

**INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA
FACULTAD DE MEDICINA "COMANDANTE MANUEL FAJARDO"
INSTITUTO DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**

**EVALUACIÓN DEL CONTROL AUTÓNOMO
VASCULAR EN LAS NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS**

Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. Joel Gutiérrez Gil

Tutor: Prof. Tit., Dr. Calixto Machado Curbelo, Dr. C.

Ciudad de La Habana

2007

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Horacio Kaufmann y Andrei Voustianiouk, del laboratorio de estudios del SNA del Hospital Mount Sinai de Nueva York, por la indispensable colaboración tecnológica, docente, científica y humana que me brindaron desde las etapas preparatorias de esta investigación.

A mis compañeros del Dpto. de Neurofisiología Clínica del Instituto de Neurología, en especial a los técnicos Jorge Molina, Douglas González, Dianellys Jaimes y Dalia Silva, por su activa participación en la realización y procesamiento de los registros electrofisiológicos y en el reclutamiento de pacientes y sujetos normales.

A mis colegas del Dpto. de Neurología del Instituto de Neurología: Dres. Santiago Luis, Reinaldo Mustelier, Zurina Lestayo y Zoilo Camejo por su fundamental apoyo en la realización o confirmación del diagnóstico de los pacientes estudiados y por su valiosa asesoría en los aspectos clínicos de la investigación.

A los Dres. Mario Estévez y Frank Coro por permitirme generosamente emplear sus programas para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y por sus valiosas revisiones, comentarios y sugerencias sobre el diseño e informe final de la tesis.

Al Dr. Roger Álvarez por su meticulosa revisión del informe final, como oponente en el acto de predefensa, y sus excelentes observaciones y sugerencias metodológicas.

A los directivos del Instituto de Neurología, en especial al Dr. Santiago Luis, quienes en todo momento me brindaron total comprensión y cooperación para el desarrollo de las acciones docentes e investigativas relacionadas con este proyecto de doctorado.

Al Dr. Calixto Machado, por representar un ejemplo de investigador incansable y por sus acertadas recomendaciones en la tutoría de la tesis.

A las decenas de pacientes y sujetos sanos voluntarios que accedieron a someterse a los exámenes realizados en el curso de esta investigación.

A mis padres, a mi esposa y a mi hija, quienes con eterno cariño y dedicación me han propiciado el cálido ambiente filial imprescindible para dedicarme a la realización de este proyecto.

SÍNTESIS

En esta investigación se evaluaron las funciones autónomas: parasimpática cardíaca y simpática α -adrenérgica vascular, en las etapas más tempranas de diversos tipos de polineuropatías: Diabetes, CIDP, NEC y CMT. Para comparar el estado de ambas funciones se monitorizaron simultáneamente las variaciones de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial continua, la cual no se había estudiado previamente en Cuba. En todos los grupos de enfermos se evidenciaron alteraciones leves a moderadas de la inervación simpática vascular. Las latencias de recuperación de la TA durante la fase II de la maniobra de Valsalva se afectaron más intensamente que sus cocientes de amplitud. Los pacientes con Diabetes y CIDP también presentaron alteraciones de la inervación parasimpática cardíaca. *En todas las polineuropatías, las alteraciones simpáticas vasculares fueron significativamente más frecuentes e intensas que las parasimpáticas cardíacas.* Estos resultados demuestran que en las polineuropatías estudiadas, diabéticas y no diabéticas, las lesiones autónomas, vasculares periféricas y cardíacas, pueden presentarse de forma independiente o combinada. Por tanto, el empleo conjunto de instrumentos para evaluar de forma independiente las funciones parasimpática cardíaca y simpática vascular permitiría optimizar la identificación de las disautonomías, iniciar tempranamente su tratamiento y reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular de estos pacientes.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	Pág. 3
SÍNTESIS.....	Pág. 4
DEFINICIÓN DE ABREVIATURAS.....	Pág. 7
INTRODUCCIÓN.....	Pág. 8
1. CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO	Pág. 18
1.1. Breve reseña histórica de los descubrimientos sobre el SNA.....	18
1.2. Anatomía del sistema nervioso parasimpático.....	19
1.3. Anatomía del sistema nervioso simpático.....	19
1.4. Funciones de los sistemas simpático y parasimpático.....	20.
1.5. Reflejos autónomos cardiovasculares. El reflejo barorreceptor	21
1.6. Pruebas para la evaluación funcional del SNA	22
1.7. Pruebas para el estudio de la inervación α adrenérgica	24
2. CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS	Pág. 27.
2.1. Selección de las muestras de sujetos.....	27
2.2. Consentimiento informado	30
2.3. Preparación para el registro electrofisiológico	30
2.4. Maniobras de activación del SNA	31
2.5. Procesamiento ulterior de los registros.....	32
2.6. Evaluación de la TA continua durante el Valsalva	33
2.7. VFC en los dominios temporal y espectral.....	35
2.8. Registro de la FC y la TA durante la ortostasia.....	36
2.9. Procesamiento estadístico de los datos.....	37
3. CAPÍTULO 3. RESULTADOS	Pág. 39
3.1. Distribución por edades de los grupos de estudio	39
3.2. Amplitud de la tensión arterial continua durante la MV	39
3.3. Latencias de los cambios de TA y FC durante la MV	41
3.4. Índices clásicos de función parasimpática cardiaca.....	45
3.5. Comparación de porcentajes de alteraciones. VFC vs. TA.....	47

3.6. Análisis discriminante	51
3.7. Análisis de componentes principales	52
3.8. Análisis temporal de la VFC en reposo	53
3.9. Análisis espectral de la VFC en reposo	54
3.10. Frecuencia cardíaca y tensión arterial	59
4. CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN	Pág. 65
4.1. Latencias de los reflejos autónomos durante la MV	65
4.2. Variaciones de la amplitud de la TA durante la MV	70
4.3. Índices clásicos de función autónoma parasimpática	73
4.4. Análisis temporal de la VFC en reposo	76
4.5. Análisis espectral de la VFC en reposo	78
4.6. Análisis discriminante	81
4.7. Análisis de componentes principales	82
4.8. Regulación de la FC en la posición supina y la ortostasia	83
4.9. Regulación de la TA a largo plazo	85
4.10. Regulación aguda de la TA ante cambios de posición corporal	89
4.11. Patrones de alteración del SNA en diferentes tipos de neuropatías	92
4.12. Probables consecuencias del desequilibrio autónomo	95
CONCLUSIONES	Pág. 98
RECOMENDACIONES	Pág. 99
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Pág. 100
ANEXOS	Pág. 115

DEFINICIÓN DE ABREVIATURAS

CIDP: Neuropatía crónica inflamatoria desmielinizante
CMT: Neuropatía hereditaria de Charcot-Marie-Tooth
ELA: Esclerosis lateral amiotrófica.
FC: Frecuencia cardiaca
HTA: Hipertensión arterial
INN: Instituto de Neurología y Neurocirugía
LB: Latencia de bradicardia
LP-IV: Latencia al pico máximo de TA en fase IV
LR-IV: Latencia de recuperación de TA en fase IV
LT: Latencia de taquicardia
ml: Mililitros.
mm/Hg: Milímetros de mercurio.
ms: Milisegundos
MV: Maniobra de Valsalva.
NA: Neuropatía autónoma
NAD: Neuropatía autónoma diabética
NEC: Neuropatía epidémica Cubana
NN50: Número de intervalos RR sucesivos mayores de 50 ms.
ORT: Índice de Ortostasia activa (30:15)
pNN5%: Porcentaje de intervalos RR que difieren más de 5% con el promedio
pNN50: Porcentaje de intervalos RR sucesivos mayores de 50 ms.
PS/S: Parasimpático/Simpático
PS: Parasimpático.
QSART: Test de cuantificación del Reflejo axonal sudomotor retrógrado
RMSSD: Raíz cuadrada de la desviación estándar de las diferencias RR sucesivas
RP: Índice de respiraciones profundas
S: Simpático.
SNA: Sistema nervioso autónomo.
SNC: Sistema nervioso central.
SNP: Sistema nervioso periférico.
STP: Síndrome de taquicardia postural
TA: Tensión arterial.
TAD: Tensión arterial diastólica.
TAS: Tensión arterial sistólica.
VFC: Variabilidad de la FC
VSR: Índice de Valsalva

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso periférico (SNP) está compuesto por diferentes tipos de fibras relacionadas con funciones motoras, sensitivas y autónomas. Las manifestaciones clínicas de las lesiones del SNP dependerán de los tipos de fibras predominantemente afectados ¹⁻⁴. Las fibras del sistema nervioso autónomo (SNA) se lesionan muy frecuentemente en el curso de las neuropatías periféricas ⁴⁻⁷.

Las lesiones del SNA asociadas a las neuropatías periféricas pueden ser ligeras y subclínicas o presentarse como una disautonomía con compromiso para la vida del enfermo, como ocurre en la neuropatía diabética y en el síndrome de Guillain Barré ^{8,9}. En su conjunto, estas manifestaciones se engloban bajo el término genérico de neuropatías autónomas ^{7,10,11}.

La neuropatía autónoma diabética (NAD) es la lesión periférica del SNA mejor estudiada y monitorizada. Los reportes sobre la prevalencia de la NAD son muy variables ^{11,12}. Se estima que entre 25 y 50 % de los pacientes diabéticos, presentan algún grado de afectación del SNA ¹³⁻¹⁶. La NAD puede comenzar muy tempranamente y su incidencia es proporcional a la severidad y al tiempo de evolución de la diabetes ¹⁷⁻¹⁹.

Las manifestaciones más frecuentes de las neuropatías autónomas incluyen trastornos *gastrointestinales*: diarreas, constipación, gastroparesia, náuseas; *genitourinarias*: incontinencia urinaria, disfunción eréctil; *sudomotoras*: piel seca hiper o hipohidrosis, desequilibrio térmico; *cardiovasculares*: hipotensión postural, arritmias cardíacas e infarto miocárdico silente ^{10,15,20,21}.

Las alteraciones cardiovasculares son las que mayor peligro implican para la vida de los pacientes ^{22,23}. La asociación entre NAD y mortalidad es directamente proporcional y altamente significativa. En los pacientes diabéticos con función autónoma normal el riesgo de muerte está incrementado en un 11%, en comparación con los sujetos no diabéticos. En los diabéticos con alteraciones de los reflejos autónomos cardiovasculares el riesgo de muerte es 50% superior al de los sujetos no diabéticos ^{18,21,24,25}. Particularmente peligrosa es la alta incidencia de muerte súbita en pacientes con NAD ²⁶⁻²⁸.

A pesar de su alta mortalidad, estas complicaciones son tratables, especialmente en sus etapas tempranas ²⁹. Medidas tales como: el mantenimiento de un adecuado control metabólico ^{11,23}; el empleo de β -bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; el tratamiento con Sildenafil para la disfunción eréctil ^{10,30}; la oxigenación hiperbárica como estimulante vagal ³¹; los tratamientos con Fludrocortisona ³², Eritropoyetina ^{10,33} y L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS) ³⁴ para la hipotensión postural, y el empleo de la metformina ³⁵; han demostrado ser efectivos para detener o retrasar la progresión de las neuropatías autónomas.

De lo anterior se infiere que mientras más temprana sea la identificación de la NA mayor será la expectativa de vida de los pacientes. A pesar de estas evidencias, las manifestaciones disautonómicas asociadas a las polineuropatías son generalmente subvaloradas, tanto en la medicina clínica como en la investigativa ^{15,26,36}. De hecho, se supone que las cifras de incidencia reportadas son inferiores a las reales ^{12,37,38}. Este fenómeno pudiera deberse a las siguientes razones:

- La sintomatología autónoma puede cursar de forma inadvertida, para el paciente y para el médico, durante largos períodos de tiempo ^{11,37,39}.
- Las manifestaciones clínicas dependientes de lesiones del SNA (Ej: fatigabilidad alteraciones sudomotoras, gastrointestinales y genitourinarias) pueden adjudicarse a trastornos primarios de los sistemas afectados ^{11,37,40}.
- Las pruebas más disponibles para explorar el SNA son útiles fundamentalmente para explorar la función parasimpática cardíaca, pero muy insensibles para detectar alteraciones de la inervación simpática vascular ^{38,41}.
- Las herramientas diagnósticas necesarias para identificar el problema en su etapa subclínica no están tan ampliamente disponibles como las necesarias para detectar las neuropatías somáticas ⁴²⁻⁴⁴.

Estos elementos justifican la necesidad de evaluar el SNA con procedimientos diagnósticos efectivos, desde las etapas más tempranas de la enfermedad de base y continuar su evaluación de forma periódica, para identificar con precisión en qué momento comienzan las manifestaciones disautonómicas subclínicas e imponer los tratamientos adecuados para minimizar sus efectos ⁴⁵⁻⁴⁷. Los exámenes neurofisiológicos del SNA, son esenciales para el cumplimiento de estos objetivos ^{11,29, 36, 39,48}.

Las pruebas para la exploración funcional del SNA pueden agruparse de acuerdo con la subdivisión autónoma predominantemente evaluada ^{36,49}. Los exámenes más útiles para

la exploración clínica del SNA, según la Academia Americana de Neurología ⁵⁰, pueden resumirse de la siguiente forma:

I).- Parasimpáticas:

- 1.- VFC durante las respiraciones profundas.
- 2.- VFC durante la maniobra de Valsalva.
- 3.- VFC durante la ortostasia activa
- 4.- VFC en reposo (temporal y espectral)

II).- Simpáticas:

- 1.- TA durante la Maniobra de Valsalva.
- 2.- TA durante la contracción muscular.
- 3.- TA durante la ortostasia.
- 4.- Pruebas sudomotoras (QSART_RSP)

Las pruebas autónomas más ampliamente disponibles en la práctica clínica son aquellas que exploran la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) en respuesta a maniobras de activación del SNA (respiraciones profundas, ortostasia activa, y maniobra de Valsalva). Estas pruebas están estandarizadas, son simples de realizar, baratas, seguras, reproducibles y no implican maniobras invasivas, pero solamente exploran con confiabilidad la función parasimpática cardiaca ^{13,49,51-53}.

Las pruebas más apropiadas para explorar selectivamente la regulación autónoma vascular simpática son aquellas que evalúan las variaciones de la TA en respuesta a maniobras de activación del SNA ^{39,41,54}. Estos exámenes se introdujeron en la práctica clínica en una etapa mucho más reciente. Son también pruebas seguras, simples de realizar y reproducibles pero requieren de equipos más costosos y están menos estandarizadas que las pruebas relacionadas con la VFC, por lo cual han sido menos empleadas en la evaluación clínica de las disautonomías ⁵⁵⁻⁵⁷.

Como consecuencia de estas limitaciones tecnológicas, el estudio de la inervación parasimpática cardiaca ha estado significativamente más favorecido que el estudio de la inervación simpática vascular ⁵⁸⁻⁶¹. En las últimas décadas el número de investigaciones relacionadas con la VFC es muy superior al de estudios sobre la inervación simpática vascular ^{28,37,43}. Esta disparidad entre el nivel de información científica disponible para comprender y evaluar el funcionamiento de las funciones simpáticas vasculares vs. las parasimpáticas cardiovasculares ha determinado importantes errores en el diseño e interpretación de las pruebas funcionales del SNA y ha promovido la existencia y prevalencia de apreciaciones erróneas sobre el cronopatograma de las neuropatías autónomas ⁶²⁻⁶⁵.

En el contexto de las evaluaciones clínicas, la necesidad de complementar el estudio de las funciones cardíacas y vasculares es indispensable para realizar una adecuada interpretación de las pruebas autónomas realizadas, para evaluar directamente el equilibrio entre las funciones cardíacas y vasculares y para incrementar el porcentaje de detección de sujetos con alteraciones del SNA ^{57,66-69}.

En el caso particular de las polineuropatías, varias razones anatómicas y fisiológicas sugieren que la inervación simpática vascular, pudiera ser más susceptible que la inervación parasimpática cardíaca a los efectos de la lesión axonal dependiente de longitud ⁷⁰⁻⁷⁴. Los axones postganglionares del sistema nervioso simpático recorren largos trayectos para inervar las vísceras y los vasos sanguíneos de las extremidades inferiores, el volumen de su soma es varias decenas de veces inferior que el de su correspondiente axón, su diámetro oscila entre 1 y 2 micrómetros y mantienen una actividad continua en relación con las oscilaciones de la TA y el reflejo de barorreceptores ^{6,75,76}. En tales condiciones, sería lógico esperar que en el curso de las polineuropatías dependientes de longitud, en muchos pacientes la lesión autónoma vascular periférica preceda a la lesión parasimpática cardíaca ^{70,77-79}.

Las pruebas funcionales más útiles para explorar la regulación autónoma vascular son aquellas que evalúan las variaciones de la TA en respuesta a maniobras de activación tales como la ortostasia (activa o pasiva), la administración de fármacos vasoactivos o la contracción muscular isométrica ⁸⁰⁻⁸³. Los cambios más importantes de la TA inducidos por estas maniobras se activan en segundos y siguen un curso temporal muy rápido, de modo que no pueden registrarse adecuadamente con un esfigmomanómetro convencional, cuyas lecturas tardan al menos 30 segundos en completarse ^{39,55}. Con un esfigmomanómetro convencional sólo es posible evaluar los cambios más lentos de la TA, los cuales son menos específicos para explorar el SNA ^{41,63}.

El estudio de los cambios de la TA que ocurren en los segundos subsiguientes a las maniobras de activación del SNA, requiere del empleo de dispositivos para el registro de la TA de forma continua, latido a latido ⁵⁹. Los sistemas capaces de registrar la TA continua de forma no invasiva se comenzaron a comercializar en los años 90. En dependencia del método empleado para registrar la TA continua, existen dos tipos de dispositivos: 1- Monitorización con celdas fotoeléctricas: **(Finapres o Portapres)** ⁸⁴⁻⁸⁸; 2-

Monitoreo de la deformación mecánica de la pared arterial con un transductor tonométrico: **(COLIN)** ^{58,89}. Ambos dispositivos detectan las oscilaciones de la TA y las transforman en una curva en función del tiempo en la cual pueden identificarse y medirse los picos sistólicos y los valles diastólicos correspondientes a cada ciclo cardiaco. Estos equipos son capaces de replicar confiablemente las mediciones de TA registradas intra-arterialmente ^{54,69,84}.

El registro simultáneo de la FC y la TA permite graficar y cuantificar las interacciones entre ambos parámetros, independizar los efectos de las maniobras de activación sobre estas funciones biológicas e identificar en cual de ellas surgen las alteraciones primarias ^{36,69}. El registro de la TA continua incrementa notablemente la capacidad de las pruebas del SNA para evaluar la inervación autónoma de los vasos sanguíneos, especialmente la inervación simpática α -adrenérgica, y posibilita la detección de alteraciones subclínicas no identificables con otras herramientas ^{39,90}.

Los reportes sobre la aplicación de la TA continua al estudio de las polineuropatías son escasos, contradictorios y se han dedicado fundamentalmente a la evaluación de la NA del diabético, la hipotensión ortostática y el STP ^{69,91-94}. Por otra parte, en la evaluación de las variaciones de la FC y la TA en respuesta a maniobras de activación del SNA, ha predominado el enfoque descriptivo cualitativo, lo cual también ha contribuido a una menor posibilidad de generalización y estandarización de esta metodología ^{60,95}. En nuestro país no se había realizado ninguna investigación basada en el empleo de la TA continua para evaluar el SNA.

Los elementos hasta aquí enunciados justifican la necesidad de explorar las funciones autónomas vasculares periféricas en pacientes con polineuropatías periféricas y exponen las razones que han limitado su aplicación clínica y han motivado esta investigación. Fundamentados en estos antecedentes, los aspectos metodológicos principales de esta investigación pueden resumirse de la siguiente forma:

Problema médico: Existen dificultades en el proceso de identificación temprana y caracterización de las lesiones de la inervación autónoma vascular en los pacientes con lesiones del sistema nervioso periférico.

Objeto de estudio: Proceso de diagnóstico electrofisiológico de las neuropatías autónomas vasculares y cardíacas en pacientes con polineuropatías de diversas etiologías

Problema científico: ¿Cuál es el estado funcional de la inervación autónoma vascular periférica en las etapas tempranas de diferentes tipos de polineuropatías y cuál es su relación con la neuropatía autónoma cardíaca?

Tema: Exploración funcional de la inervación vascular simpática α -adrenérgica, en las etapas iniciales de polineuropatías metabólicas (DM), desmielinizantes (CIDP y CMT) y carenciales (NEC), en pacientes atendidos en el Instituto de Neurología y Neurocirugía.

Hipótesis: Los pacientes con polineuropatías presentan lesiones de la inervación autónoma simpática vascular periférica, precedentes o concomitantes con la neuropatía autónoma cardíaca.

Esta investigación permitirá también responder las siguientes preguntas científicas, relacionadas con el problema científico y combinadas con la hipótesis principal.

¿Qué contribución brindarían los métodos para el estudio de la TA continua en la identificación temprana de las lesiones de la inervación vascular en el curso de las polineuropatías?

¿Cómo se comportan las lesiones autónomas vasculares y cardíacas en relación con su incidencia, curso temporal e intensidad, en las etapas tempranas de las polineuropatías?

¿Cuáles de los indicadores cuantitativos del estudio de la TA continua serían más útiles para detectar las alteraciones más tempranas de la inervación autónoma vascular?

¿Qué diferencias se presentan en el patrón de alteraciones autónomas de polineuropatías de diferente etiología?

¿Qué diferencias existen entre el patrón de alteraciones autónomas de las polineuropatías y el de la Esclerosis lateral amiotrófica?

Aspectos novedosos de esta investigación

A. Introducción de la medición de la TA continua en Cuba.

En esta investigación se empleó por vez primera en Cuba la medición de la TA arterial continua, específicamente el método tonométrico, como herramienta para evaluar los

efectos sobre la inervación autónoma vascular de la realización de maniobras de activación del SNA. Hasta hace pocos años, la tecnología necesaria para la monitorización de la TA continua se encontraba disponible sólo en laboratorios muy especializados en el estudio del SNA. Actualmente, el número de investigaciones donde se emplea esta tecnología ha aumentado rápidamente, según se reduce su costo ⁵⁹.

B. Empleo de indicadores cuantitativos para evaluar la maniobra de Valsalva.

Se decidió emplear un enfoque cuantitativo que permitiera realizar comparaciones estadísticas con mayor facilidad y confiabilidad entre los grupos de pacientes y entre las diferentes variables simpáticas y parasimpáticas evaluadas. La mayoría de los laboratorios de estudios del SNA que monitorean la TA continua, se limitan a describir cualitativamente los cambios de la TA y la FC durante las maniobras de activación. La cuantificación de los cambios de amplitud de la TA y de las latencias de los reflejos del SNA, solo se ha empleado en muy pocas investigaciones ^{91,94}. En esta investigación se cuantificó además la duración de la fase IIA de la maniobra de Valsalva: Porcentaje de duración de la fase IIA. Este parámetro no se había descrito previamente y pudiera constituir un indicador muy útil para detectar las lesiones más tempranas de las fibras simpáticas α -adrenérgicas.

C. Empleo combinado de varios métodos de estudio del SNA

El empleo conjunto de diversos métodos para la exploración del SNA es importante para evaluar la convergencia de resultados obtenidos con diferentes procedimientos. La convergencia de los resultados de varias pruebas incrementa notablemente la confiabilidad de los hallazgos, complementa los resultados y evita las frecuentes interpretaciones erróneas basadas en los resultados de un solo examen ^{49,66,96,97}. Sin embargo, dado que la aplicación simultánea de varias pruebas consideradas redundantes, incrementa la laboriosidad, el tiempo y el costo de los procedimientos diagnósticos, este enfoque es realmente pobremente utilizado.

D. Evaluación del SNA en las etapas más tempranas de las polineuropatías

Para la demostración de nuestros objetivos se seleccionaron pacientes con neuropatías periféricas de ligera intensidad y sin disautonomías clínicas, de modo que las probables limitaciones físicas propias de la enfermedad de base no interfirieran con la realización ni

con los resultados de las pruebas del SNA. Adicionalmente, según progresa la neuropatía autónoma, ambas porciones del SNA (parasimpática y simpática) tienden a afectarse más severa y más homogéneamente, lo cual hubiera interferido con nuestro objetivo de explorar selectivamente ambas divisiones.

E. Evaluación de pacientes con polineuropatías de diferentes etiologías

Se estudiaron pacientes con neuropatías periféricas de diversa etiología (tóxico nutricional, desmielinizante hereditaria, desmielinizante inmunológica y metabólica) para explorar si las lesiones del SNA estaban o no limitadas a la neuropatía diabética y que patrones de alteración del SNA predominaban en cada una de ellas. La detección de disautonomías en polineuropatías no diabéticas sería importante para enfatizar que las alteraciones del SNA pueden presentarse en una amplia variedad de lesiones del sistema nervioso periférico. Se estudió además un grupo de sujetos con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) como controles negativos.

Factibilidad de generalización: Los resultados derivados de esta investigación contribuirán a una mejor evaluación del sistema nervioso autónomo en las etapas más tempranas de las polineuropatías. Este tipo de procedimientos diagnósticos se aplica generalmente en laboratorios especializados en el estudio del SNA o en laboratorios de Neurofisiología Clínica, los cuales existen en todas las provincias de nuestro país.

Los procedimientos relacionados con la cuantificación de la VFC pudieran aplicarse como práctica cotidiana en todos estos laboratorios. El costo de la instalación de los programas necesarios para adquirir y procesar las señales electrocardiográficas y la capacitación de los recursos humanos que aplicarían los procedimientos, sería mínimo. Actualmente, existen programas nacionales de computación que permiten adquirir y procesar señales electrocardiográficas en cualquier computadora personal, lo cual extendería la disponibilidad de los procedimientos incluso a instituciones que no cuenten con los tradicionales equipos de neurofisiología.

El empleo de procedimientos relacionados con la monitorización de la TA continua sí requeriría de una inversión más costosa, en el orden de los 15 a 20 000 dólares, para la adquisición de las unidades y programas de registro. Dado su alto costo, estos equipos sí estarían limitados sólo a laboratorios especializados en el estudio del SNA, cuya distribución geográfica nacional estaría debidamente regionalizada, y en ellos se

estudiarían sólo pacientes específicos. En los próximos años, se pronostica que el precio de estos equipos se reduzca considerablemente y en consecuencia aumente su disponibilidad. Las instituciones cubanas relacionadas con el desarrollo de equipos médicos pudieran acometer la producción de equipos para la monitorización continua de la TA. Los resultados de esta investigación contribuirán a demostrar la utilidad clínica de estos procedimientos y a justificar el desarrollo de proyectos nacionales para su mayor implementación.

