica que es de 13,2%, indica que el grupo no es homogéneo para esta variable.

Pasamos al intervalo R-R, la media es de 763,3 ms, se encuentra dentro de los valores normales establecidas que varía de 600 ms a 1200 ms según los individuos, el sexo y la edad. 25% de nuestros pacientes se encuentran igual o por debajo de 679,5 ms y el 75% igual o por debajo de 818 ms, en los dos casos están dentro de los rangos dicho-normales. Eso es signo que la recuperación cardíaca es buena.

Nuestra mediana es de unos 765,8 ms, quiere decir que el 50% de los pacientes se encuentran por encima de este valor mientras que los otros 50% se encuentran por debajo. Nuestra mediana se encuentra también dentro de los rangos de normalidad.

Obtenemos una desviación típica de 124,9 ms, el grupo no es homogéneo y sugiere que algunas de nuestros valores son atípicas y puede desviar los resultados de la media, tendríamos que compararlo con los valores siguientes del protocolo para ver si siguen un patrón similar, y así observar cambios o no.

Pasamos ahora al análisis del dominio de la frecuencia o análisis espectral, primero la TP, nuestro grupo de paciente ELA tiene una media de unos 875,8 ms<sup>2</sup>, este valor se encuentra por debajo de lo normal que suele ser entre 1000 y 2000 ms<sup>2</sup>. Se considera como un signo de desequilibrio del SNA, de un individuo bajo estrés crónico o con enfermedad que afecta al sistema autónomo. Dentro del grupo, 25% de los pacientes se encuentran igual o por debajo de 81,5 ms<sup>2</sup> y 75% igual o por debajo de 748,2 ms<sup>2</sup>, son valores por debajo de lo normal indicado en un individuo sano. Nuestra mediana es de uno 197,7 ms<sup>2</sup>, difiere mucho de nuestra media, indica que el grupo no es homogéneo, esto se ilustra también gracias a la desviación típica de 2067,5 ms<sup>2</sup>.

El análisis de la potencia LF indica una media de 490,3 ms<sup>2</sup>, se encuentra debajo de la media esperada de 1170±406 ms<sup>2</sup>. Las bandas LF representa la actividad baroreflexora del cuerpo, así como la actividad parasimpática como simpática. Los valores obtenidos representan una disfunción del sistema autónomo tanto a nivel simpático como parasimpático. El 25% de los pacientes tienen valores igual o por debajo de 61,6 ms<sup>2</sup>, representan valores muy bajos, pues, un riesgo para la salud. El 75% de los pacientes se encuentran también por debajo de lo normal (506,7 ms<sup>2</sup>).

La mediana es de 151,8 ms<sup>2</sup>, difiere mucho de nuestra media, puede indicar que el grupo no es homogéneo, esto se ilustra también gracias a la desviación típica de 945,7 ms<sup>2</sup>.

La potencia HF refleja la actividad parasimpática del SNA, se puede llamar también bandas respiratorias porque se relaciona con el ciclo respiratorio. La media para nuestro grupo de paciente es de 385,5 ms<sup>2</sup>, nos encontramos lejos de los rangos de normalidad que tienen que oscilar entre 975±203 ms<sup>2</sup> en un individuo sano. La disminución de la potencia del HF se puede relacionar con el estrés, el pánico, y la ansiedad, pero también con una mala modulación del tono parasimpático que ayuda a mantener la regulación autonómica dinámica importante para la salud

cardiovascular, sabiendo que la inhibición parasimpática deficiente está implicada en el aumento de la morbilidad. Además, si miramos a los percentiles, 25% de los pacientes están igual o por debajo de  $16,5 \text{ ms}^2$  y el 75% igual o por debajo de  $154,3 \text{ ms}^2$ , son valores que se pueden considerar como alarmantes. La mediana es de unos  $43,9 \text{ ms}^2$ , difiere bastante de nuestra media, sugiere que algunos valores pueden ser atípicas para la muestra estudiada y que la media no es tan representativa, se refleja por la desviación típica de la variable:  $1283,2 \text{ ms}^2$ .

Ahora si pasamos al análisis de la relación LF/HF, la media del grupo es de  $4,6 \text{ ms}^2$ . En condiciones normales, en un individuo sano suele variar entre 1 y 2. La relación LF/HF nos da información sobre el equilibrio simpático y parasimpático. En los pacientes ELA estudiados, estamos en desequilibrio con una disfunción de la actividad parasimpática. El 25% de los pacientes tienen un valor considerado como normal (igual o inferior a  $1,8 \text{ ms}^2$ ). El 75% del grupo se encuentra igual o por debajo de 5, refleja claramente una falta de actividad parasimpática. Nuestra mediana es de  $3,6 \text{ ms}^2$ , aunque difiere de la media, todavía estamos encima de lo esperado para un individuo sano.