OBJETIVOS

General

- Evaluar la existencia de alteraciones de la función autónoma vascular periférica en las etapas tempranas de polineuropatías de diversa etiología y describir su relación con las lesiones de la función parasimpática cardiaca.

Específicos

- Evaluar la existencia de diferencias entre la frecuencia de presentación y la intensidad de las alteraciones de las funciones parasimpáticas cardiacas vs. las alteraciones del control simpático vascular periférico, en pacientes con polineuropatías de ligera intensidad.
- Describir las combinaciones de alteraciones simpáticas vasculares y parasimpáticas cardiacas observadas en los grupos de pacientes estudiados.
- Evaluar la existencia de diferencias entre la frecuencia de presentación y la intensidad de las alteraciones detectadas por las variables dependientes de la amplitud vs. las variables dependientes del tiempo en la evaluación de los cambios de la FC y la TA continua durante la maniobra de Valsalva.
- Identificar la existencia de posibles correlaciones entre las alteraciones de las funciones simpática y parasimpática cardiacas y vasculares simpáticas.
- Describir las alteraciones de la regulación de la TA y la FC al pasar de la posición supina a la ortostasia y su posible relación con las alteraciones del control autónomo vascular.

CAPITULO 1. MARCO TEÓRICO

1.1-Breve reseña histórica de los descubrimientos sobre el SNA.

Las primeras referencias conocidas sobre el SNA se remontan a Galeno, quien describió las cadenas paravertebrales y sus prolongaciones centrales y periféricas como tubos a través de los cuales se conducía el espíritu animal para lograr "simpatía" o conexión entre diferentes partes del cuerpo. Galeno consideraba a los nervios vagos y simpáticos como una sola unidad funcional, tendencia que mantuvieron los anatomistas por varios siglos hasta que, en 1545, Estienne reconoció a los troncos simpáticos como una entidad anatómica independiente ⁶.

En 1964, Willis denominó a la cadena simpática como "nervio intercostal" y reconoció la inervación del corazón pero no le dio importancia funcional. La significación fisiológica de la inervación cardiovagal sobre la frecuencia cardíaca fue demostrada por Lower en 1969, quien realizó secciones experimentales de los nervios vagos. El término "gran nervio simpático" fue empleado por primera vez por Winslow en 1732. Los conceptos de "vida animal" y "vida orgánica" fueron introducidos por Bichat, en 1802 ^{6,76}.

La denominación "*Sistema Nervioso Vegetativo*" fue empleada inicialmente por Reil en 1857. Los plexos entéricos de Meissner y Auerbach fueron descritos por estos autores en 1857 y 1864, respectivamente. A fines del siglo XIX, las observaciones de Bernard sobre la inervación simpática vascular de la oreja del conejo, demostraron la existencia del tono simpático vascular ^{6,98}.

El término "*Sistema Nervioso Autónomo*" fue acuñado por Langley, fisiólogo de la Universidad de Cambridge, en 1898, el cual también propuso la existencia de sus dos subdivisiones clásicas: *Simpática* y *parasimpática* ⁹⁹. Cada división del SNA tiene características anatómicas y funcionales distintivas, que posibilitan el cumplimiento de sus funciones biológicas específicas. A continuación brindamos una breve descripción de estas subdivisiones, necesaria para comprender el diseño e interpretación de las pruebas funcionales del SNA que se emplearon en esta investigación.

1.2- Anatomía del sistema nervioso parasimpático

La división parasimpática tiene una distribución topográfica relativamente más restringida que la simpática. Las neuronas preganglionares del SNA parasimpático se ubican en el tallo cerebral (núcleos de nervios craneales III, VII, IX y X) y en los segmentos sacros caudales (dos, tres y cuatro). Las fibras preganglionares del tallo cerebral parten de los núcleos de Edinger-Westphal, salivatorios superior e inferior, ambiguo y motor dorsal del vago ^{6,100}.

Estas fibras preganglionares recorren trayectos relativamente largos hasta ganglios localizados en la vecindad de los órganos efectores (esfenopalatino, submandibular, ótico), de los cuales parten las fibras postganglionares. Las fibras preganglionares del vago inervan todas las vísceras torácicas y el tracto digestivo hasta la flexura esplénica del colon. Los nervios vago y glossofaríngeo también tienen numerosas fibras aferentes, que transportan información al SNC sobre las variaciones de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca y son, por tanto, esenciales para la integración del reflejo de barorreceptores ^{6,76,101}.

Los segmentos sacros proporcionan la inervación parasimpática de los órganos pélvicos y de las porciones del intestino no inervadas por los nervios vagos. *En el SNA parasimpático, las fibras preganglionares son generalmente largas y las postganglionares cortas.* Tanto las fibras preganglionares como las postganglionares, son predominantemente colinérgicas ^{76,102}.

1.3- Anatomía del sistema nervioso simpático

Los cuerpos de las neuronas preganglionares del SNA simpático, se ubican en las astas intermediolaterales de los segmentos espinales torácicos y lumbares y sus axones periféricos inervan las neuronas postganglionares localizadas en los ganglios simpáticos prevertebrales, paravertebrales y previscerales, cuyas prolongaciones constituyen las fibras postganglionares que inervarán los órganos efectores. Las fibras preganglionares son predominantemente colinérgicas. *En el SNA simpático, las fibras preganglionares son generalmente cortas y las postganglionares largas.* Los axones postganglionares son generalmente finos (< 5 micrómetros), no mielinizados e inervan los músculos lisos de los vasos sanguíneos y el corazón, glándulas de secreción y órganos parenquimatosos. Las neuronas autónomas de la médula espinal reciben inervación de áreas encefálicas

tales como: regiones ventromediales y ventrolateral de la médula oblongada, núcleos del rafe medio y núcleos paraventriculares del hipotálamo ^{99,100,102}.

Las fibras eferentes centrales siguen un patrón de inervación topográfico similar a una escalera y pueden desencadenar respuestas masivas (gracias al alto grado de divergencia de sus circuitos) o respuestas locales limitadas a una extremidad o región corporal, según sea más necesario ¹⁰³. Múltiples neurotransmisores participan en la integración de estas respuestas: *Monoaminas* (adrenalina, noradrenalina, serotonina); *neuropéptidos* (sustancia P, vasopresina, oxitocina, glutamato) y aminoácidos (glutamato, GABA, glicina), pero el neurotransmisor predominante en las sinapsis postganglionares es la adrenalina. Actualmente se reconoce que en una misma neurona del SNA pueden coexistir varios neurotransmisores ^{6,76,104}.

Los axones postganglionares que se originan en los ganglios torácicos y lumbosacros recorren largos trayectos para inervar las vísceras y los vasos sanguíneos de las estructuras más distales del abdomen y las extremidades inferiores ^{79,105}. Un axón simpático puede alcanzar más de 50 cm. de largo. Si se estima un diámetro de 1.2 micrómetros (μm), el volumen de estos axones puede llegar a unos $565,000 \mu\text{m}^3$. En contraste, el volumen del soma de estas neuronas es de solo $14,000 \mu\text{m}^3$ ^{6,74,76,100}. Estas características morfológicas, conjuntamente con su continua actividad, determinan que las fibras simpáticas sean muy vulnerables ante lesiones estructurales y metabólicas ^{66, 70,74,75,77,79,106}. Por tanto, en las neuropatías dependientes de longitud, las fibras simpáticas vasculares periféricas sufren un alto riesgo de lesión.

1.4- Funciones de los sistemas simpático y parasimpático.

Tradicionalmente se ha considerado que los efectos de los sistemas simpático y parasimpático son antagónicos. Esto es generalmente cierto, sin embargo, las interrelaciones entre las dos subdivisiones del SNA son mucho más complejas. Los efectos del SNA sobre un determinado órgano, dependen extensamente de las subpoblaciones de receptores predominantes en el mismo y de su nivel de preactivación en el momento de recibir la influencia de los neurotransmisores autónomos ^{100,103}.

Existen varias poblaciones de receptores adrenérgicos (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 y β_3). La acción de la adrenalina sobre receptores α_1 ejerce un efecto inotrópico positivo, estimula la secreción de saliva y la contracción prostática. Sin embargo, si la adrenalina actúa

sobre receptores α_2 , los efectos serán bien diferentes: vasoconstricción, regulación de respuestas nociceptivas locales, modulación de la actividad de las propias terminales simpáticas, como parte de un mecanismo de retroalimentación negativa y regulación de funciones metabólicas ^{103,104,107}.

Similar diversidad de efectos muestran los subtipos de receptores β -adrenérgicos. Se conoce también de la existencia de varios subtipos de receptores colinérgicos: Los preganglionares son de tipo **nicotínico** y los post-ganglionares **muscarínicos** (M1, M2, M3, M4 y M5). Otros importantes efectos del SNA están mediados por óxido nítrico y los péptidos del endotelio vascular, cuyos efectos se han comenzado a entender en la última década ^{6,100,101,104,107}.

La activación del SNA simpático generalmente produce una respuesta difusa, masiva que prepara al organismo para situaciones de alta demanda metabólica y actividad física e incluye efectos como: Dilatación pupilar y bronquial, aumento de la FC y la TA, disminución de la actividad de la motilidad gastrointestinal, vasoconstricción y aumento de la glucogenólisis, sin embargo, también es capaz de activarse de forma más selectiva ^{103,108}. El SNA parasimpático, en contraste, se asocia con funciones más focales, vinculadas con el reposo y las actividades de bajo consumo de energía como: decremento de la FC y la TA, contracción pupilar y bronquial e incremento de la actividad gastrointestinal ^{100,101,109,110}.

1.5- Reflejos autónomos cardiovasculares. El reflejo barorreceptor.

El SNA participa muy decisivamente en la regulación de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. El reflejo cardiovascular más importante para el control de las variaciones rápidas de la tensión arterial es el *reflejo de barorreceptores* ^{111,112}. Este reflejo se inicia con la activación de receptores de estiramiento localizados en el seno carotídeo y el arco aórtico. La aferencia de estos receptores es conducida por los nervios glosofaríngeo y vago hasta el núcleo del tracto solitario, desde el cual parten múltiples conexiones, no completamente conocidas, hacia estructuras del SNC que determinan la gran variedad y complejidad de respuestas del SN que ocurren cuando la TA varía abruptamente ^{112,113}.

Para mantener un adecuado control de la TA el SNA actúa fundamentalmente sobre tres componentes: 1- *El corazón (inotropismo y FC)*; 2- *El retorno venoso*; 3- *La resistencia*

vascular sistémica. Los brazos eferentes que emplea el SNA para comunicarse con estos componentes son la inervación simpática y parasimpática cardíaca y la inervación simpática del músculo liso de los vasos sanguíneos periféricos ^{82,109,110, 113,114}.

Los receptores arteriales excitan los centros cardiovaginales e inhiben los centros simpáticos vasomotores del tallo cerebral. Un decremento de la TA disminuye el nivel de estiramiento de los receptores vasculares y en consecuencia disminuye la excitación vagal y la inhibición simpática. Esto produce una reducción de la eferencia cardiovagal y un incremento de la eferencia simpática hacia los vasos sanguíneos que se traduce como taquicardia y vasoconstricción que se oponen a la caída original de la TA. Un proceso inverso se produciría cuando ocurre un incremento de la TA ^{81,111,113,115}.

Estos ajustes se efectúan muy rápidamente. Mientras que la actividad vagal es capaz de cambiar la FC entre el primer o segundo latidos subsiguientes al cambio de la TA, la influencia simpática sobre el corazón y el tono vasomotor arterial habitualmente tarda dos o tres segundos en expresarse. Estas particularidades deben tenerse en cuenta para el diseño, aplicación e interpretación de las pruebas funcionales para la exploración clínica del SNA ^{49,109,110,114}. El estudio de estos procesos demanda el registro de las variaciones de la TA latido a latido.

1.6- Pruebas para la evaluación funcional del SNA.

La evaluación del SNA es compleja y laboriosa debido a lo difícil del acceso a sus estructuras y a lo limitado de los conocimientos sobre su fisiopatología. No fue hasta los años 80 en que, con el advenimiento de técnicas computarizadas, se comenzaron a dar pasos concretos en la evaluación funcional del SNA ^{30,36,49,97}.

Actualmente se dispone de técnicas para explorar la actividad autónoma en diferentes subsistemas anatómicos como el cardiovascular, genitourinario, piel, gastrointestinal y visual. Estas técnicas son útiles para evaluar la integridad de arcos reflejos del SNA y su aplicación clínica se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos, sin embargo su realización se reserva aún a laboratorios especializados.

Entre las aplicaciones clínicas de mayor utilidad de las pruebas para el estudio del sistema nervioso autónomo ^{70,97,116} se encuentran:

1- Diagnóstico, caracterización y monitorización de las Neuropatías autónomas.

- 2- Diferenciación entre trastornos benignos y otros con compromiso para la vida.
- 3- Diagnóstico y caracterización de Neuropatías periféricas de fibras finas.
- 4- Diagnóstico diferencial y clasificación en el Síndrome de taquicardia postural.
- 5- Estudio del dolor crónico mediado por el sistema simpático.
- 6- Monitorear las acciones terapéuticas de medicamentos sobre el SNA.
- 7- Evaluación integral de las neuropatías periféricas.

En 1996, un comité de expertos de la Academia Americana de Neurología analizó las evidencias existentes sobre la seguridad, reproducibilidad, facilidad de realización y sensibilidad de los exámenes disponibles para la exploración clínica del SNA ⁵⁰. De acuerdo con este reporte, las pruebas de mayor utilidad para explorar el SNA en humanos son:

I).- Parasimpáticas:

- 1.- VFC durante respiraciones profundas (E/I).
- 2.- VFC durante la maniobra de Valsalva.(VSR)
- 3.- VFC durante la ortostasia activa (30:15)
- 4.- VFC en reposo (temporal y espectral)

II).- Simpáticas:

- 1.- TA durante la Maniobra de Valsalva.
- 2.- TA durante la contracción muscular.
- 3.- TA durante la durante la ortostasia.
- 4.- Pruebas sudomotoras (Ej: QSART)

La evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) es el estudio autónomo más empleado actualmente porque: 1) Explora un arco reflejo bien conocido; 2) Su metodología está bien estandarizada; 3) la tecnología necesaria es barata y 4) Explora reflejos asociados con lesiones cardiovasculares y riesgo de muerte ^{13,18,27,117}.

La VFC en reposo se estudia también en los *dominios temporal y espectral*. En el **dominio temporal** se emplean métodos estadísticos para graficar y cuantificar la variabilidad de la duración de los intervalos entre ondas R consecutivas de un registro electrocardiográfico convencional. Entre los índices más empleados se encuentran el coeficiente de variabilidad, el conteo del número o el porcentaje de intervalos que exceden determinada duración, la desviación estándar de los intervalos RR y el cuadrado de las diferencias entre intervalos consecutivos. Estos índices son útiles para estudiar principalmente la inervación autónoma cardiovagal ^{39,48, 56,97,118}.

En el **dominio espectral** se analiza la periodicidad y la intensidad con que se produce la VFC. Se ha comprobado que la VFC que ocurre con frecuencias rápidas (entre 0.15 y 0.4 Hz.) depende de la influencia de los ritmos respiratorios sobre la actividad cardiaca y está mediada por el sistema parasimpático. Por otra parte, aquellas variaciones más

lentas, que ocurren con frecuencias entre 0.04 y 0.15 Hz, se relacionan con la influencia de las oscilaciones del tono vasomotor y la TA, (dependientes del SNA simpático) y también sobre la FC (fundamentalmente dependiente del SNA parasimpático). Por tanto, las oscilaciones lentas de la VFC dependen de una combinación de influencias simpáticas y parasimpáticas ^{3,28,48,119,120}.

Las bandas de frecuencia en que ocurren estas oscilaciones se conocen como **banda de bajas frecuencias (BF)** y **banda de las altas frecuencias (AF)**. El cociente resultante de la energía contenida en ambas bandas (BF/AF) se usa comúnmente como un indicador del equilibrio entre las divisiones parasimpática y simpática ^{3,24,120}.

A pesar de su simplicidad, disponibilidad, generalización, bajo costo y reproducibilidad, las pruebas basadas en el estudio de la VFC son de pobre utilidad para explorar selectivamente el SNA simpático, en especial las fibras periféricas que regulan el tono vasomotor ^{49,56,121}.

1.7- Pruebas para el estudio de la inervación α -adrenérgica

La inervación cutánea y vascular periférica de músculo y piel está principalmente controlada por el SN simpático ¹⁰⁹. *Dado el largo recorrido que realizan estas fibras dentro de los troncos nerviosos periféricos, es de esperar que en el curso de polineuropatías dependientes de longitud las fibras simpáticas se lesionen más tempranamente (o más severamente) que las fibras parasimpáticas, cuyos trayectos son más cortos* ^{70,75,77,106}. La demostración de esta hipótesis se ha visto limitada debido a que la VFC, la herramienta más empleada para el estudio del SNA, es relativamente más sensible a la lesión parasimpática que a la simpática.

Las pruebas sudomotoras sí permiten estudiar las fibras simpáticas periféricas, pero tienen también sus limitaciones. La prueba sudomotoras más extensamente empleada en los laboratorios de Neurofisiología Clínica es la *Respuesta Simpática de la piel (RSP)* La RSP es una prueba poco demandante tecnológicamente pero carece de sensibilidad para detectar alteraciones ligeras, de modo que sólo se considera positiva cuando la respuesta está abolida ^{106,122,123}. La prueba sudomotoras más sensible es el reflejo axonal retrógrado cuantificado (**QSART**) el cual permite evaluar el grado de lesión de las fibras simpáticas sudomotoras y determinar si la lesión es pre o postganglionar. Las

desventajas de este método son su alto costo (no contamos en nuestro país con la tecnología necesaria para realizarlo) y que no explora la inervación adrenérgica postganglionar del sistema vascular periférico ^{5,100,116}.

Desde principios de los años 90 se comenzaron a comercializar dispositivos capaces de monitorizar la TA de manera continua, latido a latido, de forma no invasiva. Inicialmente estos dispositivos fueron también muy costosos pero en la actualidad su precio se ha reducido. Estos dispositivos son de 2 tipos, en dependencia del tipo de transductor empleado: 1- Monitoreo de ondas de pulso con celdas fotoeléctricas: Ej. **FINAPRES** ⁸⁴⁻⁸⁸. 2- Monitoreo de la deformación mecánica de la pared arterial con transductores tonométricos: Ej: **COLIN** ^{54,58,89,84}. *El estudio de las variaciones de la TA latido a latido permite graficar y analizar los cambios rápidos de la TA, que ocurren segundos después de la activación del reflejo de barorreceptores y que dependen muy selectivamente de la eferencia simpática vascular -adrenérgica hacia los vasos sanguíneos.* El registro convencional de la TA con un esfigmomanómetro demora unos 30 segundos, por lo tanto no es útil para evaluar estos cambios ^{39,41,55,63}.

Las maniobras más empleadas para inducir cambios abruptos de la TA durante la monitorización de la TA continua son la ortostasia y la maniobra de Valsalva. En ambos casos se produce una caída de la TA consecutiva a una disminución del retorno venoso al corazón y como resultado se activa el reflejo de barorreceptores. En la maniobra de Valsalva, el retorno venoso está más severamente afectado que en la ortostasia, debido a la compresión mecánica sobre los vasos sanguíneos del tórax, por tanto la activación del reflejo de barorreceptores es más intensa y duradera y la recuperación de la TA es más dependiente de la activación de la inervación vascular periférica ^{61,93}.

El estudio de las variaciones de la TA continua durante la realización de maniobras activadoras del SNA constituye el método más efectivo para evaluar de forma directa la inervación adrenérgica vascular periférica. Esta metodología, por su reciente introducción dentro de los métodos de estudio del SNA se ha empleado escasamente en la práctica clínica ^{69,91-94}. Los pocos artículos publicados sobre este tema han sido realizados en muestras pequeñas y han estado fundamentalmente dirigidos al estudio de lesiones cardiacas. Los reportes sobre la aplicación de este método al estudio de las neuropatías periféricas son también muy escasos y se han concentrado fundamentalmente en la

neuropatía autonómica diabética y el STP ⁹²⁻⁹⁴. La presente investigación constituye la primera aplicación del estudio de la TA continua en Cuba, la cual ya ha aportado algunas publicaciones ¹²⁴⁻¹²⁷.

La monitorización de la TA continua en sujetos con neuropatías periféricas, en conjunto con las pruebas clásicas para explorar el SNA, complementaría las capacidades de ambos tipos de exámenes y en consecuencia permitiría: 1- Caracterizar la frecuencia de aparición, la intensidad y la interrelación de las lesiones autónomas cardíacas y vasculares asociadas a las polineuropatías; 2-Incrementar la capacidad de los instrumentos para detectar lesiones tempranas del SNA; 3- Determinar qué tipos de polineuropatías se asocian con mayor riesgo de padecer disautonomías tempranas; 4- Precisar cuales son las herramientas más adecuadas para detectar estas lesiones en sus etapas subclínicas.

En la actualidad, contamos en nuestro medio con las condiciones técnicas necesarias, el entrenamiento práctico y el nivel de información necesarios para acometer este estudio.

CAPITULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Selección de las muestras de sujetos.

Se estudiaron 6 grupos de sujetos

- Controles (Control)
- Polineuropatía diabética (DM)
- Neuropatía inflamatoria crónica desmielinizante (CIDP)
- Neuropatía hereditaria sensitiva y motora tipo I (CMT)
- Neuropatía epidémica (NEC)
- Esclerosis lateral Amiotrófica (ELA)

Criterios de inclusión comunes para todos los grupos de estudio

- Voluntariedad de participación en el estudio
- Edad entre 25 y 65 años.
- Electrocardiograma en reposo normal.
- Capacidad para realizar sin ayuda las actividades motoras de la vida diaria.
- Capacidad para realizar la maniobra de Valsalva estandarizada.
- Escala de síntomas de neuropatía entre 1 y 5 puntos ^{128,129}.
- Escala de signos de neuropatía entre 6 y 15 puntos ^{128,129}.

Criterios de exclusión comunes para todos los grupos de estudio

- Retirada voluntaria del estudio.
- Antecedentes personales de otras enfermedades neurológicas o cardiovasculares.
- Padecer enfermedades sistémicas con posible repercusión neurológica.
- Antecedentes personales de alto consumo de alcohol.
- Consumo actual de medicamentos con efectos sobre SNA.
- Compromiso de la capacidad respiratoria.

Los **sujetos controles** se reclutaron entre los miembros de nuestro equipo de trabajo y entre los acompañantes de los pacientes que acudieron a nuestro Laboratorio de Neurofisiología Clínica. Este grupo se conformó con una composición de edad y género similar a la de los grupos de pacientes. Igualmente se considero el nivel de actividad física global de modo que se correspondiera con el de los pacientes.

En el proceso de selección de las muestras de pacientes se analizaron las series de pacientes con diagnóstico de polineuropatía, atendidos en la consulta de enfermedades

neuromusculares y el laboratorio de electromiografía del Instituto de Neurología desde enero 1997 hasta Diciembre 2005. Estos pacientes fueron citados y evaluados prospectivamente por el mismo equipo de expertos en enfermedades neuromusculares (Dr. R. Mustelier; Dra. Z. Lestayoy; Dr. Z. Camejo). A todos los sujetos se les realizó un interrogatorio y examen neurológico con énfasis en la evaluación del sistema nervioso periférico, estudios electroneuromiográficos para confirmar y cuantificar la neuropatía periférica de base y se les aplicaron escalas clínicas para la demostración y cuantificación de las lesiones polineuropáticas: Escala para la evaluación de signos (NDS) y síntomas neuropáticos (NSS)^{128,129}. La selección final de los pacientes de cada grupo se basó en el cumplimiento de los siguientes *criterios de inclusión específicos* para cada tipo de enfermedad:

Neuropatía Diabética: Se estudiaron pacientes con diabetes mellitus, no dependiente de insulina, con menos de cinco años de evolución (desde la fecha de diagnóstico), con manifestaciones clínicas y neurofisiológicas compatibles con polineuropatía sensitiva y motora, de acuerdo con los criterios de la Conferencia de San Antonio¹³⁰ y sin disautonomía clínica. Sólo se incluyeron pacientes con un buen control de la glicemia, particularmente en las dos semanas previas al estudio. Se excluyeron pacientes con antecedentes o evidencias clínicas de insuficiencia vascular periférica, enfermedad vascular encefálica, HTA, arritmias cardíacas o insuficiencia renal.

Neuropatía epidémica: Se estudiaron 24 pacientes de los municipios Pinar del Río, San Juan y Martínez y Guane y 18 pacientes de la consulta de Neurooftalmología del INN, cuyo diagnóstico de NEC había sido realizado durante el período endémico de la enfermedad (1994-97). Todos los pacientes seleccionados padecían la forma mixta, con afectación predominantemente periférica, pero con las típicas manifestaciones en el fondo de ojo que permitieron confirmar el diagnóstico de NEC. La intensidad de la enfermedad fue ligera a moderada, de acuerdo a los criterios establecidos por el grupo operativo del MINSAP¹³¹.

Neuropatía inflamatoria Crónica desmielinizante: Se incluyeron pacientes con la forma remitente-progresiva que cumplieran con los criterios diagnósticos investigativos descritos por el grupo de trabajo de la Academia Americana de Neurología^{132,133} sobre la base del examen físico, los estudios electrofisiológicos, los resultados de la anatomía

patológica y el estudio del líquido cefalorraquídeo. No se consideró el tiempo de evolución de la enfermedad como un criterio de exclusión pero si el nivel de afectación motora del paciente. Ninguno de los pacientes estudiados, a pesar de la hipotrofia muscular, presentaba limitaciones motoras que les impidieran desarrollar las actividades motoras de la vida diaria ni alteraciones respiratorias.

Neuropatía hereditaria sensitiva y motora tipo I: Para el diagnóstico de estos pacientes se emplearon los siguientes criterios: Fenotipo clínico compatible con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, antecedentes familiares positivos y estudios de velocidad de conducción nerviosa y biopsia del nervio sural con las alteraciones típicas de la enfermedad ¹³⁴. No fue posible realizar el estudio molecular para confirmar el diagnóstico de la enfermedad y precisar la mutación causante de la misma, pues no contamos en nuestro medio con la tecnología necesaria para este fin.

Esclerosis lateral amiotrófica: Se seleccionaron pacientes que cumplieran con los criterios de El Escorial ¹³⁵, con menos de un año de evolución desde el diagnóstico, con capacidad para desempeñar, sin ayuda, las actividades motoras más comunes de la vida diaria. Se excluyeron pacientes con dificultad respiratoria clínica o que fueron incapaces de realizar una maniobra de Valsalva estandarizada (40 mm/Hg durante 15 segundos). Se excluyeron además 4 sujetos a los que se les habían realizado las investigaciones en etapas tempranas de la enfermedad, pero en los que posteriormente se descartó el diagnóstico de Esclerosis Lateral Amiotrófica.

Este grupo se incluyó en la investigación porque, aunque se trata de una neuropatía y no de una lesión primaria del SNP, sí presenta una lesión axonal periférica muy significativa, con degeneración de axones motores periféricos, similar a la que ocurre en las neuropatías primarias axonales. La inclusión de estos pacientes en esta investigación permitió evaluar si las alteraciones disautonómicas detectadas en los restantes grupos de pacientes eran específicas de las neuropatías primarias o eran rasgos comunes a enfermedades neurológicas con afectación de SNP.

Se reclutaron pacientes hasta alcanzar una cifra superior a los 30 sujetos en cada muestra de pacientes

Universo: Los resultados de esta investigación serían generalizables a las poblaciones respectivas de sujetos enfermos con las variantes de polineuropatías que hemos

estudiado y que cumplan los criterios de diagnóstico, de inclusión y de inclusión que hemos definido y descrito en los acápites previos.

2.2 Consentimiento informado

A los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión previamente expuestos, se les informó sobre la existencia de un estudio investigativo destinado a explorar las alteraciones cardiovasculares asociadas a las neuropatías periféricas. Con lenguaje personalizado para cada sujeto, se describieron verbalmente los objetivos de la investigación y se brindaron detalles sobre las pruebas de exploración del SNA propias de este estudio (se presentaron fotografías) y su importancia para mejorar la atención a los pacientes con neuropatías. Se enfatizó que la participación en el estudio era voluntaria y se exploró su consentimiento de brindarse para el mismo.

A los sujetos que estuvieron de acuerdo en participar en la investigación se les presentó una planilla con toda la información que se les había suministrado previamente. Esta planilla fue firmada por el paciente y por el investigador principal (Modelo de consentimiento informado; anexo 1). Todos los sujetos entrevistados accedieron a participar en la investigación. Con tales medidas se garantizó el cumplimiento de los principios bioéticos básicos, (beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia) derivados del juramento hipocrático y de la Declaración de Helsinki, que deben ser respetados en todas las investigaciones médicas ¹³⁶.

2.3 Preparación para el registro electrofisiológico.

A todos los sujetos estudiados se les realizaron los siguientes procedimientos:

- Análisis de la TA continua durante la maniobra de Valsalva.
- Análisis de la VFC en respuesta a maniobras de activación del SNA.
- Análisis de la VFC en el dominio del tiempo y de la frecuencia.
- Variaciones de la FC y la TA al pasar a la ortostasia activa.

Todos los estudios se realizaron en el horario de la mañana, al menos una hora después de un desayuno ligero, sin haber fumado, ni ingerido bebidas alcohólicas, ni café en las 5 horas previas al examen. Al comienzo de la sesión, los sujetos fueron acostados en una camilla cómoda, situada en una habitación con temperatura controlada entre 23 y 25 grados Celsius y luz tenue, en la cual sólo se permitió la permanencia del examinador y el paciente.

En estas condiciones se les permitió reposar por 10 a 15 minutos hasta lograr una mejor adaptación a las condiciones del local. Se colocaron electrodos de superficie autoadhesivos, sobre la región precordial, para registro de electrocardiograma en derivación DII; un manguito sobre el brazo derecho para medir TA oscilométrica y un transductor tonométrico sobre la arteria radial a nivel del carpo, para registrar la TA continua. Se le recordaron al paciente las características del estudio al que sería sometido, pues ya se le habían descrito previamente al pedirle su consentimiento de participación en el estudio. Se realizó entonces un electrocardiograma de control para descartar cualquier alteración del ritmo cardíaco o cardiopatía isquémica. Posteriormente, los pacientes fueron entrenados en la realización de las maniobras de activación que se realizarían durante el examen. Los sujetos incapaces de comprender o realizar las maniobras fueron excluidos de la investigación.

Para el registro del ECG y la TA se empleó una unidad **Colin Pilot 9200** (Colin Medical Instruments Corp., San Antonio, Texas, USA). Este dispositivo es un sistema poligráfico para la monitorización de diferentes parámetros biológicos, entre ellos TA oscilométrica y tonométrica. La unidad se acopló a una computadora personal a través de una interfase DI-720P (DATAQ Instr. Akron, Ohio, USA) en la cual se digitalizaron las señales electrobiológicas. La salida del dispositivo de digitalización se conectó a una computadora personal a través del puerto paralelo. Para la captura y almacenamiento de las señales de ECG y TA continua en la computadora se empleó el programa Windaq Dataq (Dataq Instruments, Versión 1.80). Los registros de electrocardiograma y TA tonométrica continua se almacenaron en discos ópticos para su análisis fuera de línea.

2.4 Maniobras de activación del SNA.

Para los registros electrocardiográficos se utilizó la derivación DII. Entre las maniobras de activación se intercalaron períodos de 3 minutos de descanso. Los estudios fueron realizados por el investigador principal o por un técnico, especialmente entrenado en la realización de estas pruebas. La calidad del registro de TA continua fue controlada con calibración y monitorización de los indicadores **presión sobre la arteria (HDP**, del inglés **Hold Down Pressure**) y **Fuerza de la señal tonométrica (SS, Signal Strength)** al inicio y al final de todas las maniobras. Sólo se aceptaron registros con **SS**>60. Luego de colocar los electrodos se monitorizaron las señales por espacio de 5 a 10 minutos para

determinar los valores basales de FC, TA, SS y HDP y se inició la realización de los registros electrofisiológicos durante el reposo y la realización de maniobras estandarizadas para la activación del SNA: Respiraciones profundas, maniobra de Valsalva y Ortostasia activa (Anexos Tabla 2.1). Durante la realización de estas maniobras (excepto la ortostasia) los sujetos se mantuvieron en decúbito supino.

2.5 Procesamiento ulterior de los registros.

Los registros fueron procesados fuera de línea con el paquete de programas Windaq (Dataq Instruments, Versión 1.80). En un primer paso se inspeccionaron visualmente los registros en busca de artefactos técnicos, biológicos o de arritmias cardiacas que pudieran entorpecer el procesamiento de los mismos. Luego se procedió a la detección automatizada de las ondas R en la curva del electrocardiograma y de los picos máximos y mínimos de TA en la curva del registro tonométrico. Posteriormente se repitió la inspección visual para corregir manualmente las marcas mal situadas y eliminar artefactos previamente no detectados.

La información obtenida a través de este proceso (secuencias de intervalos RR y de amplitud de los picos de TA sistólica y diastólica) fue exportada a una base de datos en formato Excel, con programas especialmente diseñados para este fin. De esta forma se elaboraron las curvas de duración de los intervalos RR y de TA en función del tiempo. La información de cada paciente fue almacenada en un libro independiente del programa Excel. Para evitar sesgos en la evaluación de los datos, estos ficheros fueron renombrados con códigos aleatorios, de modo que el examinador no pudiera identificar si se trataba de un sujeto sano o de un paciente. El análisis visual directo de estas curvas, en conjunto con las marcas temporales del WINDAQ, permitió identificar las secciones vinculadas con las maniobras ya descritas. Estas secciones fueron amplificadas, editadas y examinadas en busca de artefactos no identificados previamente. Los puntos de interés en cada curva (inicio o final de la maniobra, reversión de fase, picos máximos y mínimos) se identificaron visualmente en las representaciones gráficas combinadas de las curvas de variabilidad de frecuencia cardiaca y tensión arterial en el programa Excel. En este programa, la colocación del cursor sobre un punto determinado de una

gráfica, brinda información precisa sobre las coordenadas de tiempo y amplitud del punto de señalado en la curva. Estas mediciones fueron anotadas manualmente en una planilla y luego transcritas a otra base de datos en Excel. Las variables medidas de esta forma aparecen en la tabla 2.2 de los anexos. Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo evaluador.

A partir de las mediciones realizadas sobre las curvas de RR y TA continua en función del tiempo, se calcularon las variables que fueron empleadas en esta investigación. Para este fin se insertaron fórmulas en una tabla del sistema Excel, que permitieron el cálculo automático de estas variables de trabajo, simultáneamente con la introducción de los valores originales en la tabla. (Anexo 1, tablas 2.2 y 2.3).

2.6- Evaluación de la TA continua durante el Valsalva.

Los cambios de la FC y la TA continua que ocurren durante la realización de una maniobra de Valsalva pueden resumirse de la siguiente forma:

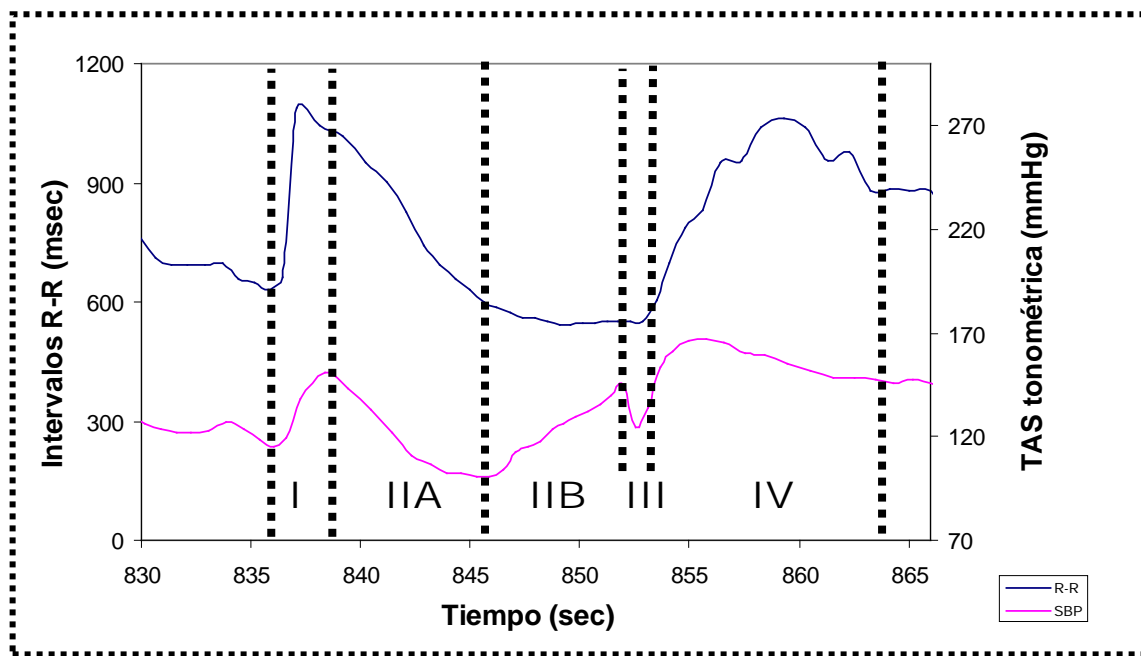


Figura 2.1: Curvas de duración de los intervalos RR (trazado superior) y tensión arterial sistólica continua (trazado inferior) en función del tiempo, durante la realización de una maniobra de Valsalva, en un sujeto sano. Los números romanos indican las cuatro fases que experimenta la TA continua.

- 1- **Fase I:** Breve aumento de la TA por compresión mecánica de los grandes vasos torácicos. Se acompaña de bradicardia (1 a 2 seg. de duración).
- 2- **Fase IIA:** Reducción progresiva de la TA (5 a 7 seg.). La compresión de las grandes venas torácicas, reduce el retorno venoso y el gasto cardiaco. Se produce taquicardia,

por inhibición cardiovagal, que se incrementa progresivamente, pero no es capaz de revertir la caída de la TA.

- 3- **Fase IIB:** Recuperación progresiva de la TA (5 a 7 seg.). Continúa el incremento de la taquicardia iniciada en la fase IIA. La recuperación de la TA se debe a la activación conjunta de mecanismos vasculares periféricos (respuesta vasomotora α -adrenérgica) y cardiacos (taquicardia cardiovagal).
- 4- **Fase III:** Ligera caída de la TA, también de origen mecánico. Durante esta fase, en la curva de RR, cesa la taquicardia y se inicia una disminución de la frecuencia cardiaca.
- 5- **Fase IV:** Al cesar la compresión, se incrementa bruscamente el retorno venoso y el gasto cardiaco. El incremento de la cantidad de sangre bombeada, sumado a la vasoconstricción previa, aumentan la TA muy por encima de su valor previo a la maniobra. Este incremento alcanza su máximo valor aprox. 5 seg. después del fin de la compresión. En la curva de duración de RR: Inicialmente se revierte la taquicardia registrada en la fase previa. Luego, como consecuencia del aumento de la TA, se alcanza un pico de bradicardia.

Con el propósito de cuantificar los cambios de la FC y la TA inducidos por la maniobra de Valsalva, se definieron las siguientes variables:

A- Medidas de amplitud de la TA continua:

- 1- **Porcentaje de incremento de TA durante la fase I:** Porcentaje de aumento de la TA en el pico máximo de la fase I, con respecto a la TA previa al Valsalva (%).
- 2- **Porcentaje de caída de TA durante la fase II:** Porcentaje de decremento de la TA en el pico mínimo de la fase IIA, con respecto a la TA previa al Valsalva (%).
- 3- **Porcentaje de recuperación de TA al final de la fase IIB:** Porcentaje de variación de la TA al final de la fase IIB, con respecto a la TA previa al Valsalva (%).
- 4- **Porcentaje de incremento de TA durante la fase IV:** Porcentaje de aumento de la TA en el pico máximo de la fase IV, con respecto a la TA previa al Valsalva (%).

TA previa al Valsalva: Promedio de TA durante el minuto previo a la maniobra

B- Medidas del tiempo de recuperación de la TA (latencias):

1. **Latencia de taquicardia:** Tiempo en segundos desde el final de la fase compresiva en fase IIB hasta el punto en que se revierte la taquicardia en la fase III
2. **Latencia de Bradicardia:** Tiempo en segundos desde el punto máximo de TA en la fase IV hasta que se alcanza la máxima bradicardia en la fase IV.
3. **Latencia de recuperación de TA en la fase IV:** Tiempo en segundos desde el final de la fase compresiva hasta que la TA recupera su valor basal previo a la maniobra.

4. **Latencia al pico máximo de TA en la fase IV:** Tiempo en segundos desde el final de la fase compresiva hasta que se alcanza el pico máximo de TA en la fase IV.
5. **Duración de la fase IV:** Tiempo en segundos que la TA recupera su valor basal al final de la fase III hasta que retorna al mismo al concluir la fase IV.
6. **Duración de VSIIA:** Tiempo en segundos desde el inicio de la fase compresiva hasta el punto en que se revierte la caída de tensión arterial sistólica en la fase IIA.
7. **Duración de VSII B:** Tiempo en segundos desde el punto en que se revierte la caída de tensión arterial sistólica en la fase II hasta el final de la fase compresiva.
8. **Porcentaje de duración de IIA:** Porcentaje de duración de la fase IIA referido a la duración total de la fase compresiva (15 segundos).

Una descripción más detallada de estas variables puede encontrarse en los artículos de M. T Ferrer ⁹⁴ y J. C. Denq ⁶¹. La cuantificación de la duración de las fases IIA y IIB, no se había descrito previamente.

2.7- VFC en los dominios temporal y espectral.

EL cálculo de los índices parasimpáticos clásicos de VFC durante la realización de maniobras de activación (Valsalva, respiraciones profundas y ortostasia) se realizó de acuerdo a métodos estandarizados internacionalmente ⁴⁹. En la tabla 2.1 del anexo 1, se brindan detalles sobre las maniobras empleadas para activar estos índices. Los pacientes fueron instruidos de forma estandarizada y se realizó una sesión práctica previa para comprobar su comprensión.

Para el análisis de la VFC en reposo, tanto en el dominio temporal como en el espectral, se utilizó el programa VFC32 (versión 1.5.1) desarrollado por el Dpto. de Cibernética y matemáticas de la Facultad de Biología de la Universidad de La Habana. Se identificaron las secuencias de valores de duración de los intervalos RR correspondientes a cinco minutos de reposo en posición supina y otros cinco minutos en posición de pie. Estas secuencias fueron exportadas de los archivos originales del programa Excel a archivos de texto, que luego fueron importados al programa VFC32 y sirvieron de base para el cálculo de las variables de análisis no secuencial y espectral.

En el análisis de la VFC, en el dominio temporal, se emplearon métodos estadísticos, expresados en los siguientes indicadores de tendencia central y variabilidad de la duración de los intervalos RR, en posiciones supina y de pie. Estos índices se han

empleado extensamente en la evaluación de la inervación parasimpática cardiaca. En esta investigación se emplearon definiciones de los mismos previamente descritas ³.

Intervalo RR Mínimo Intervalo RR promedio Coficiente de variabilidad Conteo NN50 pNN5% SD2	Intervalo RR Máximo Desviación estándar RMSSD pNN50 SD1 SD1/SD2
---	--

Para el análisis de la VFC en el dominio de la frecuencia las series de intervalos RR fueron analizadas a través de la Transformada rápida de Fourier (FFT). Se empleó el periodograma de Welch. Los parámetros del programa VFC32 se ajustaron en los siguientes valores:

Ancho de ventana para FFT: 512 Superposición de ventanas: 256 Baja frecuencia (BF): 0.04-0.15 Hz Potencia total (PT): 0.003-0.40 Hz	Frecuencia de interpolación: 4 Hz Tipo de ventana: Hann. Muy baja frecuencia (MBF): 0.003-0.04 Hz Alta frecuencia (AF): 0.15-0.40 Hz
--	---

La energía en estas bandas se expresó en milisegundos cuadrados (ms^2), o en unidades normalizadas $BF/(PT- MBF) \times 100$ y $AF/(PT- MBF) \times 100$. También se calculó el cociente $BF/AF: 0.04-0.15/0.15-0.40$. En la selección de estos parámetros se han seguido criterios previamente justificados ^{3,119,120}. A las energías absolutas y relativas de cada banda, se les aplicaron transformaciones logarítmicas para llevarlos a una distribución normal que permitiera desarrollar los análisis estadísticos de forma más efectiva.

2.8- Registro de la FC y la TA durante la ortostasia.

La frecuencia cardiaca basal en posición supina se estimó del promedio de los intervalos RR registrados en el equipo COLIN en el minuto previo a la ortostasia activa. Las mediciones realizadas en el primer, tercer y quinto minutos después de pasar a la ortostasia se basaron en el valor promedio de 30 intervalos RR. Las mediciones de la TA se realizaron por el método oscilométrico digital incorporado en el equipo COLIN, a través de un manguito de esfigmomanómetro convencional colocado en el brazo derecho. El brazo se mantuvo en todo momento al mismo nivel del corazón, para evitar el efecto de columna hidrostática. Estas mediciones de FC y TA fueron registradas

manualmente en una planilla confeccionada al efecto y luego trasladadas a una base de datos en el programa Excel.

2.9 Procesamiento estadístico de los datos.

Las bases de datos con los valores de las variables calculadas se importaron al paquete de programas computacionales Statistics for Windows (Statsoft, INC, 2003, versión 6.1) en el cual se realizó el procesamiento estadístico de los datos.

En primer término, se analizó la distribución de los datos de cada una de las variables dependientes estudiadas. Para determinar la normalidad se estudiaron solamente los sujetos controles y se analizaron cuatro factores en cada variable: 1- Comparación de las medias vs. las medianas. 2- Análisis de la Skewness y de la Kurtosis. 3- Prueba de Kolmogorov-Smirnov 4- Prueba de Shapiro-Wilk. En estas últimas dos pruebas, los datos de agruparon en 10 categorías. Se consideraron variables normales aquellas en que la pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov mostraron una $p > 0.05$. Los restantes factores se analizaron de forma complementaria, especialmente en las variables con valores de p limítrofes (Anexo 1; tablas 2.4-2.6). Las variables relacionadas con la energía en las bajas y altas frecuencias del análisis espectral de la VFC fueron sometidas a una transformación logarítmica para lograr una distribución normal.

Para calcular las medidas de tendencia central y la dispersión de estas mediciones se realizó inicialmente un procesamiento estadístico descriptivo. En todos los procesamientos estadísticos las variables independientes fueron el grupo de pertenencia y la posición del sujeto. Las variables consideradas como dependientes en cada categoría, se describen en la tabla 2.7 (anexo 1).

Para comparar las medias de los diferentes grupos de estudio, en el caso de las variables con *distribución normal* se empleó un análisis de varianza (ANOVA) de una sola vía. Cuando se encontraron diferencias significativas entre las medias de los grupos estudiados, se procedió a realizar pruebas posteriores de comparaciones de medias (Post-Hoc; LSD ó Scheffé) entre el grupo control y los grupos de pacientes. Para las comparaciones de las varianzas entre grupos se empleó la prueba de Brown-Forsythe. En aquellas variables con *distribución diferente a la normal*, las comparaciones entre grupos se realizaron a través de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para la comparación de múltiples medianas. Al detectarse diferencias significativas entre grupos, se aplicaron pruebas de comparaciones múltiples entre rangos de la media entre los grupos de pacientes y el grupo de sujetos controles.

Las pruebas de hipótesis relacionadas con las mencionadas comparaciones de medias y medianas se consideraron significativas cuando los valores de p fueron inferiores a 0.05, lo cual permitió rechazar la hipótesis nula con un 95% de confiabilidad. Para evaluar la existencia de correlaciones entre las variables de tipo proporcional se empleó el coeficiente de Pearson.

Una vez identificadas las variables simpáticas y parasimpáticas que mostraron las mayores diferencias entre pacientes y controles, se procedió a cuantificar sus intervalos de normalidad en el grupo control (tabla 3.15, Anexo 2). Se definieron como anormales aquellos sujetos con valores superiores o inferiores al 90 ó 10 percentiles, respectivamente, según correspondiera. Con esta información se definieron los porcentajes de sujetos anormales para cada variable, en cada grupo de estudio. Para la comparación de los porcentajes de sujetos anormales detectados en cada grupo por una determinada variable, se empleó la prueba de Pearson Chi cuadrado (tabla 3.16, Anexo 2). Para precisar las diferencias entre el grupo control y los pacientes se empleó posteriormente la prueba de comparación de proporciones (tabla 3.17).

Para comparar en cada grupo los porcentajes de sujetos anormales detectados por las diferentes variables parasimpáticas estudiadas se empleó la prueba de Cochran. De igual forma se procedió con las variables simpáticas. La prueba de Cochran se empleó además para comparar los porcentajes de sujetos anormales detectados por las variables: Índice RP vs. %Dur-IIA (tabla 3.19 del anexo 2). Los porcentajes de sujetos con aumento o disminución de la FC y la TA en cada grupo, al asumir la ortostasia, fueron comparados con los correspondientes a los sujetos normales a través de la prueba de comparación de proporciones (tablas 3.31; 3.34; 3.37 del anexo 2).

Como prueba exploratoria descriptiva para examinar la variabilidad de los datos se realizó un análisis de componentes principales basado en la matriz de correlaciones entre los índices parasimpáticos clásicos y las variaciones de la FC y la TA durante la MV. Los valores de los 2 primeros factores se resumieron en un gráfico que describe las interrelaciones entre las variables más representativas de cada categoría y sus contribuciones a la variabilidad total de los datos (tabla 3.35 del Anexo 2).

Se realizó además un análisis discriminante para evaluar la capacidad de un modelo en que se combinen estas variables (Índices parasimpáticos clásicos y variaciones de TA) para discriminar entre las diferentes polineuropatías estudiados. Se calcularon las distancias, proporcionales al tamaño de cada grupo y se analizaron los porcentajes de clasificación correcta y las distancias de Mahalanobis para los sujetos de cada grupo.

CAPITULO 3. RESULTADOS

3.1- Distribución por edades de los grupos de estudio

Se estudió un total de 202 sujetos distribuidos en 6 grupos según se describe en la tabla 3.1. Se realizó un análisis de comparación de medias entre las edades de los grupos investigados (control y pacientes) el cual no reveló diferencias significativas entre ellos (ANOVA, $F=1.12$, $p=0.10$). Las varianzas de las edades de los grupos, tampoco fueron significativamente diferentes (Brown-Forsythe, $p=0,07$). Las proporciones de hombres y mujeres fueron también similares en todos los grupos (Diferencias porcentuales, $p=0.4$).

Tabla 3.1: Distribución de edades y tamaños de muestra (N) en los grupos estudiados

GRUPO	Medias	-95. %	+95. %	N	Desv. Est.	Varianza	Hombres	Mujeres
Control	49.24	45.38	53.10	42.00	12.38	153.36	19	23
ELA	55.19	50.06	60.33	32.00	12.72	161.68	17	15
CIDP	49.04	44.91	53.17	29.00	9.99	99.87	13	16
DM	53.21	46.43	59.99	29.00	14.07	198.06	15	13
CMT	52.15	47.03	52.10	28.00	14.05	120.06	17	13
NEC	54.02	51.52	56.53	42.00	8.04	84.69	18	24

3.2- Amplitud de la TA continua durante la maniobra de Valsalva

Durante la maniobra de Valsalva, en todos los grupos se identificaron las variaciones de la TA continua clásicamente descritas para cada una de sus cuatro fases: incrementos de la TAS en las fases I y IV y decrementos en las fases II y III. Durante la fase II los grupos de pacientes con neuropatías mostraron un patrón de cambios de la TA continua diferente al observado en los controles, caracterizado por un significativo decremento de la TA en la fase IIA y pobre recuperación en la fase IIB (Figura 3.1; tablas 3.2 a 3.5 del anexo 2).

Al cuantificar los porcentajes de las variaciones de la TA inducidas por la maniobra de Valsalva durante las fases I y IV, no se demostraron diferencias entre controles y pacientes. Durante la fase IIA, la TA disminuyó más significativamente en los grupos de pacientes DM, NEC y en menor grado CMT, cuyos valores difirieron estadísticamente con los controles. Los pacientes con CIDP y ELA también mostraron valores más bajos que los controles pero sin significación estadística (Tabla 3.5 del anexo 2).