En nuestro caso tenemos una muestra bastante diversa, el grupo no es homogéneo, la desviación típica obtenida es de uno  $4,5 \text{ ms}^2$ .

Según el análisis espectral, que sea para las bandas de pico LF o HF, todos los pacientes se encuentra dentro de las bandas normales esperadas:

- Bandas LF: valor mínimo  $0,047 \text{ Hz}$ , valor máximo  $0,148 \text{ Hz}$ , con una media de  $0,074 \text{ Hz}$ , y desviación típica de  $0,031 \text{ Hz}$ . Sabiendo que las bandas LF se encuentran entre  $0,04-0,15 \text{ Hz}$ .
- Bandas HF: valor mínimo  $0,156 \text{ Hz}$ , valor máximo  $0,484 \text{ Hz}$ , con una media de  $0,240 \text{ Hz}$ , y desviación típica de  $0,087 \text{ Hz}$ . Sabiendo que las bandas HF se encuentran entre  $0,15-0,4 \text{ Hz}$ .

Por fin, pasamos al análisis de la HRV, la media es de  $42,5$ . Comparando con los parámetros de normalidad según la edad de nuestro grupo ( $53,27 \pm 11,07$ ;  $53,50 \pm 10,44$ ), estamos ligeramente debajo. Nuestra mediana es de  $39$ , tampoco pertenece al valor esperado. 25% de los pacientes están igual o inferior al  $33,8$ . Los valores se relacionan con una mala adaptación de SNA, que conlleva a un riesgo para la salud del paciente.

## 5.2. PACIENTES ELA DE LOS ESTUDIOS CIENTÍFICOS/PACIENTES ELA DEL ESTUDIO/PARÁMETROS DE NORMALIDAD

---

En el artículo Pisano y al., (34) se estudiaron 29 pacientes (18 hombres y 11 mujeres) con ELA, la edad media era de  $54 \pm 12$  años y 33 voluntarios sanos sirvieron como controles emparejados por edad (24 hombres y 9 mujeres, con una edad media de  $52 \pm 8$ ). Analizaron la VFC de los dos grupos mediante análisis espectral y del dominio temporal. El estudio se realizó

pasando varias etapas, a lo menos 10 minutos en posición REST, y luego, en posición TILT (inclinación de 90°).

La media de la FC y del intervalo RR del grupo ELA fue respectivamente de  $76\pm 9$ (REST); $96\pm 12$ (TILT) lpm, y  $803\pm 103$ (REST); $651\pm 80$ (TILT) ms, estamos dentro de la normalidad para las dos variables. Los datos para la media del intervalo RR durante el (REST) son del extremo inferior de la franja de normalidad, sería interesante seguir la evolución.

El análisis del dominio temporal y espectral demostraron que tanto la media de pNN50 y de la potencia total (respectivamente de  $0,9\pm 1,4\%$ (REST); $0,4\pm 1,2\%$ (TILT) y  $489\pm 545$ (REST); $309\pm 554$ (TILT) ms<sup>2</sup>), se encuentran por debajo de la normalidad (normalidad según la edad media para pNN50). Llegamos a las mismas observaciones si miramos a los valores del grupo control del estudio. Comparando con nuestro grupo de paciente ELA (media pNN50 5,3% y TP 875,8 ms<sup>2</sup>), son valores inferiores al grupo del estudio. En los dos grupos ELA la media de la TP es inferior a lo normal, pero la media pNN50 del estudio es más alarmante que la nuestra (5,3% se encuentra en la normalidad).

La relación LF/HF del grupo ELA tiene una media de  $4,5 \pm 4,9$  ms<sup>2</sup> (REST) y  $12,4 \pm 12,2$  ms<sup>2</sup> (TILT) esta media está muy por encima de lo normal (suele variar entre 1 y 2 ms<sup>2</sup>), se refleja también si comparamos con los valores del grupo control del estudio. Podemos considerar que el grupo ELA del artículo tiene un desequilibrio del SNA con disfunción parasimpática más llamativa que nuestro grupo, se ilustra por los valores del pNN50, TP, y LF/HF.