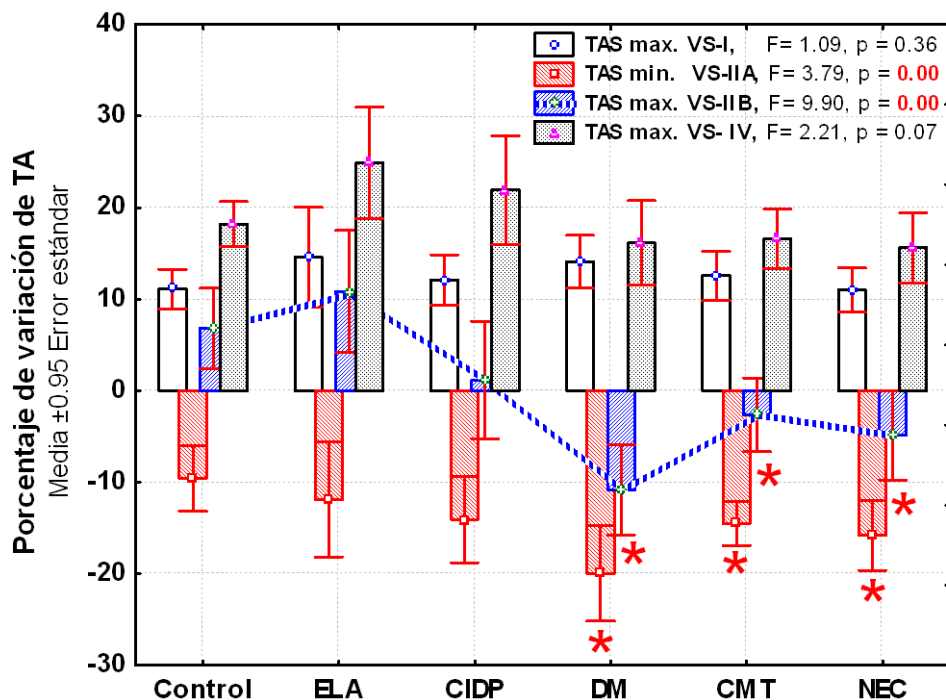


Figura 3.1: Promedios de las variaciones de la tensión arterial sistólica continua (TAS) en diferentes fases de la realización de una maniobra de Valsalva estandarizada: **TAS máx. VS-I:** Máxima durante la fase I, **TAS min. VS-II:** Mínima durante la fase II, **TAS máx. VS-IIB:** Máxima al final de la fase II, **TAS máx. VS-IV:** Máxima durante la fase IV. Los porcentajes están referidos a la TAS promedio registrada en el minuto previo al comienzo de la MV. Los asteriscos señalan diferencias significativas ($p < 0.05$) con el grupo control

De forma congruente, durante la fase IIB, la recuperación de la TA fue significativamente menor en los grupos DM, CMT y NEC que en los controles. En la figura 3.1 se muestra que al final de esta fase, los mencionados grupos mantenían aún valores negativos, es decir por debajo de los registrados antes de comenzar la maniobra. Los sujetos normales y los pacientes con ELA y CIDP exhibieron en esta fase promedios de recuperación de la TA continua, 10 a 15 % superiores a sus valores de base (Tablas 3.4 y 3.5 del anexo 2).

Las pruebas de comparación de medias evidenciaron diferencias muy significativas entre grupos para las variaciones de la TA continua durante las fases IIA, IIB y marginalmente significativas durante la fase IV. Como complemento de estos resultados, al realizar las pruebas Scheffé para precisar cual de los grupos se diferenciaba significativamente con el grupo control, no se detectaron diferencias entre pacientes y controles durante la fase IV. Las pruebas Scheffé si identificaron diferencias muy significativas entre los grupos DM, CMT y NEC y los controles al comparar la TA mínima durante la fase IIA y al final de la fase IIB. No se detectaron diferencias de la varianza de estas variables entre los grupos estudiados (Tablas 3.4 y 3.5 del anexo 2).

En el grupo de pacientes con ELA se observó un patrón de variación de TA diferente al de los restantes grupos de pacientes. En las fases I, IIB y IV los pacientes con ELA mostraron porcentajes de recuperación de TA más altos que los controles (14.6 vs. 11.1, 10.8 vs. 6.7 y 24.8 vs. 18.9). Estos valores no se diferenciaron estadísticamente del grupo de los controles pero si de los restantes grupos de pacientes (Tabla 3.4 del anexo 2).

Al explorar la asociación entre las variaciones de la TA al final de las fases IIA y IIB, con el índice RP, no se encontraron correlaciones significativas ni en el grupo control ni en los grupos de pacientes. Tampoco se encontraron asociaciones entre las variaciones de la TA durante la maniobra de Valsalva y los valores de FC y TA en condiciones basales.

3.3- Latencias de los cambios de TA y FC durante la maniobra de Valsalva.

Al realizar la prueba de comparación de medias de la variable latencia de taquicardia (LT) sólo el grupo DM se diferenció significativamente del grupo control. Al igual que se observó en otros parámetros, los pacientes con ELA mostraron un comportamiento de esta variable diferente al de los restantes grupos de enfermos, con un valor promedio inferior a los controles, que no llegó a alcanzar significación estadística (Figura 3.2-A, tablas 3.6 y 3.8 del anexo 2).

La latencia de Bradicardia (LB) sí mostró diferencias muy significativas entre los controles y todos los grupos de pacientes con neuropatías periféricas. Los grupos con mayores alteraciones fueron los diabéticos y los pacientes con NEC. En los enfermos con CMT y CIDP las diferencias con los controles fueron también significativas pero menos intensas. Los pacientes con ELA tuvieron LB también superiores a las de los sujetos normales, pero sin alcanzar significación estadística (Figura 3.2-A, tablas 3.6 y 3.8 del anexo 2).

Las latencias de recuperación de la TA (LR-IV) después de terminada la fase compresiva de la maniobra de Valsalva, fueron más prolongadas sólo en los diabéticos que en los controles. Los restantes grupos de pacientes alcanzaron promedios indistinguibles de los controles. Los pacientes con ELA tuvieron una recuperación de la TA ligeramente más rápida, pero sin valor estadístico. Similares resultados se obtuvieron al analizar la variable latencia al pico de fase IV (LP-IV) la cual se mostró significativamente prolongada sólo en los diabéticos. La duración total de la fase IV mostró prolongaciones significativas en los diabéticos y en los grupos NEC y CMT (Figura 3.2-B, tablas 3.7 y 3.8 del anexo 2).

Al analizar las relaciones temporales de las fases IIA y IIB de la maniobra de Valsalva, se identificaron duraciones de la fase IIA significativamente prolongadas en todos los grupos de pacientes con neuropatías periféricas. Los valores más intensamente prolongados correspondieron a los diabéticos y a los pacientes con NEC y CMT. Los pacientes con CIDP también tuvieron duraciones significativamente prolongadas, pero en menor medida que los restantes grupos. Por el contrario, en los pacientes con ELA, la duración de la fase IIA fue menor que en los controles, aunque esta diferencia tampoco alcanzó significación estadística. Los resultados de la duración de la fase IIB fueron inversamente proporcionales a los de la fase IIA (Figura 3.2-C, tablas 3.6 y 3.8 del anexo 2).

En la figura 3.2-C se puede apreciar que en el grupo de los controles, las duraciones respectivas de las fases IIA y IIB son muy similares. Por el contrario, en los pacientes con polineuropatías, este equilibrio se altera a expensas de una prolongación de la fase IIA y un acortamiento de la fase IIB. Los pacientes con ELA mostraron un patrón temporal diferente al de los controles y al de los pacientes, caracterizado por un acortamiento de la fase IIA y una prolongación de la fase IIB (Figura 3.2-C).

La variable porcentaje de duración de la fase IIA (Figura 3.2-D) brinda una alternativa más sintética para evaluar el patrón temporal de las variaciones de la TA durante la fase II. Valores de esta variable cercanos al 50% demuestran que ambas fases tuvieron similar duración mientras que los resultados mayores que el 50% informan que la fase IIA fue más prolongada que la IIB. Los resultados del análisis estadístico de esta variable fueron similares a los de la fase IIA (Figura 3.2-C y D, tablas 3.6 y 3.8 del anexo 2).

Se identificaron correlaciones significativas entre los porcentajes de variación de TA en las fases IIA y IIB, en todos los grupos, excepto en los pacientes con ELA. También se encontraron correlaciones significativas entre la duración de la fase IIA y la TA en fase IIA, pero sólo en los controles y en los grupos CIDP y NEC (Tabla 3.9 del anexo 2).

En la figura 3.3 se presentan tres ejemplos de variantes de comportamiento de la TA y la FC durante la maniobra de Valsalva. En los sujetos normales la recuperación de la TA durante la fase II (cambio de fase IIA a IIB) comienza entre 5 y 7 segundos después de comenzada la fase compresiva (Panel A). En los pacientes con lesiones moderadas, la recuperación de la TA comienza de forma retardada (Panel B) o está ausente (Panel C).

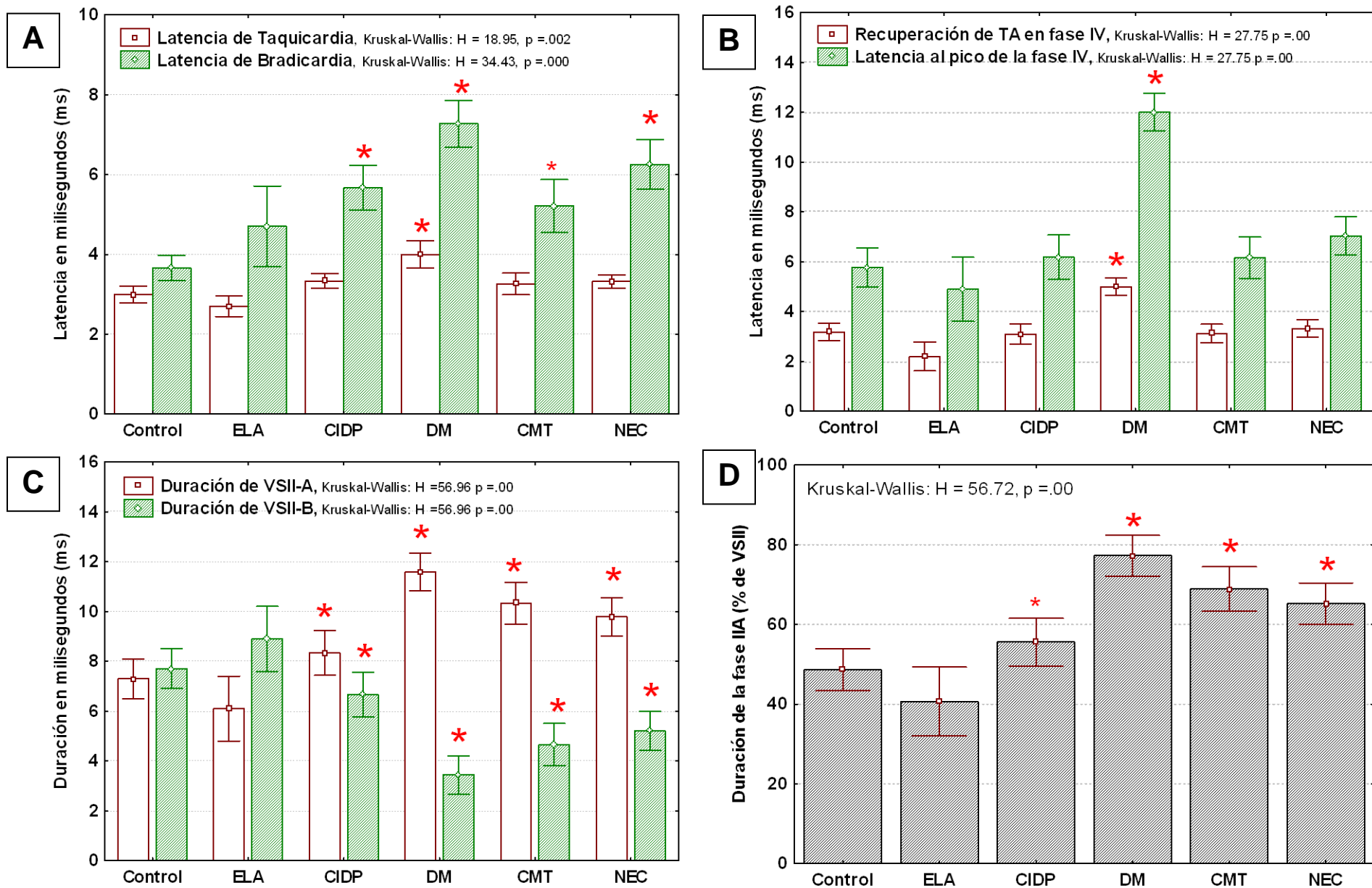


Figura 3.2: Análisis temporal de las variaciones de la tensión arterial sistólica continua (TAS) en diferentes fases de la realización de una maniobra de Valsalva estandarizada. Medias \pm error estándar. **A:** Latencias de taquicardia y Bradicardia. **B:** Latencia de recuperación de TAS en la fase IV y latencia al pico máximo de la fase IV. **C:** Duraciones relativas de VSIIA y VSII B. **D:** Porcentaje de duración de la fase IIA (VS-IIA) referido a la duración total de la fase II. Los asteriscos señalan diferencias significativas ($p < 0.05$) con el grupo control

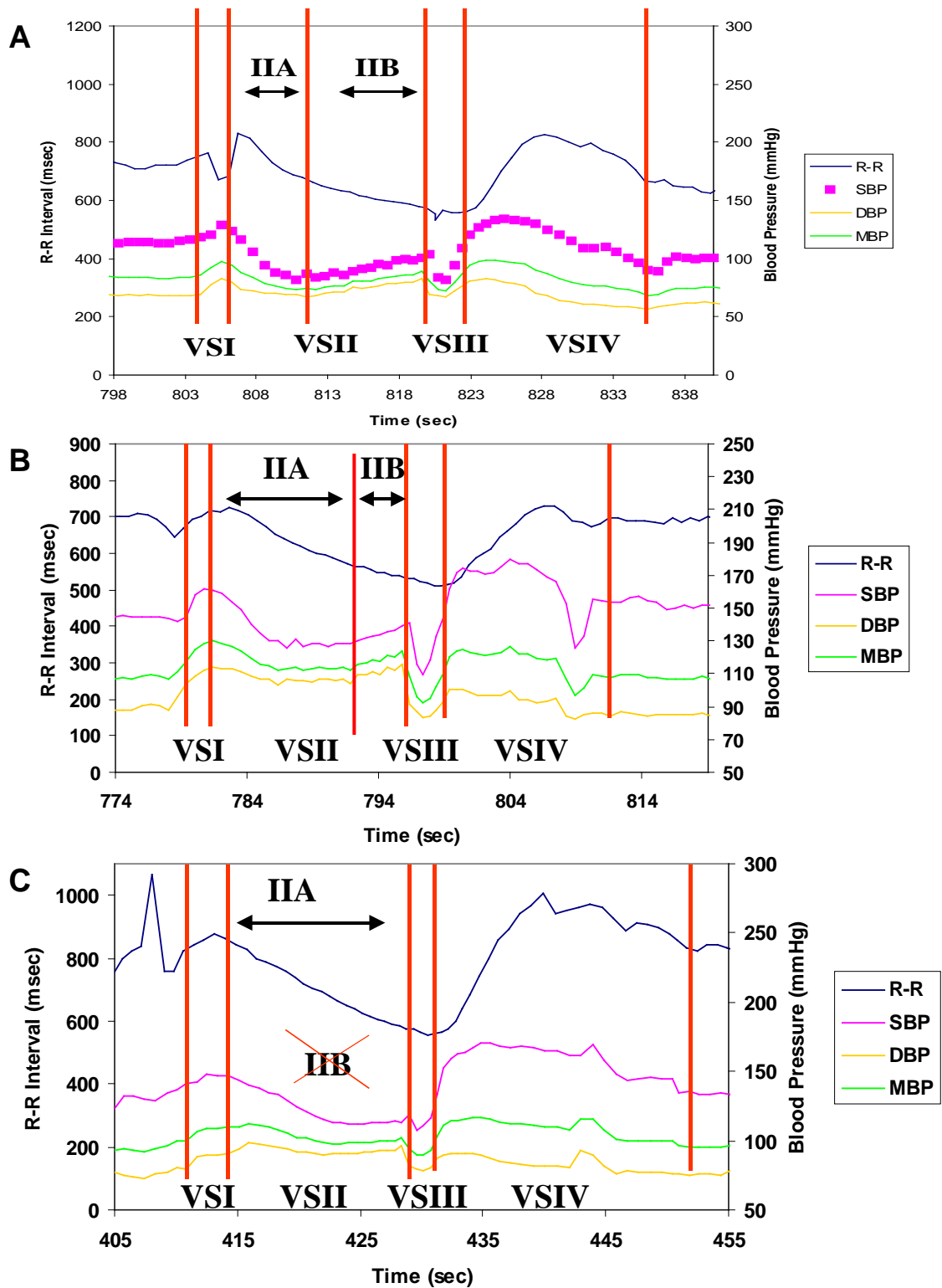


Figura 3.3: Variabilidad de los Intervalos RR (R-R) y de las curvas de TA tonométrica sistólica (**SBP**), media (**MBP**) y diastólica (**DBP**) durante la realización de una maniobra de Valsalva. **A**: Sujeto normal; **B**: Sujeto con trastornos de la regulación simpática periférica ligera, la duración de la fase IIA está prolongada; **C**: Sujeto con disfunción simpática periférica severa, ausencia de fase IIB y pobre recuperación de TA al final del Valsalva.

3.4- Índices clásicos de función parasimpática cardíaca.

Al comparar los promedios de estos parámetros entre los grupos en estudio, se identificaron valores significativamente bajos del índice de respiraciones profundas (RP) en los pacientes con DM, ELA y CIDP. Los pacientes diabéticos mostraron además valores bajos de los índices de Valsalva (VS) y de Ortostasia (Ort), los cuales permanecieron dentro de límites normales en los restantes grupos. Las varianzas de estos índices fueron también similares en todos los grupos. Los pacientes diabéticos mostraron las varianzas más bajas, pero no llegaron a diferenciarse estadísticamente de las de los restantes grupos. (Figura 3.4 A, tablas 3.10 y 3.11 de anexo 2).

Al analizar más detalladamente la variabilidad de la frecuencia cardíaca inducida por las maniobras de activación del SNA, se observó que durante la fase compresiva de la maniobra de Valsalva, la duración de los intervalos RR se acortó entre 20 y 30% de su valor en reposo en todos los grupos, excepto en el grupo de los diabéticos, en los que la reducción fue significativamente menor. En congruencia con esto, los diabéticos mostraron en la fase IV una menor reducción, es decir una menor bradicardia, que los restantes grupos. (Figura 3.4 B, tablas 3.12 y 3.13 del anexo 2).

De forma similar, el grupo DM, fue el único que mostró diferencias significativas con los controles al analizar los porcentajes de variación de los intervalos RR a los 15 y 30 segundos después del paso activo a la posición erguida. Alrededor de los 15 segundos el intervalo promedio más corto registrado en los diabéticos fue 19.8% menor que el promedio registrado en posición supina, en contraste con los controles y los demás grupos de pacientes en los que se observaron reducciones de los intervalos RR, entre 22 y 25%. En los pacientes con CIDP, la taquicardia posterior a la ortostasia fue incluso mayor que en los controles (Figura 3.4 C, tablas 3.12 y 3.13 del anexo 2).

Alrededor de los 30 segundos, la mayor parte de los sujetos mostraron duraciones de los intervalos RR similares a los registrados en la posición supina, con porcentajes de reducción de entre 0.4% y 6.3%. En los diabéticos y en los pacientes con ELA persistieron reducciones entre 10% y 8.9% de las duraciones de los RR en posición acostada, que resultaron estadísticamente diferentes a las encontradas en los sujetos normales. (Figura 3.4 C, tablas 3.12 y 3.13 del anexo 2).

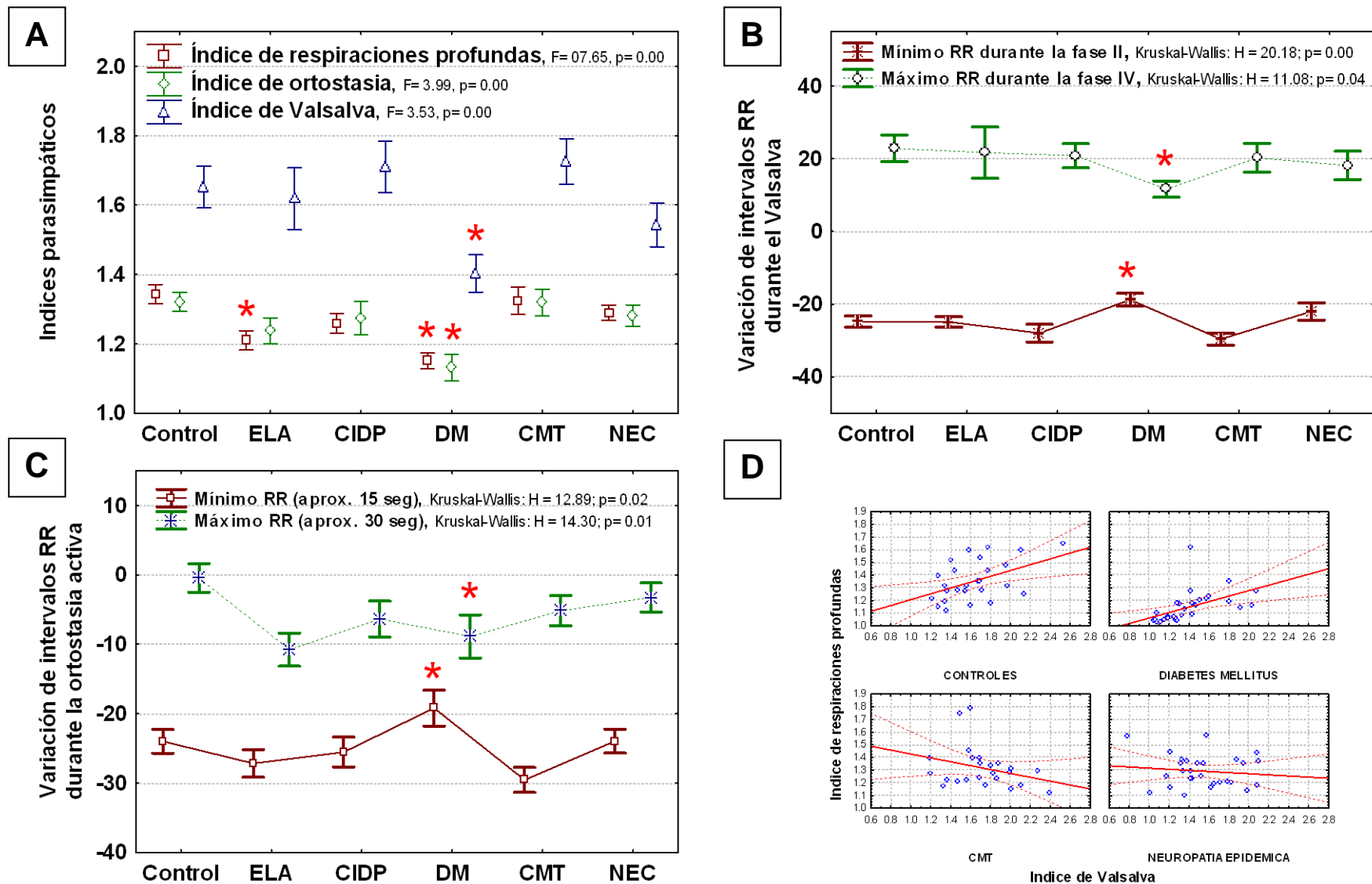


Figura 3.4: **A**: Índices clásicos de función parasimpática cardiovascular en cada grupo de estudio. **B**, **C**: Porcentajes de variación de los intervalos RR durante las maniobras de Valsalva y de ortostasia activa. **D**: Correlaciones entre los índices de respiraciones profundas y de Valsalva. Los asteriscos (*) señalan diferencias significativas con el grupo control.

Al evaluar la existencia de correlaciones entre los índices VS y RP se evidenciaron los siguientes resultados. En los sujetos sanos, los valores del índice VS correlacionaron directa y significativamente con los índices RP y Ort. Los diabéticos también mostraron correlaciones significativas directas entre los índices VS y RP, a pesar de que los valores de ambos indicadores, estaban muy reducidos en comparación con los sujetos sanos (figura 3.14 D). En los pacientes con ELA no se registraron correlaciones significativas entre índices de función parasimpática. En los grupos CMT, CIDP y NEC, la correlación entre los índices de Valsalva y de respiraciones profundas fue inversamente proporcional, es decir, a menores valores del índice RP, correspondieron mayores valores del índice VS, sin embargo, estas correlaciones negativas no fueron significativas en ninguno de los 3 grupos (Figura 3.4 D, tablas 3.14 del anexo 2).

3.5- Comparación de porcentajes de alteraciones. VFC vs. TA

Los rangos de normalidad de las variables que mostraron diferencias significativas entre pacientes y controles se calcularon en el grupo control (Tabla 3.15 del anexo 2). Se consideraron anormales los sujetos con valores superiores o inferiores al 10 ó 90 percentiles, respectivamente. En base a estos valores de referencia, se calcularon los porcentajes de sujetos con valores anormales de las variables de mayor interés en cada grupo de estudio (Figura 3.5; tabla 3.16 del anexo 2).

Los índices clásicos de función parasimpática cardíaca mostraron porcentajes de sujetos anormales significativamente mayores que los controles sólo en los grupos DM, ELA y en menor grado CIDP. Los grupos CMT y NEC no se diferenciaron de los controles. (Figura 3.5-A; tablas 3.16 y 3.17 del anexo 2)

Contrariamente, las variables más directamente dependientes de funciones simpáticas vasculares mostraron los mayores porcentajes de sujetos anormales en los grupos DM, CMT, NEC y en menor grado en los pacientes CIDP y ELA. La variable porcentaje de duración de la fase IIA, mostró los mayores porcentajes de sujetos anormales entre los pacientes con polineuropatías, sin embargo, no identifico ningún sujeto con valores anormales en el grupo con ELA (Figura 3.5-B; tablas 3.16 y 3.17 del anexo 2).

Los pacientes diabéticos presentaron los mayores porcentajes de sujetos anormales, para todas las variables, pero incluso dentro de este grupo, las variables de función simpática fueron las más anormales. En dependencia del tipo de índices afectados, los grupos de

pacientes pudieran agruparse en 3 categorías. **A:** Afectación parasimpática y simpática de similar intensidad (Diabéticos y CIDP); **B:** Predominio de la lesión parasimpática sobre la simpática (ELA) y **C:** Predominio de la lesión simpática sobre la parasimpática (NEC y CMT)

El análisis conjunto de las tablas 3.16 y 3.18 demuestra que las variables: índice RP y % de duración de la fase IIA, identificaron un número significativamente mayor de sujetos anormales que las restantes variables de sus respectivas categorías. Estas variables, por tanto, pueden considerarse como representativas de sus respectivas categorías (variables parasimpáticas vs. simpáticas). La comparación de ambas variables corroboró que en todos los grupos de pacientes con neuropatías, el porcentaje de sujetos anormales detectados por la variable duración de la fase IIA fue significativamente superior al identificado por el índice RP. Las mayores diferencias entre ambos índices se evidenciaron en los grupos CMT y NEC. En los pacientes con ELA, no se replicaron estos resultados (figura 3.6; tablas 3.16 a 3.19).

En la figura 3.7 se muestra la relación entre los resultados de las variables índice de respiraciones profundas y porcentaje de duración de la fase IIA para cada individuo. En estos gráficos se corrobora la diferenciación de los grupos de pacientes en las diferentes categorías anteriormente mencionadas, según el predominio de la afectación simpática o parasimpática. La subdivisión del área de graficación en cuatro cuadrantes (ver pie de figura) facilitó la identificación de estas categorías. Los sujetos con índices de función simpática anormal se ubicaron en los cuadrantes superiores mientras que los sujetos con función parasimpática anormal se ubicaron en los cuadrantes izquierdos.

Los sujetos normales se ubicaron en el cuadrante inferior derecho, es decir en el área de normalidad para ambas funciones. En contraste, el mayor porcentaje de los pacientes diabéticos se ubicó en el cuadrante superior izquierdo, es decir con afección de ambas funciones autónomas. La mayoría de los sujetos con NEC y CMT se agruparon en el cuadrante superior derecho, en correspondencia con una función parasimpática normal, pero con severa alteración de la función simpática.

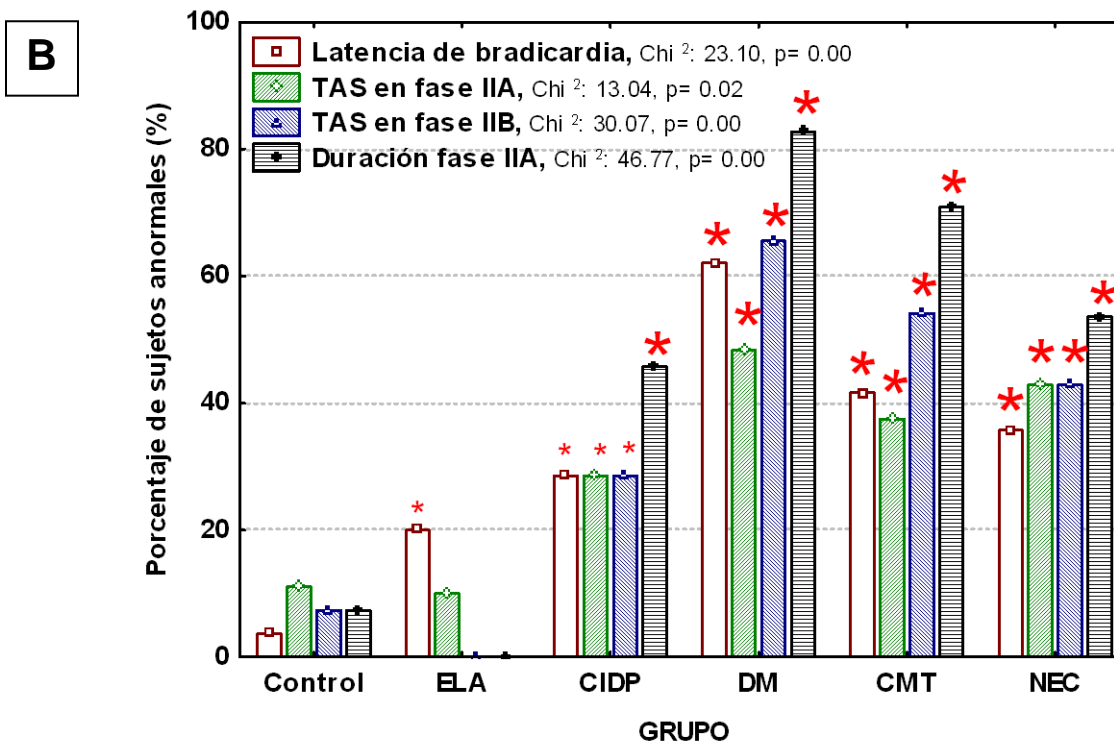
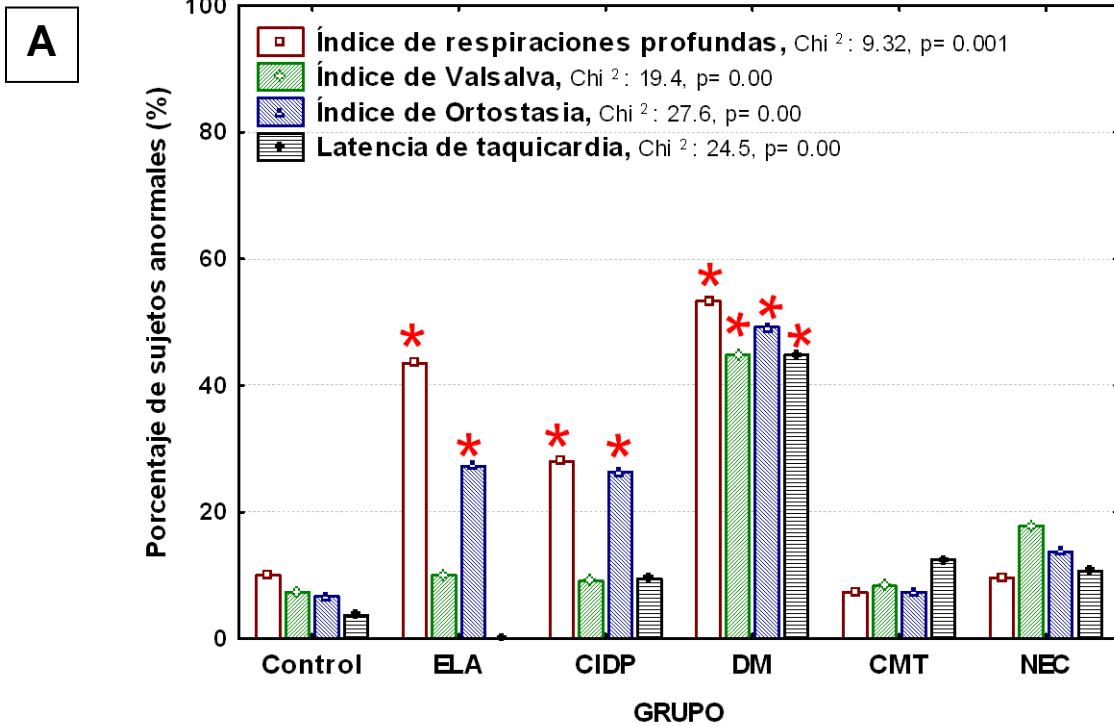


Figura 3.5: Porcentajes de sujetos con resultados anormales en las variables que mostraron diferencias más significativas entre pacientes y controles. En el panel **A** se presentan las variables predominantemente dependientes de funciones parasimpáticas cardiacas y en el **B** las relacionadas con funciones simpáticas vasculares. Los asteriscos señalan diferencias significativas con el grupo control.

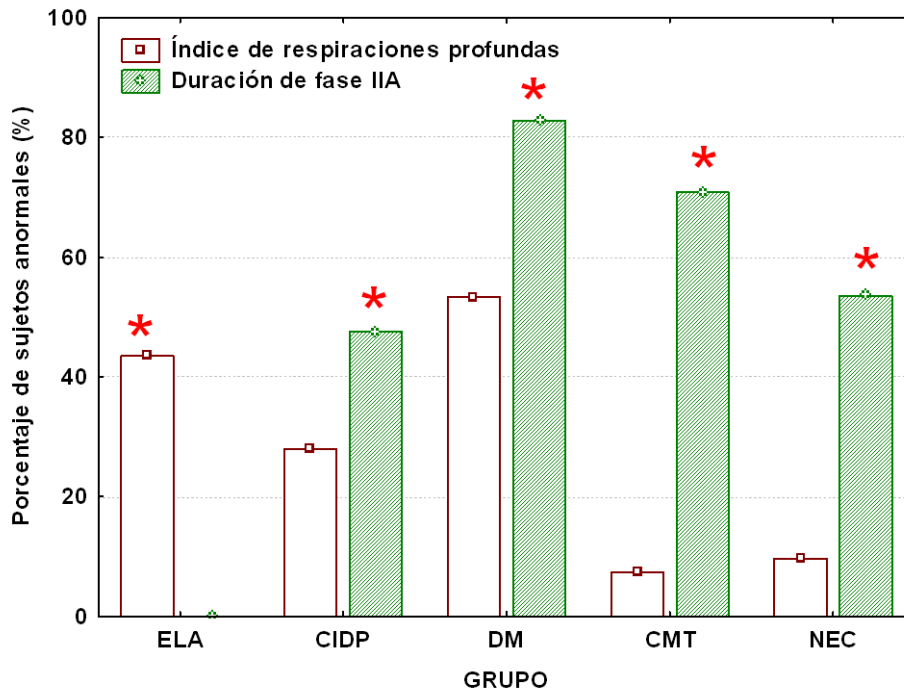


Figura 3.6: Comparación de los porcentajes de resultados anormales detectados por las variables índice de respiraciones profundas vs. porcentaje de duración de la fase IIA. Los asteriscos señalan diferencias significativas entre las proporciones de resultados anormales detectadas por cada variable en cada grupo de estudio.

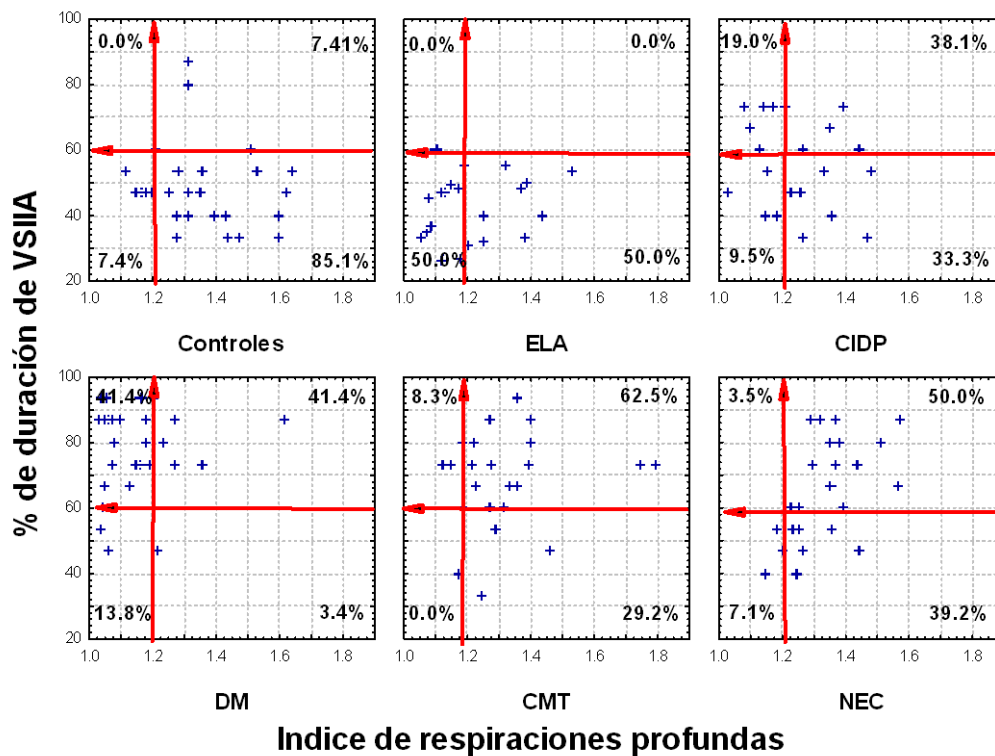


Figura 3.7: Relación entre los resultados de las variables índice RP vs. porcentaje de duración de la fase IIA (%VSIIA). Las flechas verticales indican el límite inferior de normalidad (10mo percentil) del índice RP. Las flechas horizontales representan el límite superior de normalidad (90 percentil) del %VSIIA

Los pacientes con CIDP se agruparon de forma más difusa entre los cuatro cuadrantes, con porcentajes similares de sujetos anormales y normales para cada función autónoma. En el caso de los enfermos con ELA, aproximadamente la mitad de los individuos se agruparon en la mitad izquierda, lo cual señala alteraciones de la función parasimpática, sin embargo no se encontraron sujetos con incrementos de la duración de la fase IIA (figura 3.7).

3.6- Análisis discriminante

El análisis discriminante realizado para evaluar la capacidad de diferenciar sujetos normales y anormales con los indicadores clásicos de función parasimpática, mostró los mejores porcentajes de clasificación con el modelo que analizó en conjunto los 3 índices (RP, VS y Ort) y los sujetos se agruparon en 2 categorías. Categoría **A**: Controles, CMT, NEC y CIDP. Categoría **B**: Diabéticos. En estas condiciones se identificaron correctamente el 76% de los sujetos en la categoría A y el 83% de los pacientes en la categoría B. Con el empleo del índice de respiraciones profundas aisladamente se obtuvieron resultados similares, pero ligeramente inferiores: 63% para la categoría A y 80% para la B. Los porcentajes de clasificación correcta de los sujetos fueron muy bajos (entre 10 y 50%) para todas las variables, cuando se emplearon los grupos de estudio determinados por las enfermedades de base.

Para la realización del análisis discriminante de sujetos en relación con las variaciones de la TA durante la maniobra de Valsalva, los sujetos se agruparon en 3 categorías **A**: Controles, **B**: Pacientes con ELA y **C**: Sujetos con polineuropatías (DM, CMT, NEC, CIDP). Con el empleo conjunto de las variables: Porcentajes de TA en fases IIA y IIB, latencias de taquicardia y bradicardia y porcentaje de duración de la fase IIA, se clasificó correctamente el 62% de los sujetos normales, el 60% de los pacientes con ELA y el 72% de los pacientes con polineuropatías periféricas. Dentro de la categoría **C**, los grupos CIDP y NEC presentaron la mayor variabilidad en las distancias de Mahalanobis (distancia de cada sujeto al centroide de su correspondiente categoría).

Con el empleo de la variable porcentaje de duración de la fase IIA fue posible clasificar correctamente 51% de los sujetos en las categorías A, 60% en la categoría B y 72% en la categoría C. La variable latencia de bradicardia permitió clasificar correctamente al

77% de los sujetos de la categoría A y al 56% de los sujetos en la categoría C pero no resultó útil para diferenciar a los pacientes con ELA de los controles y de los restantes enfermos.

De forma similar, con el uso de la variable TA en fase IIA se identificó correctamente el 62,9 % de los sujetos normales y el 48 % de los enfermos con neuropatías, pero ningún paciente con ELA fue clasificado adecuadamente. Cuando el análisis se realizó con los grupos definidos por la enfermedad de base, fue posible clasificar correctamente dentro de su grupo correspondiente al 60% de los pacientes con ELA y al 75% de los diabéticos. El resto de los grupos mostraron porcentajes de clasificación correcta inferiores al 30%.

3.7- Análisis de componentes principales

A partir de los índices de VFC inducidos por las maniobras respiratorias y la ortostasia y las variables dependientes de los cambios de la TA durante la maniobra de Valsalva, se calcularon 8 factores que explicarían el 100 % de la variabilidad de los datos en todos los sujetos estudiados (Figura 3.8; tabla 3.35 del anexo 2).

La combinación de los factores 1 y 2 explicó el 47 % de la variabilidad de los datos y por tanto se empleó para construir el espacio de coordenadas vectoriales sobre el cual se representaron los vectores correspondientes a las variables estudiadas. Los tres vectores dependientes de los índices de VFC mostraron orientaciones y magnitudes similares, con una mayor contribución a la variabilidad del factor 2 que al factor 1. Los índices VS y Ort tuvieron una dependencia ligeramente mayor del factor 2 que el índice de respiraciones profundas.

Los vectores relacionados con los porcentajes de recuperación de la TA en fase IIA y IIB mostraron una dependencia predominante del factor 1. La recuperación de la TA en la fase IIB fue ligeramente más dependiente del factor 2 que su recuperación en la fase IIA. El vector porcentaje de duración de la fase IIA también fue predominantemente dependiente del factor 1, sin embargo mostró un sentido contrario al de la recuperación de la TA en las fases IIA y IIB.

Las latencias de taquicardia y bradicardia también presentaron comportamientos ligeramente diferentes. Ambas mostraron una dependencia del factor 2 de signo contrario a los demás índices de VFC, sin embargo esta dependencia fue más intensa para la latencia de taquicardia que para la de bradicardia, la cual por el contrario presentó una mayor dependencia del factor 1.

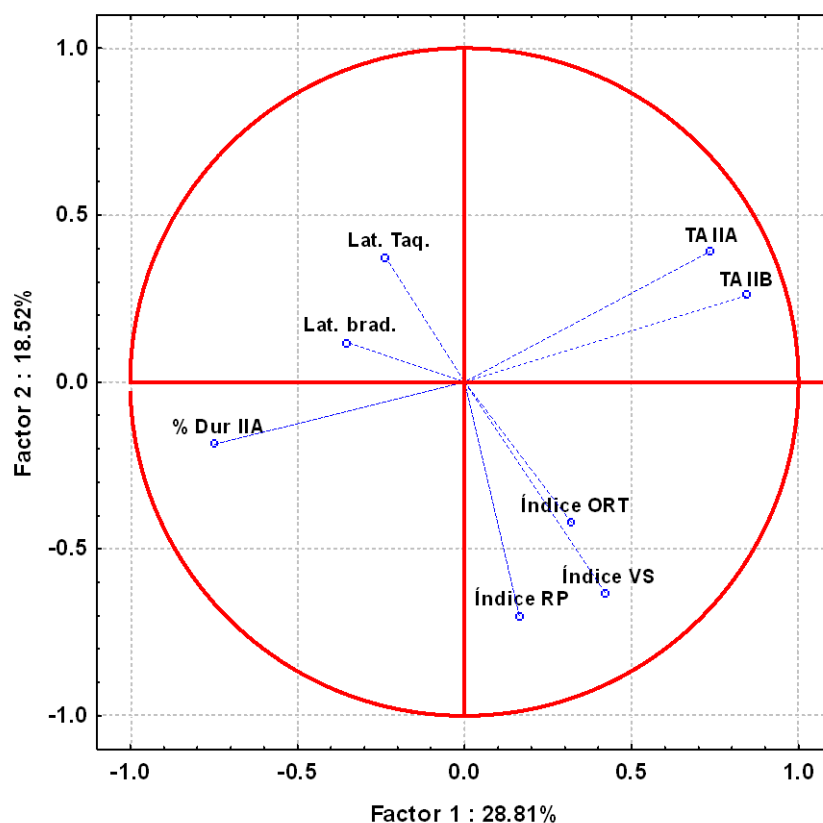


Figura 3.8: Análisis de componentes principales. Las coordenadas de cada variable en este espacio vectorial dependen de sus contribuciones relativas a la variabilidad de cada factor. **RP**: Índice de respiraciones profundas, **VS**: índice de Valsalva, **30:15**: índice de Ortostasia; **Lat. Taq.**: Latencia de taquicardia; **Lat. Brad.**: Latencia de bradicardia; **% Dur IIA**: porcentaje de duración de la fase IIA; **TA-IIA**: porcentaje de recuperación de TAS en fase IIA; **TA-IIB**: porcentaje de recuperación de TA en fase IIB

3.8- Análisis temporal de la VFC en reposo.

Se evidenciaron diferencias significativas entre diabéticos y controles para todas las variables estudiadas en la posición supina, excepto el índice SD1/SD2 y los intervalos RR mínimo y medio. En la ortostasia, sin embargo, los pacientes diabéticos y los sujetos normales sólo tuvieron valores diferentes para las variables coeficiente de variabilidad, varianza, desviación estándar, RMSSD, SD1 y SD2. (Tablas 3.20 a 3.23 del anexo 2).

En segundo lugar, de acuerdo con el número de variables con resultados anormales y la intensidad de la afectación de los índices de VFC, se ubicaron los pacientes con ELA. Estos enfermos mostraron diferencias estadísticamente significativas con los controles en la mayoría de las variables, excepto en la duración de los intervalos y el índice SD1/SD2. Estas diferencias sólo fueron demostrables en la posición supina. El grupo de los enfermos con CIDP sólo se diferenció de los controles en el índice RMSSD, en posición acostada, pero en general, mostró valores inferiores a los de los controles para la mayoría de los indicadores (Tablas 3.20 a 3.23 del anexo 2).

Los pacientes con CMT tuvieron valores superiores a los de los controles, en la mayoría de los indicadores estudiados, pero esta diferencia sólo alcanzó significación estadística para las variables conteo NN50, pNN50 y pNN5%. De forma similar, en los pacientes con NEC también se observaron valores mayores que los correspondientes a los controles en todos los indicadores de VFC evaluados, pero que no alcanzaron significación estadística (Tablas 3.20 a 3.23 del anexo 2).

3.9- Análisis espectral de la VFC en reposo

En la posición supina, los diabéticos mostraron una concentración de energía en las bajas frecuencias muy significativamente inferior a la del grupo control. Los enfermos con ELA y NEC también presentaron valores ligeramente inferiores a los controles, pero con menor significación que los diabéticos. Los pacientes con CMT tuvieron concentraciones de energía en las bajas frecuencias ligeramente mayores que los controles, pero sin significación estadística (Figura 3.10-A; tabla 3.24 del anexo 2).

Similares resultados se observaron en la banda de altas frecuencias, en la cual los sujetos con DM manifestaron valores muy significativamente reducidos en comparación con todos los grupos, especialmente con los controles. En los pacientes con ELA y CIDP también se apreciaron decrementos significativos de la energía en las altas frecuencias, pero menos intensas que en los diabéticos (Figura 3.10-A; tabla 3.24 del anexo 2).

Al pasar a la ortostasia, en todos los grupos se produjeron reducciones significativas de la energía espectral, en comparación con los valores registrados en la posición acostada. Los decrementos de energía, aproximadamente 20% de sus valores basales,

fueron de similar magnitud en todos los grupos. Las reducciones de la concentración de energía al pasar a la ortostasia fueron de mayor magnitud en las altas que en las bajas frecuencias (Figuras 3.10 y 3.11; tablas 3.24 y 3.25 del anexo 2).

Durante la ortostasia los pacientes diabéticos mantuvieron concentraciones de energía significativamente inferiores a los restantes grupos, tanto en las bajas como en las altas frecuencias. Los grupos ELA, NEC y CIDP mostraron valores de energía en las altas frecuencias inferiores a los controles, que solo resultaron estadísticamente diferentes en los pacientes con ELA. En los pacientes con CMT se registraron valores de energía en las bajas frecuencias, significativamente superiores a los de los controles.

Al comparar las concentraciones de energía relativa de pacientes y controles se evidenció que los grupos ELA, CIDP y DM presentaron una reducción significativa de las concentraciones de energía relativa en las altas frecuencias, tanto en la posición supina como en la ortostasia, en asociación con un aumento de la energía relativa en las bajas frecuencias. En la posición supina, los pacientes con NEC y CMT presentaron un patrón de distribución de energía similar al de los controles. Al pasar a la ortostasia, en el grupo CMT se redujo significativamente la energía en las altas frecuencias y se incrementó la correspondiente a las bajas frecuencias, mientras que el grupo NEC mantuvo un patrón similar a los controles (figura 3.11-A y B, tabla 3.25 del anexo 2).

Al comparar las concentraciones de energía relativa de pacientes y controles se evidenció que los grupos ELA, CIDP y DM presentaron una reducción significativa de las concentraciones de energía relativa en las altas frecuencias, tanto en la posición supina como en la ortostasia, en asociación con un aumento de la energía relativa en las bajas frecuencias.

Al comparar las concentraciones de energía relativa de pacientes y controles se evidenció que los grupos ELA, CIDP y DM presentaron una reducción significativa de las concentraciones de energía relativa en las altas frecuencias, tanto en la posición supina como en la ortostasia, en asociación con un aumento de la energía relativa en las bajas frecuencias.