En el estudio de Pavlovic y al., (26) compararon 55 pacientes con ELA (edad media de 56 años) con 30 personas sanas (edad media de 42 años). Se analizó los parámetros del dominio temporal de la VFC mediante un ECG holter durante 24 horas.

El intervalo RR de los pacientes ELA, es de  $788,7\pm 95,9$  ms así que se encuentre dentro de la normalidad (600-1200 ms) y coincide con nuestros datos (763,3 ms). Después para el SDNN índice, la media de los valores es de  $42,8\pm 14,1$  ms, por lo que, según la edad, se encuentran un poco debajo de la normalidad ( $46\pm 18$ ;  $49\pm 11$  ms), aunque algunos pacientes se pueden encontrar en los rangos bajos de la normalidad si consideramos la desviación típica. El grupo ELA del artículo tiene una media SDNN índice mayor que nuestro grupo (32,4 ms) aunque se encuentran dentro de los mismos rangos de edad (50-69 años). Un SDNN índice debajo de la norma puede reflejar una disfunción del SNA (sobre todo por debajo de 35ms). En cuanto al RMSSD, la media es de  $23,5\pm 10,3$  ms, los pacientes están dentro de la normalidad según la edad media del grupo (entre  $22\pm 8$  y  $25\pm 7$  ms), igual que en nuestro estudio (media de 22,08 ms). Si analizamos el pNN50, la media es de 4%, aquí también los pacientes están dentro de la normalidad porque están por encima de 3% (valor de riesgo para cualquier edad/sexo) y entre  $4\pm 5$ ;  $5\pm 4\%$  (norma según la edad) como para nuestros pacientes (5,3%). Solamente los valores del SDNN índice reflejan un desequilibrio ligero del SNA, RMSSD y pNN50 son normales, los valores de las 3 variables coinciden con los datos de nuestro estudio. Pero tenemos que tomar en cuenta que la media puede ser no representativa de una muestra, sería ideal compararla con

la mediana, para saber si los datos son simétricos o no y así tener una mayor certeza de los resultados.

En el artículo Merico y al., (35) realizaron un análisis espectral de la VFC sobre un grupo de 33 pacientes (24 hombres y 9 mujeres, edad media de  $56\pm 12$  años) diagnosticados de ELA, separado a su vez en dos grupos: con afectación bulbar (bulbar  $n=19$ ) y sin afectación bulbar (no bulbar  $n=14$ ) y un grupo control ( $n=30$ ). Tomaron las medidas gracias a un ECG de 5 minutos en posición supina y TILT (inclinación de  $70^\circ$ ).

Los pacientes ELA del estudio tienen una FC media de entre  $68\pm 9$  lpm (posición supina) y  $78\pm 9$  lpm (TILT) para el grupo bulbar, y entre  $73\pm 6$  lpm (posición supina) y  $77\pm 11$  lpm (TILT) para el grupo no bulbar. En los dos casos se encuentran dentro de los rangos de normalidad, igual que en nuestro estudio.

La potencia total oscila entre  $1371,53\pm 138,8; 1509,3\pm 192,4$  ms<sup>2</sup> (posición supina) y  $1072,35\pm 73,2; 1066,8\pm 104,4$  ms<sup>2</sup> (TILT) para los dos grupos ELA. Se encuentran dentro de lo normal, aunque sea en la franja baja en la posición TILT. Se diferencia de nuestro grupo que se encuentra por debajo de estos valores.

La media de la potencia LF para los dos grupos ELA del artículo, se encuentra entre  $308\pm 144$  ms<sup>2</sup> y  $341,7\pm 144$  ms<sup>2</sup> (supinación) y entre  $273\pm 100,6$  y  $322,8\pm 138,1$  (TILT) ms<sup>2</sup>. La norma es entre  $1170\pm 416$  ms<sup>2</sup>, en los dos grupos nos encontramos por debajo, igual que en nuestro estudio. Es indicativo de una disfunción del SNA.

La media de la potencia HF para los dos grupos ELA del artículo, se encuentra entre  $166\pm 167,5$  ms<sup>2</sup> y  $281,1\pm 152,8$  ms<sup>2</sup> (supinación) y  $164\pm 145,9$  ms<sup>2</sup> y  $279,6\pm 164,9$  (TILT) ms<sup>2</sup>. La norma es entre  $975\pm 203$  ms<sup>2</sup>, en los dos grupos nos encontramos por debajo, igual que en nuestro estudio. Es indicativo de una disfunción del SNP.

La relación LF/HF tiene una media entre  $2,0\pm 0,6$  y  $3,0\pm 3,7$  ms<sup>2</sup> en los dos grupos ELA que sea en posición supina o TILT. Nos encontramos ligeramente por encima de la norma, aunque para algunos pacientes pueden pertenecer a la norma si tomamos en cuenta la desviación típica. Se relaciona a un desequilibrio del SNA asociado a una disfunción del SNP. En nuestro grupo el desequilibrio estaba más marcado (media LF/HF de  $4,4$  ms<sup>2</sup>).

En el artículo Dalla Vecchia y al., (36) se ha evaluado el análisis espectral de la VFC de 31 pacientes (14 mujeres y 17 hombres, edad media  $61\pm 13$  años) diagnosticados de ELA. Se analizaron las variables mediante un ECG de 10 minutos en posición supina (REST) y durante una prueba de inclinación del cuerpo de  $75^\circ$  (TILT).

El análisis del dominio espectral demostró que tanto la media de la potencia LF y HF en posición REST y en TILT del grupo ELA (respectivamente de  $211\pm 255$  ms<sup>2</sup> y  $175\pm 280$  ms<sup>2</sup> (REST),  $108\pm 147$  ms<sup>2</sup> y  $62\pm 78$  ms<sup>2</sup> (TILT)) se encuentran por debajo de la normalidad establecida para los valores de potencia LF y HF:  $1170\pm 416$  ms<sup>2</sup> y  $975\pm 203$  ms<sup>2</sup>. Refleja un desequilibrio del SNA y una disfunción del sistema parasimpático. Los valores de este grupo de pacientes ELA son inferiores a las medias de nuestro estudio, pero coinciden en el hecho de que

existe un desequilibrio simpático/parasimpático en los dos grupos ELA (aunque se puede considerar mayor en el artículo).

La relación LF/HF tiene una media de  $2,63 \pm 2,72 \text{ ms}^2$  en REST y de  $2,74 \pm 3,7 \text{ ms}^2$  en TILT, si miramos solamente a la media y no la desviación típica, estamos por encima de los rangos normales establecidos entre 1 y  $2 \text{ ms}^2$ . Si tomamos en cuenta la desviación típica, se puede considerar que algunos pacientes entran dentro de la norma, aunque la mayoría sería fuera. Es indicativo de una disfunción parasimpática que se refleja por un desequilibrio entre el SNS y SNP. La media de nuestro estudio,  $4,4 \text{ ms}^2$  es superior al de la revisión científica, aunque las dos superan los valores esperados para adultos sanos.

Cuanto a la media de los intervalos R-R, es de  $814 \pm 135 \text{ ms}$  en REST y de  $713 \pm 138 \text{ ms}$  en TILT, se encuentran dentro de la normalidad que oscila entre 600 y 1200 ms. Nuestra media de 763,3 ms se sitúa entre las dos medias encontradas en el artículo.

En cuanto al artículo de Pimentel y al., (37) se analizó la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la FC en posición sentada durante 20 minutos mediante un transmisor posicionado en el pecho del paciente. Se evaluaron 42 pacientes ELA (20 hombres y 22 mujeres) con edad media de 57,7 años.

Nos fijamos en los datos del dominio frecuencia de la VFC y sobre todo en la potencia LF y HF, encontramos datos para la potencia LF que oscilan entre  $296,6 \pm 341,3$  y  $451,4 \pm 513 \text{ ms}^2$ . Reflejan una disminución de la actividad simpática y parasimpática comparándolos con los datos de normalidad ( $1170 \pm 416 \text{ ms}^2$ ). Si consideramos la desviación típica, algunos pacientes entran dentro de la norma, solamente si miramos a los datos más altos del estudio y los más bajos de la normalidad. Los datos del estudio coinciden con nuestros datos (media potencia LF de  $490,3 \text{ ms}^2$ ), son inferiores a los valores esperados para un individuo sano.

Mismo esquema para la potencia HF, encontramos datos debajo de la normalidad:  $101 \pm 104,8; 88 \pm 151,9 \text{ ms}^2 < 975 \pm 203 \text{ ms}^2$ . Son valores también más bajos que los de nuestro estudio ( $385,5 \text{ ms}^2$ ) pero coinciden en el hecho de que representan una baja funcionalidad del sistema parasimpático tanto para nuestro grupo ELA como para el grupo del estudio.