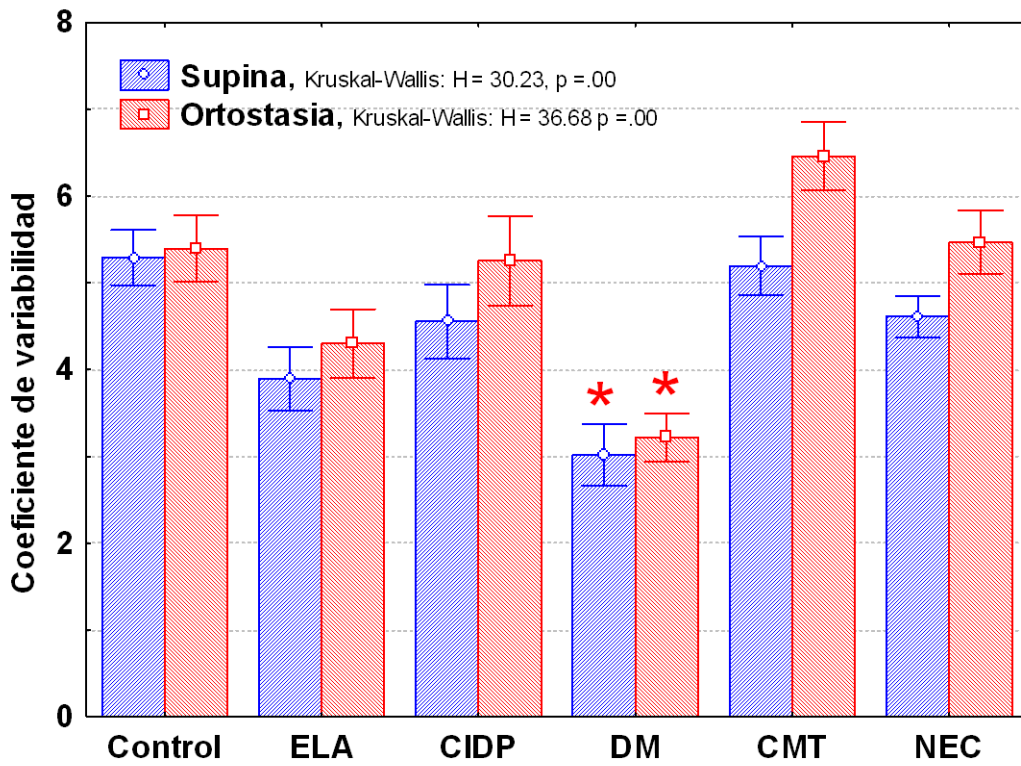
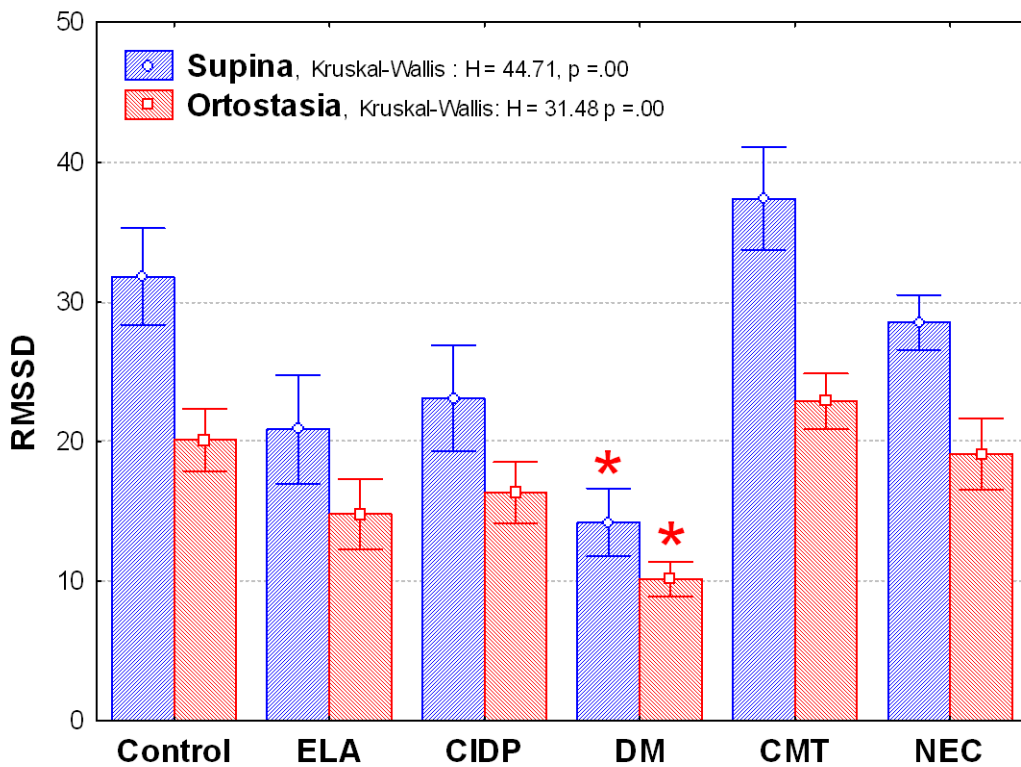
A**B**

Figura 3.9: Análisis de la VFC en el dominio del tiempo. **A:** RMSSD; **B:** coeficiente de variabilidad. **C:** Conteo de NN50, **D:** pNN5%. Ploteo de medias y errores estándares. Los asteriscos señalan diferencias ($p < 0.05$) con el grupo control

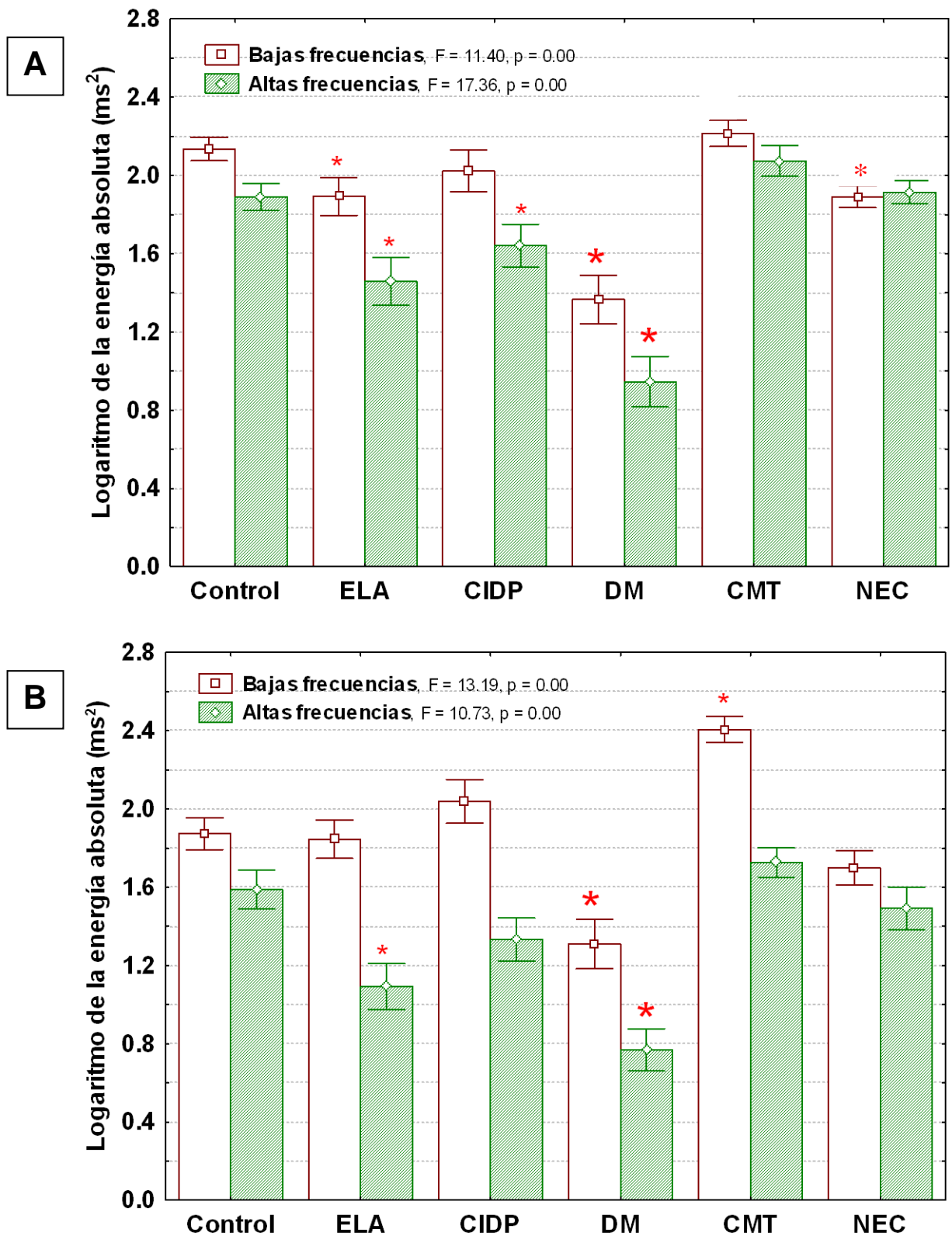


Figura 3.10: Análisis de la VFC en el dominio de la frecuencia. Logaritmo de la energía absoluta concentrada en las bandas de bajas y altas frecuencias. **A:** Posición supina; **B:** Durante la ortostasia. Los asteriscos señalan diferencias significativas ($p < 0.05$) con el grupo control

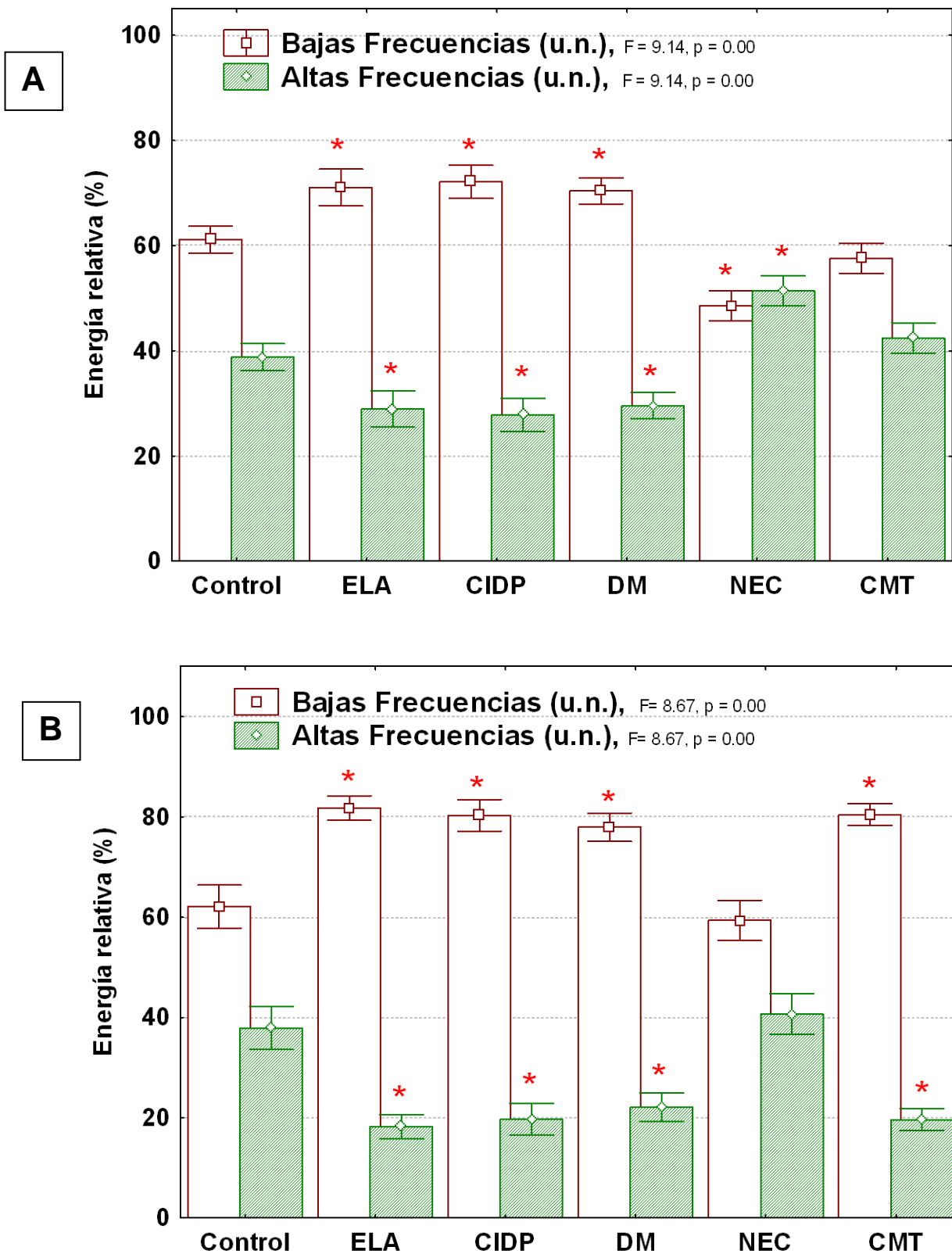


Figura 3.11: Análisis de la VFC en el dominio de la frecuencia. Porcentajes relativos de energía en las bandas de bajas y altas frecuencias. La energía contenida en la banda de muy bajas frecuencias no se consideró para calcular estos porcentajes. **A:** Posición supina; **B:** Durante la ortostasia. Los asteriscos señalan diferencias significativas ($p < 0.05$) con el grupo control

Estas diferencias intergrupales en la distribución de las energías relativas se expresaron también al analizar el cociente energía en las bajas frecuencias / energía en las altas frecuencias (BF/AF). Este indicador mostró valores significativamente superiores a los de los controles en los grupos DM y ELA, tanto en la posición supina como en la ortostasia, congruentes con la reducción de la energía en las altas frecuencias observada en estos grupos. Por otra parte, los pacientes con NEC y CMT presentaron un índice BF/AF inferior a los controles en la posición supina, expresión de una distribución más proporcional de las energías respectivas en ambas bandas. Al asumir la posición erecta, el grupo NEC mantuvo un valor similar al de los controles mientras que el grupo CMT incrementó significativamente el cociente BF/AF (Tabla 3.25 del anexo 2).

3.10- Frecuencia cardiaca y tensión arterial

En los grupos de enfermos con Diabetes Mellitus y CIDP se registraron valores de frecuencia cardiaca significativamente más altos que los controles normales, tanto en la posición supina como en los tres estados de la ortostasia. En el grupo de enfermos con ELA, también se encontró una frecuencia cardiaca más elevada que en los voluntarios sanos, pero sin significación estadística. Los pacientes con CMT y NEC, mostraron valores de frecuencia cardiaca en reposo muy similares a los de los controles. (Figura 3.12-A, tablas 3.26 y 3.27 del anexo 2).

En todos los grupos se registraron incrementos significativos de la frecuencia cardiaca al pasar de la posición supina a la ortostasia. Los incrementos absolutos más significativamente altos se observaron en los grupos DM, CMT y en menor grado NEC. Sin embargo, una vez alcanzada la posición erecta, todos los grupos mantuvieron la frecuencia cardiaca, dentro de límites estables y sin diferencias significativas entre las 3 mediciones realizadas en el 1er, 3er y 5to minutos de ortostasia (Figura 3.12-A, tablas 3.26 a 3.28 del anexo 2).

Al adoptar la posición erecta, en todos los grupos se observaron significativos incrementos de la frecuencia cardiaca en más del 85% de los sujetos. Los grupos DM y NEC mostraron los mayores incrementos, pero no alcanzaron diferencias significativas con el grupo de los controles. En todos los grupos, el porcentaje de individuos con

aumento de la frecuencia cardiaca fue significativamente superior al de individuos con decremento de la misma. La proporción de sujetos con aumento y decremento fue similar en todos los grupos (Figura 3.12-A y B, tablas 3.26 a 3.28 del anexo 2).

En la posición supina se identificaron cifras de TA sistólica significativamente más altas en los pacientes con ELA, CIDP, DM y NEC que en los controles. La TA diastólica supina sólo estuvo significativamente elevada en los pacientes con CIDP y NEC. Los pacientes con CMT mostraron los valores más bajos de TA (sistólica y diastólica) incluso menores que los de los controles, pero sin diferir estadísticamente de estos (Figura 3.13, tablas 3.29 a 3.34 del anexo 2).

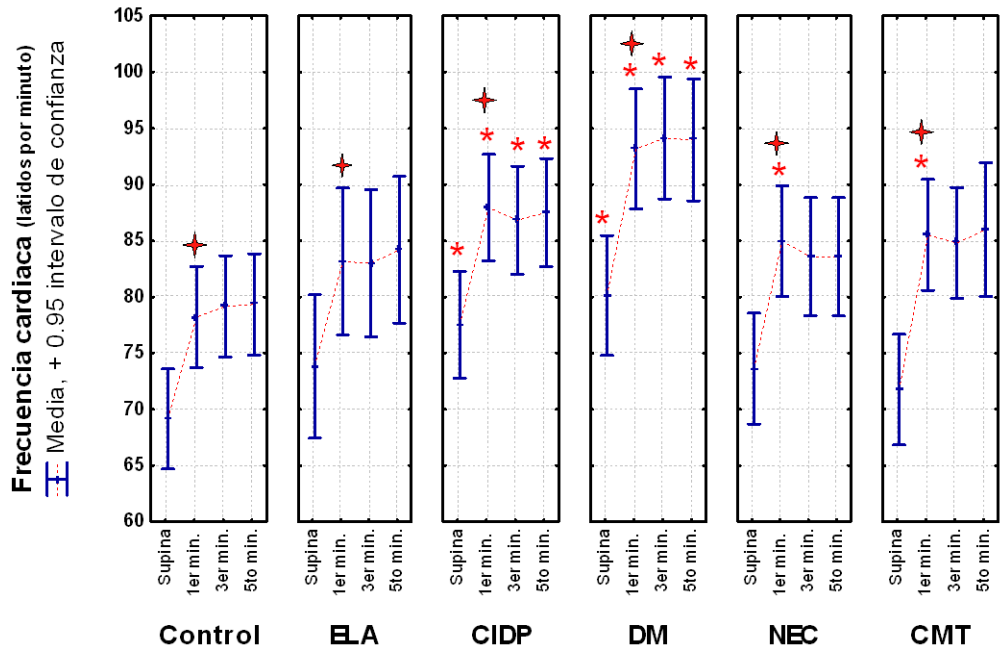
Durante el primer minuto de la ortostasia, los enfermos con ELA, CIDP, DM y NEC mantuvieron promedios de TA sistólica significativamente más altos que los controles. Al tercer minuto de la ortostasia, sólo los diabéticos mantuvieron cifras estadísticamente diferentes a los controles. En el quinto minuto, no se demostraron diferencias entre pacientes y controles. En el caso de la TA diastólica, al pasar a la ortostasia, los grupos de pacientes se comportaron de modo similar a los controles. Las diferencias significativas entre grupos permanecieron limitadas a la posición supina. (Figura 3.13A y B, tablas 3.29 a 3.34 del anexo 2).

En todos los grupos, se produjo aumento de la TA sistólica entre el 50 y 60% de los sujetos y decremento en los restantes. Las proporciones respectivas de sujetos con disminución y aumento de la TA sistólica fueron similares en controles y pacientes. Las magnitudes promedio, tanto de los decrementos como los incrementos de TA sistólica, se mantuvieron en el orden de los 5 a 10 mm/Hg en todos los grupos, es decir con magnitudes menores del 10% de los valores en posición supina (Figura 3.14-A; tablas 3.29 a 3.34 del anexo 2).

Con el paso a la ortostasia, la TA diastólica presentó valores promedio ligeramente superiores a los registrados en la posición supina, en todos los grupos. Estos cambios mostraron también una alta variabilidad entre los sujetos de cada grupo y sólo fueron estadísticamente significativos en los controles y en los pacientes con CMT (Figuras 3.13 y 3.14, tablas 3.33 a 3.34 del anexo 2).

En los controles y en los grupos de pacientes con ELA, NEC y CMT, el porcentaje de sujetos con disminución de la TA diastólica resultó significativamente superior al porcentaje de sujetos con incremento de la misma. Los grupos CIDP y DM también mostraron un mayor porcentaje de individuos con incremento que con decremento de la TA diastólica, pero sin significación estadística. Las magnitudes promedio, tanto de los decrementos como de los incrementos de TA diastólica, se mantuvieron por debajo de los 10 mm/Hg en todos los grupos, es decir mucho menores del 20% de sus valores en posición supina. Las mayores variaciones ocurrieron en los grupos de pacientes con ELA y CMT, pero no fueron significativamente diferentes a los controles (Figuras 3.13 y 3.14-B, tablas 3.29 a 3.34 del anexo 2).

A



B

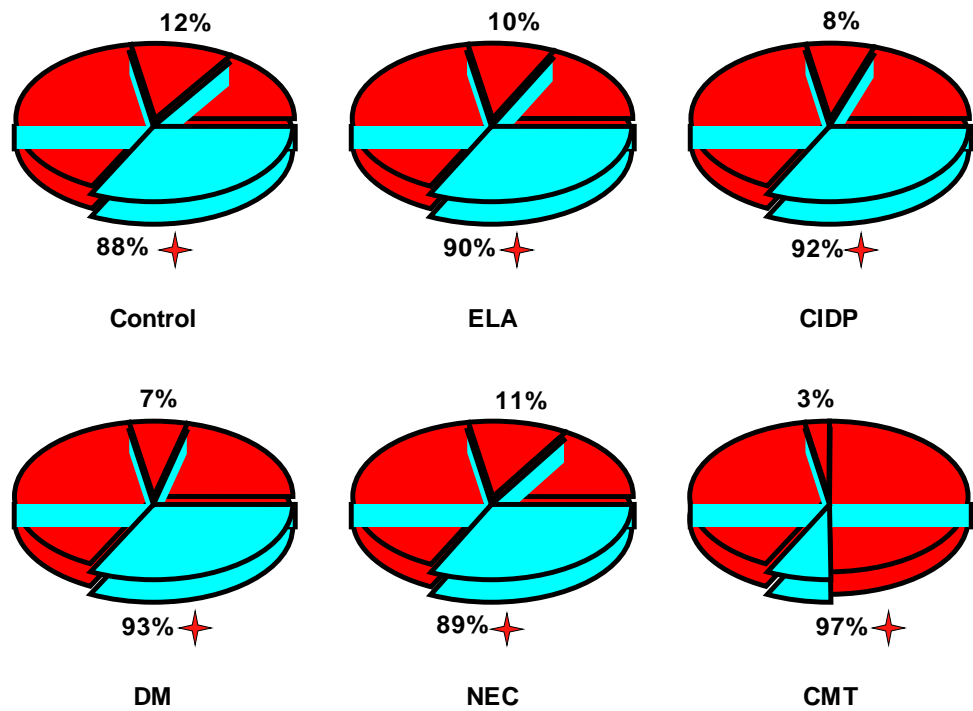


Figura 3.12: Variaciones de la frecuencia cardiaca al pasar de la posición supina a la ortostasia activa. **A:** Comparación de medias. **B:** Porcentaje de sujetos con incremento (áreas en rojo) vs. decremento (áreas en azul) durante el primer minuto de la ortostasia. Los asteriscos señalan diferencias significativas ($p < 0.05$) con el correspondiente estado del grupo de los controles. Las estrellas representan diferencias significativas ($p < 0.05$) entre la posición supina y el primer minuto de la ortostasia, dentro del mismo grupo.

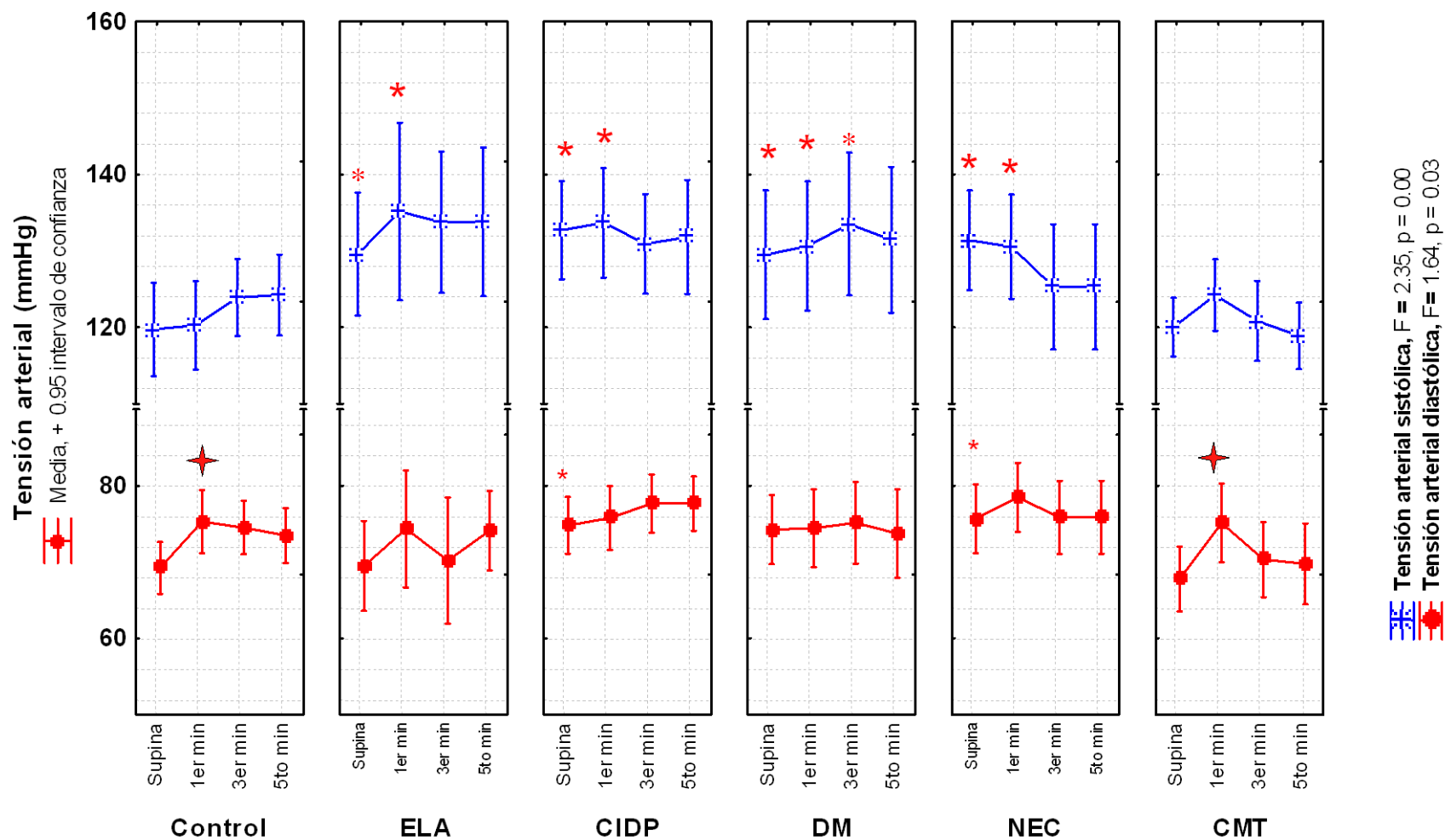


Figura 3.13: Cambios de las tensiones arteriales sistólica y diastólica al pasar de la posición supina a la ortostasia activa. Los asteriscos señalan diferencias significativas ($p < 0.05$) con el correspondiente estado en el grupo de los controles. Las estrellas representan diferencias significativas ($p < 0.05$) entre la posición supina y el primer minuto de la ortostasia, dentro del mismo grupo.