En el estudio de Iscan y al., (38) 61 pacientes (edad media de  $59.84 \pm 10.67$ ) con ELA fueron incluidos, un ECG holter ha sido puesto en cada paciente durante 24 horas para analizar la VFC.

El análisis del dominio temporal demostró que para la media del SDNN índice, RMSSD y pNN50 ( $45,13 \pm 24,02 \text{ ms}$ ,  $24,59 \pm 16,87 \text{ ms}$  y  $5,92 \pm 9,92\%$ ), los datos obtenidos se encuentran dentro de la normalidad. Pero si miramos a la mediana de SDNN índice y RMSSD (38ms y 20 ms), aquí los pacientes se encuentran ligeramente inferior a la norma, aunque algunos se pueden encontrar en la extremidad inferior de la normalidad si nos referimos a la desviación típica. Esto puede ser indicativo de una alteración del SNA con una disfunción del SNP. Si nos referimos a las medias, los valores coinciden con los datos obtenidos de nuestro estudio para el RMSSD y pNN50, la media del SDNN índice del artículo Iscan y al., es superior al de nuestro grupo ELA.

Pasamos al análisis espectral, la media respectiva de la potencia LF, HF, y de la relación LF/HF es de  $292,68 \pm 257,39 \text{ ms}^2$ ,  $168,93 \pm 345,85 \text{ ms}^2$  y  $4 \pm 3,2$ , todos estos valores no pertenecen a la normalidad establecida, coinciden con nuestros datos y reflejan un desequilibrio llamativo del SNA con una predominancia de una disfunción parasimpática. Se refleja también por los valores de las medianas:  $186,5 \text{ ms}^2$ ,  $72,7 \text{ ms}^2$  y  $3,1$ .

En cuanto al artículo de Silveira y al., (39) 21 pacientes ELA (edad media de 51,3 años) y 20 pacientes control fueron incluidos y un ECG ha sido puesto en cada paciente durante 20 minutos en posición sentada para analizar la VFC.

La media de la FC y del intervalo RR del grupo ELA fue respectivamente de 82,3 lpm y 746.4 ms, estamos dentro de la normalidad. Coinciden con los valores de nuestro grupo.

El análisis del dominio temporal demostró que tanto la media de SDNN, RMSSD y pNN50% (respectivamente de 21,6 ms; 16,8 ms; 2,82%) se encuentran por debajo de la normalidad establecida según la edad media de los pacientes del estudio. Refleja un desequilibrio del SNA sobretodo una disfunción del sistema parasimpático. Los valores de este grupo de pacientes son inferiores a las medias respectivas de cada variable presentada de nuestro trabajo. Consideraremos que este grupo ELA tiene un desequilibrio del sistema autónomo mayor que el nuestro.

Pasamos al análisis espectral, la media respectiva de la potencia LF, HF, y de la relación LF/HF es de  $365.7 \text{ ms}^2$ ,  $130.5 \text{ ms}^2$  y  $4.55 \text{ ms}^2$ , todos estos valores no pertenecen con la normalidad establecida (LF y HF tienen valores inferiores mientras que la relación LF/HF tiene valores superiores), coinciden con nuestros datos y reflejan un desequilibrio llamativo del SNA con una predominancia de una disfunción parasimpática.

Para resumir, que sea en la literatura científica o en nuestro trabajo se observa una media de la frecuencia cardíaca y del intervalo R-R dentro de los valores de referencia considerado como normal. La media de la variable RMSSD del dominio temporal de nuestro trabajo se encuentra dentro de lo normal, solamente un 25% se encuentra debajo. Nuestros resultados se correlacionan con la literatura científica para esta variable, solamente en el artículo Silveira y al., (39) esta inferior a lo esperado. Los valores de la media del SDNN índice estudiados se encuentran debajo de la normalidad en dos de nuestros artículos, Silveira y al., (39), Pavlovic y al., (26), igual que en nuestro estudio. Mientras que en el artículo Iscan y al., (38) pertenece a lo normal. La media de la variable LN (RMSSD) se encuentra ligeramente debajo de lo normal para nuestro grupo de paciente ELA comparando con los rangos de normalidad. Ningunos de los artículos elegidos analizó esta variable. El valor medio del pNN50 en nuestro estudio pertenecen a lo normal, aunque para 75% de los pacientes se encuentra inferior. Se correlaciona con el análisis de los estudios Pavlovic y al., (26) y Iscan y al., (38), mientras que en los artículos Pisano y al., (34) e Silveira y al., (39) están debajo de la normalidad. Que sea en el estudio Pisano y al., (34) o en nuestro trabajo la media de la potencia total es inferior a lo normal mientras que en el artículo Merico y al., (35) pertenece a la normalidad. En toda la literatura científica estudiada para

este trabajo y dentro de nuestro estudio se observan medias de la potencia LF y HF inferiores a lo normal. Igual para las medias de la relación LF/HF, en todos los artículos y en nuestro trabajo la relación se encuentra superior a lo normal. La media de la VFC de nuestro grupo de paciente ELA se encuentra ligeramente por debajo de lo normal, pero ninguno de los artículos elegidos analizó esta variable.

Nuestras hipótesis eran: los pacientes ELA tienen una VFC reducida comparándola con los datos de normalidad y existe una disfunción del sistema nervioso parasimpático en los pacientes ELA. En globalidad los artículos se acuerdan para decir que el análisis espectral muestra una disminución de la potencia LF y HF y de un aumento de la relación LF/HF, refleja un desequilibrio del SNA inducido por una disminución de la actividad parasimpática. Efectivamente la VFC de nuestro grupo está por debajo de lo esperado, pero no tenemos artículos científicos para comparar nuestros resultados.

### **Limites:**

- No hay una uniformidad dentro de todos los estudios encontrados en cuanto a la metodología adecuada a seguir, lo que nos ha dado dificultad para el análisis comparativo de nuestros resultados con la literatura científica.
- Existe pocos estudios que tratan de este tema lo que dificulta la comparación con nuestro estudio.
- Las variables no se expresan siempre en las mismas unidades y hemos quitado artículos porque no podíamos interpretar los resultados, también no hemos encontrado análisis de dos de nuestras variables dentro de la literatura científica: LN (RMSSD) y la VFC.
- No hicimos diferencia entre el género de los pacientes para el análisis de los resultados, que sea para nuestro trabajo o los de la literatura científica.

## **6. CONCLUSIONES.**

---

1. La variabilidad cardíaca muestra valores por debajo de los parámetros de normalidad.
2. Se observaron valores inferiores a los valores de referencia para las variables en el dominio temporal. Se podría considerar que el pNN50 se encuentra por debajo si nos referimos a la mediana. Mientras que el intervalo RR pertenece a lo normal.
3. Según el análisis espectral las variables se encuentran por debajo de la normalidad. La potencia HF se ve más afectada, se refleja por una relación LF/HF demasiado elevada.
4. La frecuencia cardíaca se establece dentro de los parámetros de normalidad.
5. Existe un desequilibrio del SNA inducido por una disfunción del SNP.

La VFC de nuestros pacientes ELA es inferior a los valores de normalidad según la edad, pero no tenemos valores de comparación con la literatura científica, sabiendo que una VFC reducida conlleva un riesgo adicional para la salud de estos pacientes.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

---

1. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jul 13;377(2):162–72.
2. Masrori P, van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *European Journal of Neurology*. 2020 Oct 7;27(10):1918–29.
3. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. 2017 Nov;390(10107):2084–98.
4. Xu L, Liu T, Liu L, Yao X, Chen L, Fan D, et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2020 Apr 3;267(4):944–53.
5. Filippini T, Fiore M, Tesauro M, Malagoli C, Consonni M, Violi F, et al. Clinical and Lifestyle Factors and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Case-Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Jan 30;17(3):857.
6. Grad LI, Rouleau GA, Ravits J, Cashman NR. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2017 Aug;7(8):a024117.
7. Ralli M, Lambiase A, Artico M, de Vincentiis M, Greco A. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Autoimmune Pathogenic Mechanisms, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *Isr Med Assoc J*. 2019 Jul;21(7):438–43.
8. Hulsiz D. Amyotrophic lateral sclerosis: disease state overview. *Am J Manag Care*. 2018;24(15 Suppl):S320–6.
9. Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017 Jul;88(7):540–9.
10. Wang MD, Little J, Gomes J, Cashman NR, Krewski D. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *NeuroToxicology*. 2017 Jul;61:101–30.
11. Lenglet T, Camdessanché JP. Amyotrophic lateral sclerosis or not: Keys for the diagnosis. *Revue Neurologique*. 2017 May;173(5):280–7.
12. Gagliardi D, Meneri M, Saccomanno D, Bresolin N, Comi G, Corti S. Diagnostic and Prognostic Role of Blood and Cerebrospinal Fluid and Blood Neurofilaments in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Aug 25;20(17):4152.
13. Meng L, Li X, Li C, Tsang RCC, Chen Y, Ge Y, et al. Effects of Exercise in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2020 Sep;99(9):801–10.
14. Merico A, Cavinato M, Gregorio C, Lacatena A, Gioia E, Piccione F, et al. Effects of combined endurance and resistance training in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A pilot, randomized, controlled study. *European Journal of Translational Myology*. 2018 Mar 23;28(1).
15. Ortega-Hombrados L, Molina-Torres G, Galán-Mercant A, Sánchez-Guerrero E, González-Sánchez M, Ruiz-Muñoz M. Systematic Review of Therapeutic Physical Exercise in Patients with Amyotrophic Lateral