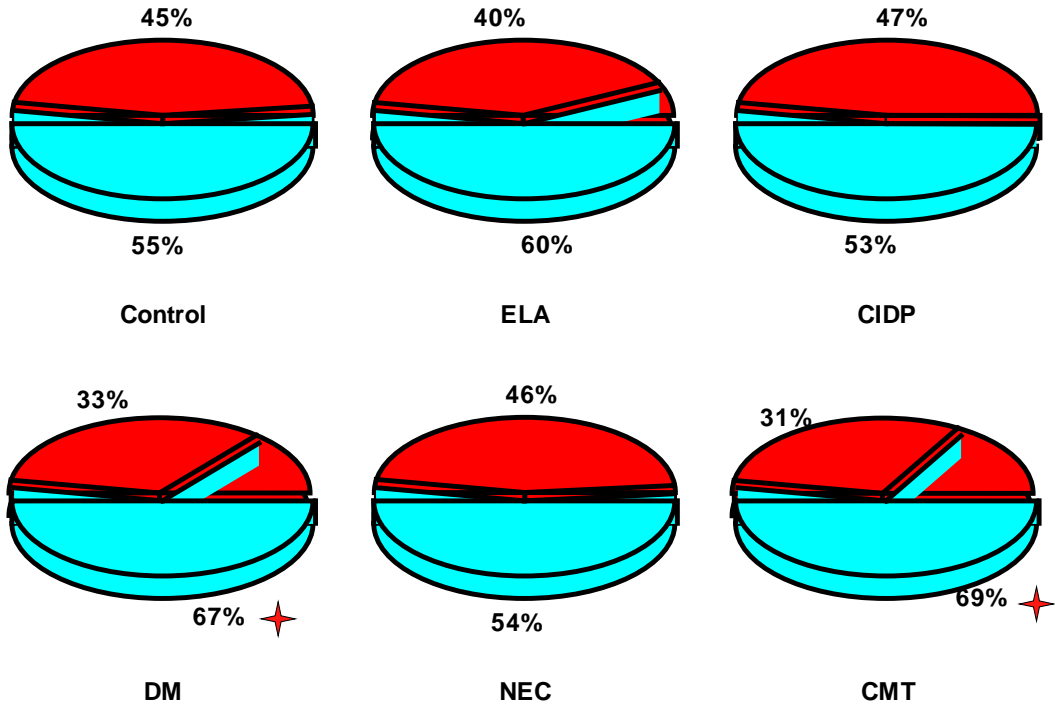
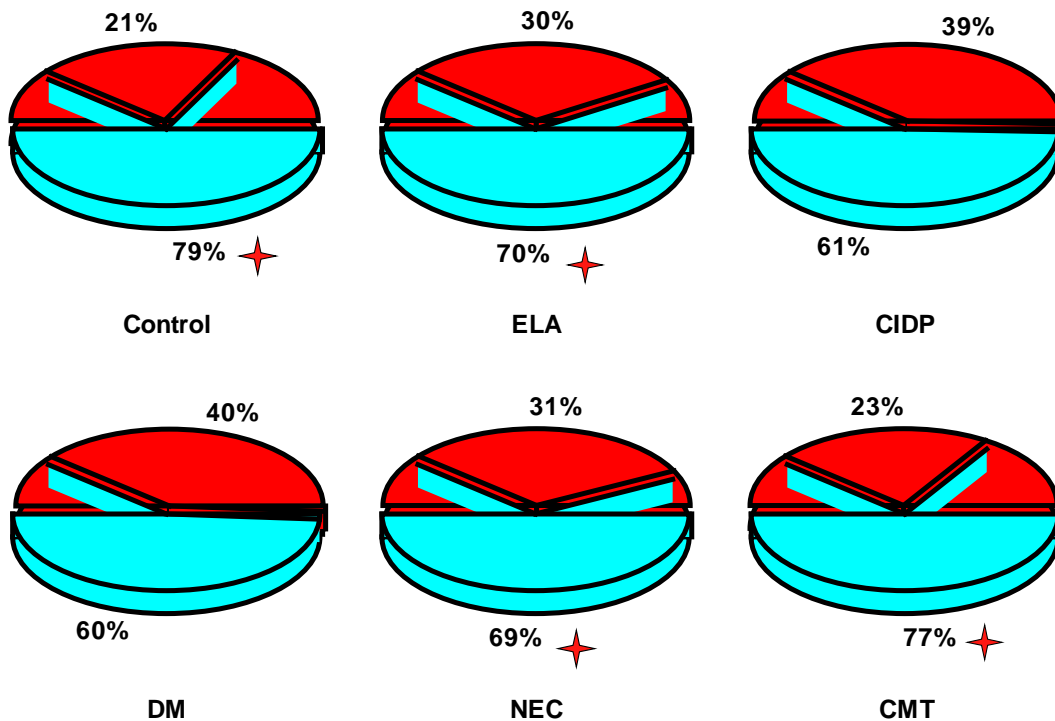
A**B**

Figura 3.14: Porcentaje de sujetos con incremento (áreas en rojo) vs. decremento (áreas en azul) de las tensiones arteriales sistólica (A) y diastólica (B) durante primer minuto después de pasar a la ortostasia. Las estrellas señalan diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los porcentajes de sujetos con decrementos e incrementos, dentro de cada grupo.

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

4.1- Latencias de los reflejos autónomos durante la maniobra de Valsalva.

En esta investigación, además de los cambios de la amplitud de la TA continua, se incorporaron parámetros dependientes del tiempo necesario para completar las etapas de los reflejos autónomos cardiovasculares estudiados. Estos parámetros son comúnmente utilizados en otras pruebas neurofisiológicas (Potenciales evocados, neuroconducción), pero su empleo en la evaluación de las neuropatías autónomas sólo se ha reportado en dos artículos previos ^{91,94} y en las publicaciones preliminares relacionadas con la presente investigación ^{106, 124,126,137,138}.

En neurofisiología el término **latencia** se emplea para designar el tiempo que tarda un estímulo en viajar a través de una vía nerviosa o la integración de un acto reflejo ¹³⁹. En el caso de las "**latencias**" empleadas en esta investigación, el término no se relaciona con la velocidad de conducción en una vía nerviosa en particular, sino con el tiempo necesario para completar la integración parcial o total de un acto reflejo, lo cual se interpreta como un indicador de la rapidez y efectividad del mismo.

La medición de estas latencias fue descrita inicialmente por Ferrer y colaboradores ⁹⁴ y resultó muy efectiva para demostrar lesiones del sistema simpático en pacientes con neuropatía diabética. Más recientemente, Vogel y asociados ⁹¹ emplearon nuevamente uno de los indicadores descritos originalmente por Ferrer, la latencia de recuperación de la TA en la fase IV, en la evaluación de pacientes con hipotensión postural.

Ambas investigaciones demostraron la que la medición de estas latencias brinda una valiosa información sobre las interacciones estímulo-respuesta que ocurren durante una maniobra de Valsalva y son útiles para evaluar la efectividad del reflejo de barorreceptores. A pesar de sus ventajas, esta metodología no se ha empleado sistemáticamente en la evaluación de las neuropatías autónomas. Una posible explicación para esto pudiera ser la pobre disponibilidad de equipos para la monitorización de la TA de forma continua, sin los cuales es imposible medir estas latencias ^{41,55,61,87}. En esta investigación, además de las latencias

descritas en artículos previos, se introdujeron como nuevas mediciones: la duración de la fase IV, la duración de las fases IIA y IIB y el porcentaje de duración de la fase IIA.

En nuestro estudio, la variable latencia de taquicardia estuvo prolongada significativamente sólo en los pacientes diabéticos. Por el contrario, estuvo disminuida en los pacientes con ELA. La latencia de taquicardia se comportó como un parámetro muy estable en todos los grupos, con valores similares a los reportados por Ferrer y colaboradores para los sujetos normales ⁹⁴. Esta latencia representa el tiempo que tarda el reflejo de barorreceptores en detectar el incremento de la TA al final de la fase IIB y detener la taquicardia propia de esta fase, de modo que constituye un indicador de función parasimpática ^{60,61}.

Su alteración en los diabéticos es congruente con las afectaciones de los restantes índices evaluadores de la función parasimpática cardíaca y confirman su sensibilidad para explorar el SNA en sujetos diabéticos. Ferrer reportó un 16% de anomalías en los diabéticos sin complicaciones y 86% en los diabéticos con complicaciones ⁹⁴. Por otra parte, la normalidad de este indicador en los demás grupos sustenta la integridad de las funciones parasimpáticas en las etapas iniciales de las restantes neuropatías estudiadas, congruentemente con la normalidad de los otros indicadores de función parasimpática evaluados ^{13,18,46}.

La latencia de bradicardia mostró alteraciones más severas en los diabéticos que la latencia de taquicardia y también alcanzó valores anormales en todos los demás grupos de pacientes con neuropatías. Ferrer también reportó una mayor frecuencia de alteraciones en la latencia de bradicardia que en la de taquicardia (16% vs. 33%), especialmente en los pacientes con las complicaciones renales y cardiovasculares propias de la diabetes ⁹⁴.

Las diferencias entre el comportamiento de ambas latencias pudieran explicarse por las siguientes razones: Los eventos inicial y final de la latencia de taquicardia (cese de la fase compresiva y reversión de la taquicardia en fase II) siguen un curso temporal relativamente homogéneo y son fácilmente identificables en la mayoría de los sujetos. En contraste, los puntos inicial y final de la latencia de bradicardia (pico máximo de TA durante la fase IV y pico máximo de la bradicardia subsiguiente) tienen una amplia variabilidad fisiológica y son más difíciles de identificar con precisión.

Otra diferencia importante entre ambas latencias pudiera depender del tipo de variación de la frecuencia cardíaca que se mide en cada una de ellas. La latencia de taquicardia mide la rapidez con que se detiene una *taquicardia progresiva* al cesar la caída de TA, mientras que la latencia de bradicardia mide la rapidez con que se detiene una *bradicardia progresiva* cuando la TA deja de aumentar. Los eventos fisiológicos subyacentes a ambos procesos son diferentes. Además, la latencia de bradicardia tiene una latencia de integración y desviación estándar mayores que la de taquicardia (3.62 (1.81) vs. 2.69 (0.81) ms. en los controles del estudio de Ferrer) lo cual pudiera hacerla más propensa a experimentar alteraciones. No existen otras referencias en la literatura, aparte del estudio de Ferrer ⁹⁴, con las cuales comparar nuestros resultados.

Las LT y LB exploran principalmente funciones cardiovagales. Nuestros resultados sugieren que su capacidad para detectar alteraciones de estas funciones no fue superior a la de los índices parasimpáticos clásicos ampliamente disponibles y estandarizados, de modo que no consideramos que se deba estimular el uso de las mismas para evaluar las neuropatías.

Las latencias de recuperación de la TA al inicio de la fase IV (**LR-IV**) y la latencia al pico máximo de la fase IV (**LP-IV**) fueron anormales sólo en los diabéticos, sin embargo, incluso en éstos, la severidad de las alteraciones detectadas fue mucho menor que la reportada previamente ^{91,94}.

La **LR-IV** depende fundamentalmente de la integridad de la inervación simpática vascular α -adrenérgica. Voguel y colaboradores demostraron que las alteraciones de este indicador correlacionan directamente con la severidad de la hipotensión ortostática ⁹¹. Estos autores concluyeron que la **LR-IV** se afecta en un estadio intermedio entre la pérdida de la fase IIB y la reducción de la fase IV, de modo que sería útil para cuantificar el progreso e intensidad de la disfunción α -adrenérgica en pacientes con previa afectación de la fase II ⁹¹. La relativa normalidad de la **LR-IV** en nuestros pacientes con neuropatías no diabéticas que sí mostraron lesiones de la fase IIA, es congruente con este planteamiento y demuestra que en las etapas iniciales de las neuropatías periféricas estudiadas, los pacientes conservan la capacidad de regular la TA en fase IV dentro de límites normales. El estudio de la **LR-IV** sí brinda información valiosa, no registrable con otros métodos, para cuantificar el grado de afectación de la inervación simpática vasomotora,. Por tanto, sí recomendamos su empleo como instrumento de evaluación del SNA en las etapas tempranas de las neuropatías.

Los resultados más significativos del análisis temporal de la maniobra de Valsalva se obtuvieron al analizar las duraciones respectivas de las fases IIA y IIB. El empleo del índice porcentaje de duración de la fase IIA permite resumir la relación temporal entre ambas fases. La recuperación de la TA durante la fase II depende fundamentalmente de reflejos mediados por las fibras simpáticas α -adrenérgicas que inervan los vasos sanguíneos ^{92,95,124}. Las siguientes evidencias experimentales sustentan la importancia de la inervación α -adrenérgica para la recuperación de la TA en la fase II.

1. La rapidez de la recuperación de la TA durante la fase II puede lograrse sólo través de reflejos mediados neuralmente ^{91,93,111,112}.
2. El incremento de la FC, dependiente de una inhibición cardiovagal, no es suficiente para contrarrestar la caída de TA durante la fase II ^{113,140,141,142}.
3. La administración del antagonista α -adrenérgico fentolamina, inhibe la recuperación de la TA en la fase II ^{60,69,143}.
4. Los bloqueos farmacológicos con propanolol o atropina no afectan la recuperación de la TA durante la fase II ^{60,69}.

De acuerdo con estas evidencias, la prolongación del porcentaje de duración de la fase IIA, detectado en todos los grupos de pacientes con neuropatías, demuestra la existencia de lesión de fibras α -adrenérgicas vasculares periféricas desde las etapas tempranas de todas las polineuropatías estudiadas.

Investigaciones previas han evidenciado alteraciones del control autónomo vascular desde el debut de la neuropatía autónoma diabética, incluso en ausencia de alteraciones de los índices de función parasimpática ^{32,57,72,144}. Múltiples estudios han demostrado que las alteraciones vasomotoras y sudomotoras periféricas observadas en los pacientes con neuropatías autónomas son más intensas en las extremidades inferiores que en las superiores ^{79,78,145,146}. Estos hallazgos sugieren que las fibras autónomas periféricas sufren un patrón de lesiones dependiente de longitud similar al de las neuropatías somáticas.

Evidencias neuropatológicas en modelos experimentales han mostrado que en el curso de la diabetes, las fibras del SNA (terminaciones nerviosas, ganglios autónomos, inervación vascular) son más vulnerables ante la lesión neuropática que las fibras somáticas ¹⁴⁷. Estudios microneurográficos han evidenciado que la actividad neural simpática vasomotora

es menos frecuente en pacientes con neuropatías que en los sujetos normales ¹⁴⁸. A pesar de ésto, las fibras simpáticas periféricas pueden regenerarse ¹⁴⁹.

En los pacientes diabéticos, la rapidez con que se alcanza la vasoconstricción necesaria para revertir el decremento de la TA en la fase II, pudiera depender también de alteraciones vasculares primarias. En estos pacientes, es muy difícil independizar los efectos relativos de la microangiopatía y la neuropatía pues ambos interactúan fisiopatológicamente ^{38,147}. Las otras neuropatías estudiadas, libres de lesión vascular primaria concomitante, son un modelo más confiable para evaluar selectivamente las lesiones autónomas vasculares periféricas.

En pacientes con neuropatías periféricas no dependientes de diabetes mellitus, no se había explorado previamente el control autónomo de la vasoconstricción. Las alteraciones de la recuperación de la TA en fase II detectadas en esta investigación, en contraste con la preservación de los restantes indicadores, demuestran que los pacientes con CMT, NEC y en menor grado CIDP; también padecen disfunción de la inervación vascular α -adrenérgica. Estos resultados evidencian que las disfunciones autónomas vasculares no se limitan a la neuropatía diabética y sugieren que pudieran ser un rasgo común de las neuropatías dependientes de longitud ^{70,78,106,150,151}. En consecuencia, la cuantificación de las latencias descritas, en especial la duración de la fase IIA, en las etapas tempranas de las neuropatías contribuye a identificar lesiones del SNA no detectables con otros métodos diagnósticos.

En los pacientes con ELA la duración de la fase IIA y las latencias de taquicardia y bradicardia fueron menores que en los controles. Estos hallazgos demuestran que la disautonomía de la ELA y la registrada en las neuropatías, siguen diferentes patrones de afectación. Estudios previos han descrito que los pacientes con ELA presentan una hiperactividad simpática global, probablemente dependiente de alteraciones del SNC ^{123,124,152,153} lo cual sería congruente con las menores duraciones de la fase IIA encontradas en nuestros pacientes. Estos hallazgos demuestran también que las lesiones autónomas detectadas en los pacientes con neuropatías no dependen de factores generales tales como: la pobre actividad física, la reducción de la masa corporal, la debilidad muscular o la depresión psicológica, que también están presentes en la ELA.

En pacientes con una lesión muy severa de la inervación α -adrenérgica, como en el fallo autónomo puro, desaparecen totalmente las fases IIB y IV ^{91,94}. En tales condiciones, resulta

imposible medir las latencias pero esto no es necesario pues las lesiones del SNA son ya clínicamente muy evidentes o detectables con otros métodos diagnósticos.

Si se considera que el retardo en la integración de las respuestas reflejas pudiera ser la disfunción autónoma más importante en las etapas iniciales de las neuropatías sería lógico plantear que los indicadores que evalúan la rapidez de integración de estas respuestas, como las latencias descritas, pudieran ser los más sensibles para detectar las alteraciones incipientes del SNA. Nuestros resultados demuestran que estas latencias tienen grandes potencialidades para convertirse en indicadores de primera línea para la evaluación y la monitorización de las lesiones autónomas vasculares de las neuropatías periféricas.

4.2- Variaciones de la amplitud de la TA durante la maniobra de Valsalva.

Los hallazgos más relevantes en relación con las variaciones de la amplitud de la TA continua durante la maniobra de Valsalva se concentraron también en la fase II. En los pacientes con CMT, NEC y especialmente en los diabéticos se registró una severa caída de la TA sistólica durante la fase IIA con pobre o ausente recuperación en la fase IIB. En los pacientes con CIDP se observó el mismo patrón pero con menor intensidad.

Para alcanzar la recuperación de la TA en la fase II se activan conjuntamente mecanismos parasimpáticos y simpáticos. Sin embargo, el aumento de la resistencia vascular, mediado por fibras α -adrenérgicas, es más importante para revertir la hipotensión propia de esta fase que el incremento de la FC, mediado por la inervación parasimpática cardíaca ⁶⁰. Por tanto, el análisis de las variaciones de la amplitud de la TA durante la fase II brinda información fundamentalmente sobre la efectividad o ganancia de la rama eferente vascular simpática α -adrenérgica del reflejo de barorreceptores ^{91,113,115}.

Al final de la fase IIB, en los sujetos normales se registraron los incrementos fisiológicamente esperados de la TA continua. En los sujetos con CIDP, también se observó discreta recuperación de la TA pero en los pacientes con DM, NEC y CMT la TA se mantuvo significativamente muy baja. Los pacientes con ELA, por el contrario, experimentaron valores superiores a los de los controles. En la fase IIB la recuperación de la TA también depende fundamentalmente, de la vasoconstricción periférica ^{92,93,124}. La incapacidad de los enfermos con neuropatías para recuperar la TA en esta fase, aún en presencia de un incremento muy

significativo de la FC, constituye una evidencia adicional de la severidad de la lesión vascular α -adrenérgica de estos pacientes.

Las alteraciones de la TA en la fase IIB son usualmente muy similares a las de la fase IIA, pues mientras más severa y prolongada sea la reducción de la TA en la fase IIA más deficiente y tardía será su recuperación en la fase subsiguiente. En resumen, puede concluirse que las alteraciones observadas en ambas fases comparten, al menos en gran medida, un mecanismo fisiopatológico común, dependiente de una deficiente contracción vascular α -adrenérgica ^{9, 60,154}.

La normalidad de los índices de Valsalva registrados en todos los grupos de pacientes estudiados (excepto en los diabéticos) sugiere que la aferencia del reflejo de barorreceptores se encuentra dentro de límites normales. De esto puede inferirse que la pobre recuperación de la TA registrada en los pacientes con las restantes neuropatías depende de alteraciones en la eferencia simpática hacia los vasos sanguíneos. Similares resultados se han encontrado en modelos experimentales de neuropatía ¹⁵⁵.

Investigaciones previas sugieren que la cuantificación de las variaciones de la TA durante la maniobra de Valsalva pudiera ser útil para detectar alteraciones α -adrenérgicas, con mayor sensibilidad que los restantes indicadores usados clásicamente para explorar el SNA simpático ^{60,92,93}. A pesar de esto, muy pocos estudios han empleado esta metodología en la evaluación de las neuropatías ^{39,56,58}.

En 1991, Sandroni y colaboradores describieron un patrón de alteraciones de la TA en respuesta a la maniobra de Valsalva en pacientes con hipotensión ortostática, similar al encontrado en nuestros pacientes con neuropatías. Estas alteraciones correlacionaron con las manifestaciones clínicas de hipotensión ortostática y con los resultados de otras pruebas α -adrenérgicas y sudomotoras periféricas ⁶⁰.

En 1996, Novak y colaboradores, describieron reducciones significativas de la TA durante la fase II de la MV en 20 pacientes con STP, los cuales además mostraban alteraciones de las fibras postganglionares sudomotoras y un desequilibrio PS/S muy significativo y concluyeron que estos cambios dependían de una lesión selectiva de la inervación simpática α -adrenérgica ¹⁵⁶. Otros estudios en pacientes con STP y DM también han descrito cambios similares en la fase IIA ^{32,35,93,94,95}.

Durante la fase IV los efectos de las funciones cardiovagal y α -adrenérgica son relativamente más homogéneos. La normal recuperación de la TA en fase IV registrada en nuestros grupos de pacientes, demuestra que la acción combinada de los mecanismos de control cardiaco y vascular periférico, es capaz de regular adecuadamente la TA a mediano plazo, incluso en sujetos que habían mostrado alteraciones en las fases precedentes. Estudios previos han demostrado que las alteraciones de la recuperación de la TA en fase IV se corresponden con una afectación más severa de la inervación simpática α -adrenérgica que cuando sólo se afecta la fase II ^{60,91,156,157}.

Las diferencias entre los mecanismos fisiológicos subyacentes en las fases II y IV se han evidenciado también empleado fármacos con acciones selectivas sobre las funciones parasimpática y simpática del SNA. La administración de fentolamina, un antagonista α -adrenérgico, a sujetos normales, produjo una significativa reducción de la TA en fase II en contraste con un marcado incremento en fase IV. Contrariamente, la administración de propranolol, un antagonista β adrenérgico, redujo el incremento fisiológico de la TA fase IV, sin afectar su dinámica en fase II. Hallazgos que permitieron concluir que la regulación de la TA en fase IV depende de funciones β -adrenérgicas mientras en la fase II está controlada por funciones α -adrenérgicas ^{60,143}.

En algunos pacientes con neuropatías periféricas y STP la TA en fase IV se encuentra más incrementada que en los sujetos normales. Se supone que este incremento está mediado por una hipersensibilidad por desnervación de los receptores α -adrenérgicos o por un incremento de la actividad β -adrenérgica ^{92,158}. El patrón de alteraciones de la TA continua durante la maniobra de Valsalva, registrado en nuestros grupos de pacientes con neuropatías, es similar al descrito previamente en pacientes con STP ^{8,78,159}. Al menos en algunos pacientes, se considera que la causa del STP es una afectación α -adrenérgica dependiente de longitud, que afecta más severamente a los miembros inferiores que a los superiores ^{78,150,159,160}.

La monitorización cuantitativa de los cambios agudos de la TA durante la realización de la maniobra de Valsalva empleada en esta investigación, nos ha permitido revelar alteraciones de la inervación vascular α -adrenérgica no identificables aún desde el punto de vista clínico ni detectables con los restantes métodos disponibles para el estudio del SNA. Las fibras finas α -adrenérgicas se relacionan con importantes funciones biológicas y son muy

vulnerables a sufrir lesiones tempranas en el curso de las neuropatías ^{8,70,75,161}. El empleo sistemático de esta metodología permitiría:

- 1- Evaluación selectiva de la inervación vascular α adrenérgica.
- 2- Identificación más temprana de las disautonomías.
- 3- Mejor comprensión de las interacciones parasimpático/simpático.
- 4- Mejor interpretación de los resultados del índice de Valsalva.
- 5- Cuantificación del curso de la neuropatía autónoma en ensayos clínicos.

4.3- Índices clásicos de lesión autónoma parasimpática

Los hallazgos más significativos de la evaluación de la VFC en respuesta a las maniobras de activación del SNA, se concentraron en el índice de respiraciones profundas (RP). Las mayores alteraciones de este índice se observaron en los pacientes con DM. Los enfermos con CIDP y con ELA también presentaron valores significativamente bajos. En los grupos de pacientes con NEC y CMT los valores fueron similares a los de los controles.

El índice RP se ha considerado tradicionalmente como el indicador más sensible de afectación de la inervación parasimpática cardiovagal. Tanto su rama aferente como la eferente transcurren por los nervios vagos ^{27,65,116,117,162}. Dada su simplicidad de realización y su alta sensibilidad, es muy difícil encontrar alguna investigación sobre el SNA parasimpático en la que no se haya empleado este índice.

El índice RP se utiliza ampliamente para pronosticar la evolución de la neuropatía autónoma del diabético. Stella y colaboradores estudiaron prospectivamente 373 niños diabéticos dependientes de insulina sin manifestaciones clínicas de neuropatía autónoma y detectaron que la tercera parte de ellos desarrolló alteraciones de este índice en un período de siete años ^{48,163}.

La sensibilidad del índice RP es muy superior a la de los restantes índices clásicos de función parasimpática. Algunos autores plantean que la incorporación de los índices de Valsalva (VSR) y de ortostasia (Ort) no agrega sensibilidad a una batería de pruebas para explorar las funciones parasimpáticas del SNA ^{45,117,118}.

En esta investigación, los otros dos índices empleados clásicamente para la evaluación de la VFC (VSR y Ort) sólo mostraron alteraciones en los pacientes diabéticos, las cuales fueron

de menor severidad que las del índice de respiraciones profundas. Resultados similares se han reportado en estudios previos ^{19,164}.

El índice de Valsalva se emplea también para evaluar la inervación cardiovagal pero su interpretación es más compleja, pues los cambios de la FC que ocurren durante esta maniobra son secundarios a cambios sistémicos de la TA. Para una adecuada evaluación del SNA con el empleo de la maniobra de Valsalva, se necesita registrar conjuntamente la FC y la TA continua, para independizar las posibles alteraciones de las funciones cardiovagal y α -adrenérgica vascular ⁶⁹. En esta investigación, para independizar los efectos sobre la FC de la caída de la TA en fase II y de su recuperación en fase IV, se calcularon por separado los porcentajes de variación de la FC en cada fase. La incapacidad de los enfermos diabéticos para incrementar su FC en la fase II, aún en presencia de una severa hipotensión, corrobora que estos pacientes sufren severa disfunción parasimpática cardíaca.