- Sclerosis over Time. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Jan 26;18(3):1074.
16. Plowman EK, Tabor-Gray L, Rosado KM, Vasilopoulos T, Robison R, Chapin JL, et al. Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis: Results of a randomized, sham-controlled trial. *Muscle & Nerve*. 2019 Jan;59(1):40–6.
  17. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, 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*. 2017 Jul;16(7):505–12.
  18. Rosa Silva JP, Santiago Júnior JB, dos Santos EL, de Carvalho FO, de França Costa IMP, Mendonça DMF de. Quality of life and functional independence in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020 Apr;111:1–11.
  19. Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, Hadley D, Plews D, Froelicher V. Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of using mHealth Technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part One: Physiology and Methods. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2018;7(3):193.
  20. Freeman J v., Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic Nervous System Interaction With the Cardiovascular System During Exercise. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2006 Mar;48(5):342–62.
  21. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*. 2017 Sep 28;5.
  22. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart Rate Variability Today. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2012 Nov;55(3):321–31.
  23. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043–65.
  24. Gallo JA, Farbiarz J, Álvarez DL, Gallo Villegas JA. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.
  25. Morales PC, José M, Touriño L, Antón X, Sobrino V. Aplicación de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca al Estudio de las Emociones.
  26. Pavlovic S, Stevic Z, Milovanovic B, Milicic B, Rakocevic-Stojanovic V, Lavrnic D, et al. Impairment of cardiac autonomic control in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2010 Jan 10;11(3):272–6.
  27. Piccione EA, Sletten DM, Staff NP, Low PA. Autonomic system and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2015 May;51(5):676–9.
  28. Heart Rate Variability Analysis System.
  29. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar;31(3):593–601.
  30. Corrales MM, Torres B de la C, Esquivel AG, Salazar MAG, Naranjo Orellana J. Normal values of heart rate variability at rest in a young, healthy and active Mexican population. *Health N Hav*. 2012;04(07):377–85.

31. Yilmaz M, Kayancicek H, Cekici Y. Heart rate variability: Highlights from hidden signals. *Journal of Integrative Cardiology*. 2018;4(5).
32. Moore J. Normative HRV Scores by Age and Gender [Heart Rate Variability Chart]. <https://elitehrv.com/normal-heart-rate-variability-age-gender>. 2021.
33. Moya-Ramon M, Mateo-March M, Peña-González I, Zabala M, Javaloyes A. Validity and reliability of different smartphones applications to measure HRV during short and ultra-short measurements in elite athletes. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2022 Apr;217:106696.
34. Pisano F, Miscio G, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Pinelli P. Decreased heart rate variability in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 1995 Nov;18(11):1225–31.
35. Merico A, Cavinato M. Autonomic dysfunction in the early stage of ALS with bulbar involvement. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2011 Sep 30;12(5):363–7.
36. Dalla Vecchia L, de Maria B, Marinou K, Sideri R, Lucini A, Porta A, et al. Cardiovascular neural regulation is impaired in amyotrophic lateral sclerosis patients. A study by spectral and complexity analysis of cardiovascular oscillations. *Physiological Measurement*. 2015 Apr 1;36(4):659–70.
37. Pimentel RMM, Macedo H, Valenti VE, Rocha FO, Abreu LC, de M Monteiro CB, et al. Decreased Heart Rate Variability in Individuals With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Respiratory Care*. 2019 Sep;64(9):1088–95.
38. İşcan D, Karaaslan MB, Deveci OS, Akıllı Eker R, Koç F. The importance of heart rate variability in predicting cardiac autonomic dysfunction in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *International Journal of Clinical Practice*. 2021 Oct 30;75(10).
39. Silveira AC, Moraes ÍAP, Vidigal GP, Simcsik AO, Rosa RM, Favero FM, et al. Cardiac Autonomic Modulation in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) during an Upper Limb Virtual Reality Task: A Prospective Control Trial. *BioMed Research International*. 2022 Feb 9;2022:1–11.

## 8. ANEXOS

### 8.1 ANEXO 1

<b>Table 2 – Clinically significant mimics of motor neuron disease (MND).</b>		
Predominant signs/ form of MND	Mimic disorders	Helpful differentiators (signs/additional tests)
UMN/PLS	Primary progressive multiple sclerosis Hereditary spastic paraplegia Cortico-basal degeneration	Non-motor symptoms and signs (eye, bladder, cerebellum)/VEP, MRI, CSF study for oligoclonal band search Family history, younger-onset, minimal UL involvement/genetic testing (for some) Unilateral rigidity and bradykinesia, cognitive impairment/asymmetrical involvement on cerebral MRI, DaTscan and SPECT
Mixed UMN and LMN/ALS	Myeloradiculopathic disease of the spine <sup>a</sup>	UMN mainly caudal to LMN signs. Sensory and/or bladder signs spine MRI including axial slices
LMN/PMA Rapid progression	Lead poisoning <sup>a</sup>  Paraneoplastic LMN <sup>a</sup>	Typical pseudo-radial neuropathy onset, extra-motor features i.e. abdominal pain, encephalopathy/lead blood levels, blood smear for stippling erythrocytes and anemia  Rapidly progressive LMN syndrome, extra-motor signs: sensory neuronopathy, dysautonomia, CNS involvement/CSF inflammation, underlying malignancy on FDG-PET/CT, antineuronal antibodies (mainly anti-Hu)
Slow progression and generalized weakness	Infectious disease <sup>a</sup> Kennedy's syndrome  Hereditary motor syndromes  Inclusion body myositis  Motor CIDP	Polio-like syndrome, extraneurological signs/West Nile, Lyme, HIV serologies Slowly progressive, bulbar involvement with tongue wasting disproportionate to dysarthria, hand tremor, gynecomastia and other androgen/mixed spinobulbar motor and sensory neuropathy on EDX, genetic testing  Pure LMN syndrome. Family history, clinical signs indicating chronicity, slower rate of progression/genetic testing according to the phenotype Predilection for quadricipital and long finger flexors wasting/pseudoneurogenic pattern on needle examination with MUP of short duration, characteristics findings on muscle biopsy  Weakness greater than wasting, symmetrical, diffuse absent deep tendon reflexes/demyelination on NCS, elevation of CSF protein
Slow progression and focal regional syndrome	Cervical/lumbar radiculopathy Hirayama's disease  Post-polio syndrome Multifocal motor neuropathy <sup>a</sup>  Postirradiation lumbosacral radiculopathy	Pain, fasciculations restricted to the area of weakness and wasting/spine MRI Juvenile onset, monomelic oblique amyotrophy (sparing brachioradialis) of the arm with pseudo-ulnar nerve palsy, 'cold paresis'/C7-T1 distribution (often bilateral) on EDX, cervical spine MRI including flexion position (anterior dural slit) Past history of polio/EDX confirmation of previous polio Multifocal distribution, weakness out of proportion to wasting/evidence of conduction blocks on NCS or TST, GM1 antibodies, brachial plexus MRI Past history of radiotherapy (Hodgkin's disease, seminoma), weakness out of proportion to wasting and restricted to LL/enhancement of cauda equina nerve roots on MRI, myokimia and proximal conduction abnormalities on EDX

UMN: upper motor neuron; LMN: lower motor neuron; PLS: primary lateral sclerosis; ALS: amyotrophic lateral sclerosis; PMA: progressive muscular atrophy; UL: upper limbs; LL: lower limbs; VEP: visual evoked potentials; CSF: cerebrospinal fluid; MRI: magnetic resonance imaging; SPECT: single-photon emission computed tomography; EDX: electrodiagnostic tests; MUP: motor unit potentials; NCS: nerve conduction study; TST: triple stimulation technique.

<sup>a</sup> Potentially treatable.

TABLA 8: PRINCIPALES ENFERMEDADES PARECIDAS A LA ELA ENCONTRADOS EN LA PRACTICA CLINICA.

8.2 ANEXO 2

---



ILUSTRACION 1: COLOCACIÓN DEL POLAR EN UN PACIENTE