Los índices RP y VSR, aunque ambos exploran las variaciones de la FC dependientes de la inervación parasimpática cardiovascular, operan sobre diferentes bases fisiológicas ^{52,67}. El índice RP depende sólo de la aferencia y eferencia parasimpática vagal mientras que el índice de Valsalva involucra también eventos fisiológicos relacionados con la regulación del tono vascular periférico, que es una función fundamentalmente simpática ¹⁶⁵.

Se ha demostrado además que la inervación simpática beta adrenérgica cardíaca juega también un papel importante en las variaciones de la FC inducidas por el Valsalva y la ortostasia. Esta pudiera ser la explicación del incremento del índice VSR en pacientes con lesión α -adrenérgica pero con indemnidad de la inervación cardíaca β adrenérgica como las encontradas en algunos de nuestros pacientes con neuropatías y reportada también en estudios previos ^{116,165}.

Las diferencias fisiológicas entre los índices RP y VSR explicarían también porqué sus resultados mostraron patrones de correlación diferentes en los grupos de sujetos estudiados. En los sujetos normales, ambas respuestas tuvieron una correlación significativa positiva. En los diabéticos, a pesar de que ambos valores estaban reducidos con respecto a los controles, se conservó esta correlación positiva, pues ambas funciones se hallaban afectadas con similar intensidad. Sin embargo, en los sujetos con CIDP, NEC y en especial CMT, en los cuales predominó la afectación vascular simpática α -adrenérgica con

conservación de las funciones cardiovagales, la correlación entre ambos índices fue inversamente proporcional; es decir, los mayores índices de RP se registraron en los pacientes con menores índices de VS.

El índice Ort sólo mostró afectación estadísticamente significativa en los pacientes con DM y de menor severidad que las encontradas para el índice RP. A los 15 segundos de la ortostasia, en todos los grupos se registró una taquicardia estadísticamente similar. A los 30 segundos de la ortostasia, todos los grupos de enfermos mantuvieron una taquicardia ortostática promedio mayor que los controles, pero que sólo fue significativa en los diabéticos y los pacientes con ELA. Las causas de la taquicardia ortostática observada en nuestros pacientes a los 30 segundos, particularmente en los diabéticos se discutirán en el acápite dedicado a la regulación de la frecuencia cardíaca a mediano plazo. Estos datos demuestran que, en las etapas tempranas de las neuropatías, el sistema parasimpático de la mayoría de los pacientes es aún capaz de responder adecuadamente a los cambios posturales y contribuir a evitar la hipotensión ortostática.

Los índices VS y Ort son indicadores menos sensibles a la lesión vagal que el índice RP, pues dependen de interacciones centrales y periféricas más complejas, de modo que usualmente sólo se alteran frente a lesiones más severas del SNA ^{39,65,67,162,166}. Los índices de Valsalva y de respiraciones profundas son reproducibles en sujetos sanos y declinan con la edad ^{25,52,167}. Otra desventaja es que ambos requieren del esfuerzo espiratorio del sujeto. La influencia de estos factores se evitó nuestro estudio al seleccionar grupos de pacientes con edades homogéneas y descartar sujetos con debilidad respiratoria.

Estas alteraciones han sido estudiadas en profundidad en la NAD ^{52,168} pero existen pocos estudios sobre la afectación de SNA en otras variantes de neuropatías y sus resultados son frecuentemente contradictorios. Estudios previos en pacientes con NEC ^{126,137,138,169,170} reportaron afectación parasimpática de muy ligera intensidad la cual, sin embargo no resultó significativa en el presente estudio.

En la CIDP, a pesar de su analogía con el Síndrome de Guillaín Barré, tampoco se han reportado alteraciones severas de la función parasimpática cardiovascular ¹⁷¹. Con relación a la neuropatía hereditaria de CMT, los reportes son muy contradictorios. Algunos autores han logrado demostrar disfunción autónoma, principalmente parasimpática ^{125,172,173} sin embargo

otros estudios, realizados en pacientes con diagnóstico molecular certero de la enfermedad, han mostrado resultados normales ^{174,175}. En pacientes con ELA también se han reportado ligeras a moderadas alteraciones de la inervación cardiovagal ^{124,153,176} cuyas causas no son bien comprendidas.

El hecho de que el único índice afectado en la mayoría de los sujetos fue el RP, permite concluir que el grado de afectación de la inervación parasimpática que fue posible detectar en estos pacientes, con el uso de los índices clásicos de exploración de la VFC, fue de muy ligera intensidad ⁶⁷. De estos resultados podemos inferir que las etapas iniciales, de las neuropatías estudiadas, excepto la neuropatía diabética, la inervación cardiovagal no presenta alteraciones significativas.

4.4- Análisis temporal de la VFC en reposo.

En la última década, los indicadores de VFC en reposo en el dominio temporal se han empleado extensamente para evaluar el SNA. Se han obtenido buenos resultados en la estimación del riesgo de complicaciones del infarto cardíaco y en la evaluación de pacientes con NAD ^{18,21,27,121,166}. En el presente estudio se estudió la VFC en reposo para evaluar la inervación parasimpática cardíaca como complemento de los índices clásicos de VFC. Existen diversas variantes para el procesamiento matemático, interpretación y graficación de la VFC en el dominio del tiempo ^{28,119,120} que no empleamos en esta investigación pues no hubieran aportado elementos relevantes para demostrar nuestra hipótesis de trabajo.

La afectación más severa de estos índices se encontró en los diabéticos y en los pacientes con ELA, especialmente en la posición supina. Al pasar a la ortostasia, el número de variables anormales se redujo considerablemente. Los enfermos con CIDP sólo mostraron alteraciones ligeras en una variable. Estos resultados replican el patrón de alteraciones ya descrito y comentado en relación con los índices RP, VS y Ort y confirman la existencia de disfunción ligera de la inervación parasimpática del corazón en estos grupos de enfermos.

Múltiples investigaciones han reportado resultados anormales del análisis temporal de la VFC en pacientes diabéticos ^{65,117,162,164}. En el estudio EURODIAB, que incluyó a 3007 diabéticos de 31 centros en 16 países europeos se reportó un 24% de alteraciones de la VFC en reposo ⁶³. Chessa y colaboradores estudiaron la VFC en el dominio del tiempo en 50 niños diabéticos dependientes de insulina y reportaron que los sujetos con más de 8 años de

evolución mostraron alteraciones más significativas del RMSSD y pNN50 que los pacientes con menos de 8 años de evolución ⁵². También se han encontrado correlaciones directas significativas entre el porcentaje de hemoglobina glicosilada en sangre y la afectación de los índices RMSSD y pNN50 ⁵². Otra investigación, que evaluó la VFC en el dominio temporal en 89 sujetos con DM dependiente de insulina, evidenció mayores reducciones de la RSMMD y de la desviación estándar de los intervalos RR en los pacientes que padecían complicaciones de la DM (retinopatía, neuropatía diabética, NAD) que en los sujetos sin estas complicaciones ¹⁶⁴.

Por otra parte, los enfermos con CMT alcanzaron valores promedio de algunos indicadores de VFC (RMSSD, conteo NN50 y pNN5%) significativamente mayores a los registrados en los restantes grupos. Este hallazgo sugiere que el sistema parasimpático de estos pacientes no sólo está normal sino que se encuentra hiperactivo. Si consideramos que estos pacientes sí presentan una lesión significativa de la inervación α -adrenérgica, esta hiperactividad de la inervación cardiovagal pudiera considerarse como un intento del SNA para compensar la lesión del sistema simpático vascular periférico y mantener la regulación de la TA a corto plazo, dentro de límites fisiológicos. Similares hallazgos han sido reportados en pacientes con STP y en otras disautonomías ^{155,157,159,177,178}.

El análisis temporal de la VFC también se ha empleado en la evaluación del SNA en otros tipos de lesiones del SNP: neuropatías de fibras finas ^{29,70,78}, sarcoidosis ¹⁷⁹ y NEC ^{126,170} con resultados más variables y contradictorios que los descritos en la DM. En los pacientes con ELA, grupo que también tuvo valores significativamente bajos de los índices de VFC en el dominio del tiempo, también se han reportado previamente reducciones de la desviación estándar de los intervalos RR y del pNN50, que no correlacionan con las manifestaciones clínicas de la enfermedad ^{153,176}.

Nuestros resultados son congruentes con estos reportes previos y enfatizan la existencia de lesiones ligeras de las funciones parasimpáticas, limitadas a los pacientes con neuropatía diabética. En las restantes neuropatías, la capacidad del análisis temporal de la VFC para detectar lesiones subclínicas de la inervación cardiovagal, fue muy similar a la de los índices parasimpáticos clásicos, por lo que consideramos que no se justifica emplear este análisis en la evaluación temprana del SNA en las etapas tempranas de estos tipos de neuropatías.

4.5- Análisis espectral de la VFC en reposo.

El análisis espectral de la VFC también se ha estudiado ampliamente en los últimos años ^{24, 28,49,121,180}. Una de sus aplicaciones más promisorias es que brinda la posibilidad de estimar la contribución relativa de las dos divisiones del SNA (simpática vs. parasimpática) en el control de la FC, de forma más efectiva que otros métodos de análisis ^{49,52,119,120,181}. Esta cualidad en particular resultó de gran utilidad en esta investigación, dado que uno de nuestros objetivos básicos era la comparación de las lesiones respectivas de ambas divisiones del SNA en el curso de las neuropatías periféricas.

Los diabéticos presentaron una concentración de energía absoluta significativamente inferior a los controles, tanto en las bajas (BF) como en las altas frecuencias (AF), sin embargo la reducción fue más severa en las altas frecuencias. Estos resultados coinciden con múltiples reportes previos ^{56,182}. La inducción experimental de DM en ratas WBN/Kob, ha permitido monitorizar el curso temporal de la neuropatía diabética y demostrar que en sus etapas iniciales, la hiperactividad simpática precede a la lesión de las funciones parasimpáticas ¹⁸³. Similares resultados se han obtenido en el modelo experimental de ratas Kob ¹⁸⁴.

En los grupos de pacientes con ELA y NEC se encontraron bajas concentraciones de energía absoluta en las BF pero mucho menos anormales que en los diabéticos y que sólo alcanzaron una significación estadística marginal. Estos grupos, excepto los pacientes con NEC, también exhibieron reducciones de la VFC en las AF. Estos hallazgos son congruentes con los resultados obtenidos en los restantes indicadores y con lo descrito en investigaciones previas y confirman que en las etapas tempranas de las enfermedades estudiadas, la inervación parasimpática cardiaca se encuentra más severamente afectada que la inervación simpática cardiaca ^{24, 52, 62, 185, 186}.

La sensibilidad de los métodos de análisis espectral de la VFC para detectar la neuropatía autónoma es un tema muy debatido en los últimos años. Algunos artículos señalan que los indicadores espectrales de VFC se alteran desde las etapas subclínicas de la NA, mucho antes que los restantes índices de función autónoma y la neuroconducción ^{19,180-189}. Sin embargo, otros autores reportan que el empleo de estos instrumentos no permite una mejor detección de la NAD que los índices clásicos de función parasimpática ^{45,46}.

Las discrepancias entre la VFC en las BF y las AF se pusieron de manifiesto con mayor intensidad al explorar las *concentraciones relativas de energía* en cada banda. En los grupos ELA, CIDP, DM y NEC se observó una contribución muy disminuida de las altas frecuencias y en consecuencia un predominio muy marcado de la energía en las bajas frecuencias. Estos grupos también mostraron cocientes de BF/AF más elevados que los controles, lo cual constituye otra forma de expresar el predominio relativo de la energía en las BF sobre el de las AF. Previa investigación en pacientes con neuropatías han mostrado similares resultados en el análisis espectral [52,186,190,191](#).

Es importante destacar que este incremento de la concentración de energía en las BF es relativo y se debe a que la disminución de la energía en las AF fue más severa que en las BF, pero la energía absoluta en la banda de BF se encuentra realmente también disminuida en comparación con los controles. En los grupos NEC y CMT el desequilibrio entre las BF y las AF fue menos marcado, pues estos pacientes conservaban una concentración de energía en las AF similar a la de los controles, de hecho ligeramente superior en los pacientes con CMT. Al pasar a la ortostasia, con la disminución fisiológica de la concentración de energía que ocurre en las AF, el desequilibrio entre ambas bandas de energía se hizo más intenso que en la posición supina.

La concentración de energía en las AF se ha aceptado tradicionalmente como un indicador confiable de actividad cardiovascular [49,97,119](#). Las bajas concentraciones de energía en las AF registrados en los grupos de pacientes con neuropatías periféricas y con ELA corroboran los hallazgos de los restantes indicadores y demuestran que la inervación parasimpática del corazón se encuentra afectada desde las etapas más tempranas de estas enfermedades. Similares resultados se han obtenido en la vasta literatura sobre este tema, especialmente en relación con la neuropatía diabética [184,192,193](#).

Interpretar los cambios de la concentración de energía en las BF es una tarea más compleja pues dependen de una mezcla de influencias tanto parasimpáticas como simpáticas sobre el corazón [49,97,119](#). Por tanto, la reducción de la energía absoluta en las BF registrada en estos pacientes pudiera depender de lesiones simpáticas, parasimpáticas o mixtas. Esta dualidad de la banda de las BF es la mayor limitación del análisis espectral de la VFC para explorar la división simpática del SNA [49,181](#).

A pesar de esta conocida limitación, esta banda tradicionalmente se ha considerado como un indicador predominante de actividad simpática. De acuerdo con esto, nuestros pacientes presentan una afectación absoluta de las funciones simpáticas del SNA, pero de menor severidad que su respectiva disfunción parasimpática, lo cual explicaría el predominio relativo de las funciones simpáticas cardiacas sobre las parasimpáticas. Estudios previos también han reportado este desequilibrio parasimpático vs. simpático en pacientes con DM y otras neuropatías ^{10, 22,190,194,195}.

Con el uso del análisis espectral de la VFC en modelos animales experimentales de DM, se han demostrado alteraciones del ritmo circadiano del índice BF/AF y de la concentración de energía en las BF que incluso preceden a las alteraciones metabólicas ^{155,183,184}. Otros estudios han reportado un desplazamiento hacia frecuencias más lentas del pico máximo de las BF, variabilidad atípica de las concentraciones de energía en las BF y disminución o ausencia de coherencia entre las fluctuaciones de la TA y la FC ²⁴. Estos hallazgos demuestran que en la diabetes, las alteraciones del equilibrio entre funciones parasimpáticas y simpáticas ocurren desde etapas muy tempranas de la enfermedad.

En pacientes con ELA, el análisis espectral de la VFC también ha aportado numerosas evidencias de alteraciones en el equilibrio simpático vs. parasimpático, con predominio de la actividad simpática ¹⁷⁶, pérdida de la correlación entre FC y TA y aumento de la actividad simpática periférica ^{123,152,176} que tiende a disminuir con la progresión de la enfermedad. Se supone que estas alteraciones son de origen central y pueden causar manifestaciones disautonómicas clínicas severas ¹⁹⁶.

El predominio, absoluto o relativo, de la actividad simpática favorece el desarrollo de eventos fisiopatológicos tales como alteraciones de los mecanismos inflamatorios, metabolismo de las purinas y los ácidos grasos, control autónomo cardiovascular, protección contra estrés oxidativo, aterosclerosis y muerte celular programada ^{22,26,190}. En consecuencia, los sujetos con hiperactividad simpática tienen más probabilidades de padecer infarto miocárdico, arritmias cardiacas, hipertensión arterial, muerte súbita, gota, obesidad y envejecimiento prematuro ^{28,185,197-199} que los sujetos con función autónoma adecuadamente equilibrada. Por otra parte, estas enfermedades incrementan a su vez la actividad simpática, con lo cual se crea un circuito de retroalimentación positiva que facilita la progresión de las mencionadas alteraciones ¹⁹⁰.

El análisis espectral de la VFC corroboró que, tanto los diabéticos como los pacientes con las restantes neuropatías y los pacientes con ELA, padecen un significativo desequilibrio entre las funciones parasimpáticas y simpáticas. Esta situación está descrita en varios artículos sobre neuropatía autónoma diabética, sin embargo, no se había explorado su existencia en otros tipos de neuropatías. Estos resultados sugieren que los pacientes con neuropatías predominantemente somáticas, y sin manifestaciones clínicas disautonómicas, pudieran también estar sometidos a un alto riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares con fatales consecuencias, de forma similar a como ocurre en la diabetes. Este riesgo no se ha evaluado sistemáticamente en las polineuropatías no diabéticas.

4.6- Análisis discriminante.

El análisis discriminante realizado para evaluar la efectividad de los índices clásicos de VFC (E/I, VS, Ort) para detectar individuos con alteraciones del SNA permitió diferenciar correctamente a los diabéticos del resto de los enfermos estudiados (controles y pacientes con otras neuropatías) sin embargo no fue capaz de diferenciar a los sujetos según el tipo de neuropatía que padecían. Este resultado se debe a que sólo los diabéticos mostraron una alteración de los índices de función parasimpática de intensidad tal que los distinguiera del resto de los sujetos. El grupo de los diabéticos tuvo además un mayor porcentaje de sujetos anormales que los restantes pacientes. En contraste, en los restantes grupos las alteraciones fueron más ligeras y los porcentajes de sujetos anormales más bajos, lo cual determinó una mayor dispersión de los datos e impidió su diferenciación con los controles.

Para el análisis discriminante de las variaciones de la TA continua durante la maniobra de Valsalva, los sujetos se agruparon en 3 categorías A: Controles, B: Pacientes con ELA y C: Sujetos con polineuropatías (DM, CMT, NEC, CIDP). Bajo estas condiciones, empleando las variables: Porcentaje de duración de la fase IIA, porcentaje de reducción de TA en fases IIA y IIB y latencias de taquicardia y bradicardia fue posible clasificar correctamente entre 50 y 70 % de los sujetos en cada categoría.

Estos hallazgos son congruentes con los porcentajes de sujetos de cada grupo que mostraron valores anormales para estas variables y demuestran que en aproximadamente un 30% de los pacientes con neuropatías estudiados los resultados de estas variables se superponen con los límites de normalidad de los sujetos controles. En consecuencia, estos

pacientes no serían clasificados como anormales por un modelo en el que se empleen estos indicadores. Sin embargo, en más de la mitad de los pacientes este modelo si sería efectivo para diferenciar los patrones de cambios de la TA durante el Valsalva en las categorías definidas, a pesar de que se trata de pacientes con neuropatías somáticas de ligera intensidad y ausencia de disautonomías clínicas.

El empleo de diferentes combinaciones de variables evidenció que los parámetros que permitieron diferenciar más adecuadamente los sujetos con ELA de los pacientes con neuropatías fueron el porcentaje de duración de la fase IIA y los porcentajes de recuperación de TA en fases IIA y IIB. Los restantes parámetros mostraron alteraciones similares en todos los pacientes.

Estudios previos en pacientes con lesiones ligeras de la inervación vascular α -adrenérgica, han reportado similares porcentajes de resultados anormales, los cuales se incrementan paralelamente con la progresión y la intensidad de la neuropatía de base ^{9,80,91,94}.

La combinación de los índices clásicos de VFC y la variabilidad de la TA durante la maniobra de Valsalva, incrementa las posibilidades para identificar, clasificar, cuantificar y diferenciar las alteraciones del SNA en sujetos con neuropatías periféricas y ELA, incluso en sus etapas iniciales.

4.7- Análisis de componentes principales

El análisis de componentes principales realizado demostró que, con el empleo de los índices clásicos de VFC y las variables dependientes de los cambios de la TA continua durante la maniobra de Valsalva, la variabilidad total de los datos puede explicarse en base a ocho factores. Dos de estos factores serían suficientes para explicar aproximadamente la mitad de la variabilidad de los datos.

Las variables relacionadas con la regulación de la TA durante la maniobra de Valsalva mostraron su mayor variabilidad en el eje del factor uno. Por otra parte, los índices clásicos de VFC mostraron su mayor variabilidad en el eje del factor dos. De acuerdo con las funciones del SNA con que se relacionan fundamentalmente estas variables, estos hallazgos sugieren que el factor uno representa fundamentalmente la actividad vascular α -adrenérgica del SNA simpático mientras que el factor dos representa primariamente la actividad cardiovagal ^{49,66,97,100}.

Una evidencia adicional sobre la probabilidad de certeza de esta interpretación es que los índices VS y Ort, activados por cambios primarios de la TA, mostraron coordenadas vectoriales en el eje del factor uno más pronunciadas que el índice RP, que depende solamente de la inervación cardiovagal ^{43,49,97}. Similarmente, la latencia de taquicardia (variable predominantemente cardiovagal), mostró una mayor representación en el factor 2 que la latencia de bradicardia (cardiovagal y α -adrenérgica) ^{43,49,97}.

Las diferencias de signos entre la representación de las latencias de taquicardia y bradicardia y los índices de VFC sugieren que ambos tipos de variables exploran aspectos diferentes de un mismo proceso fisiológico con correlación negativa entre si. Por ejemplo, los índices de VFC expresan la amplitud con que varía la FC mientras que las latencias representan el curso temporal de este cambio. A mayores latencias del reflejo corresponderán menores ganancias, es decir menores amplitudes, de las respuestas. Nótese además que la representación de la latencia de taquicardia es exactamente la prolongación inversa de la del índice VS. Similar correlación se observó entre la recuperación de la TA durante las fases IIA y IIB y la duración de la fase IIA.

Esta representación espacial vectorial resume las interrelaciones entre las variables más importantes estudiadas y facilita la comprensión del papel de cada parámetro en la integración de los procesos fisiológicos subyacentes. No hemos encontrado reportes previos sobre el uso de este método de análisis para describir las interrelaciones entre este tipo de variables.

4.8- Regulación de la frecuencia cardiaca en la posición supina y la ortostasia

En los grupos de pacientes con Diabetes Mellitus, CIDP y en menor grado ELA, se registraron valores más elevados de la frecuencia cardiaca, tanto en reposo como en la ortostasia. Si consideramos que la frecuencia cardiaca está fundamentalmente controlada por el sistema parasimpático ^{6,99}, esta taquicardia pudiera tomarse como expresión de disfunción de la inervación cardiovagal. Sin embargo, dado que la inervación simpática cardiaca, aunque en menor medida, también contribuye a regular la frecuencia cardiaca, no puede descartarse que esta taquicardia pudiera depender además de un incremento de la actividad β -adrenérgica sobre el corazón ^{21,65,110,162}.

En el estudio de los pacientes con neuropatías periféricas, especialmente en la neuropatía autónoma diabética, la taquicardia en reposo se ha descrito en numerosos estudios previos y se reconoce como un indicador clínico confiable de lesión autónoma ^{15,164,192}. En esta investigación, los pacientes diabéticos presentaron la mayor taquicardia, seguidos por los pacientes con CIDP y en menor grado por los pacientes con ELA, de modo que la intensidad de la taquicardia en reposo fue congruente con la severidad de las alteraciones detectadas por los restantes índices evaluadores de las funciones parasimpáticas.

Al pasar a la ortostasia, se produjeron incrementos significativos de la FC con respecto a sus valores en posición supina en más del 80% de los sujetos de todos los grupos y la FC se mantuvo estable durante los cinco primeros minutos en la posición de pie. Estos hallazgos demuestran que, a pesar de la taquicardia en reposo, la mayoría de los pacientes estudiados conservaban un nivel de competencia de su inervación parasimpática cardíaca que les permitió responder adecuadamente al estrés postural. La taquicardia ortostática no es suficiente para evitar la hipotensión, pero contribuye a enfrentar el estrés postural ^{113,192}.

La taquicardia ortostática fue de mayor magnitud en los pacientes con CMT y NEC que en los restantes grupos, pero no alcanzó significación estadística. Estos pacientes no tuvieron alteraciones de la frecuencia cardíaca en reposo ni de los demás indicadores de función parasimpática estudiados pero sí presentaron alteraciones de la actividad simpática α -adrenérgica, lo cual es congruente con reportes previos ^{162,172}. La mayor taquicardia postural registrada en estos grupos de pacientes pudiera ser una respuesta compensadora del reflejo barorreceptor para contrarrestar una deficiente vasoconstricción simpática periférica al inicio de la ortostasia. Una respuesta autónoma similar se ha descrito previamente en el síndrome de taquicardia postural (STP) ^{78,156,160}.

Los pacientes con STP, sufren una severa taquicardia (más de 100 a 130 latidos por minuto) al adoptar la ortostasia, la cual se acompaña de TA normal o ligeramente incrementada ^{150,156,157}. Estos enfermos, al igual que nuestros pacientes con neuropatías ligeras, tienen una actividad simpática periférica muy deprimida que contrasta con hiperactividad de la inervación β adrenérgica cardíaca ^{32,158}.

Nuestros resultados sugieren que en pacientes con neuropatías periféricas ligeras puede ocurrir una taquicardia similar a la descrita en el STP, cuando la lesión vascular simpática α -

adrenérgica es más severa que la lesión parasimpática y simpática cardíaca. El fenómeno sería de menor intensidad, en dependencia del grado de afectación de la lesión simpática periférica, pero con similares bases fisiopatológicas e implicaciones que el STP.

Los pacientes con ELA también presentaron incrementos anormales de la FC en reposo. La causa de este incremento pudiera ser diferente a la de los sujetos con neuropatía. En esta enfermedad, numerosos estudios han reportado hiperactividad simpática en conjunto con lesión parasimpática cardíaca, pero con indemnidad de la inervación simpática α -adrenérgica [123,124,153,197](#). Este patrón disautonómico se supone que depende de alteraciones en el SNC, a nivel de las astas intermedio-laterales de la médula espinal o de las regiones encefálicas vinculadas con el SNA [152](#).

4.9- Regulación de la TA a largo plazo

Se identificaron incrementos significativos de los valores de la TA sistólica supina en los grupos de pacientes con ELA, DM, CIDP y NEC. La TA diastólica supina también fue superior a la de los controles en los grupos con CIDP y NEC.

El SNA, especialmente a través del reflejo de barorreceptores, juega un papel primordial en el control de las variaciones agudas de la TA [111-113,192](#). La influencia del SNA sobre el control crónico de la TA ha sido un asunto históricamente muy controvertido [98,199,200](#). El control a largo plazo de la TA depende más directamente de la regulación de los líquidos y sales corporales, primordialmente a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona [102,200](#). Esto pudiera explicar la baja incidencia de alteraciones de la TA en pacientes con neuropatías periféricas ligeras, incluso con afectación significativa de las funciones autónomas, pero con indemnidad del sistema renina-angiotensina [200,201](#).

Los mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial (HTA) son múltiples y escapan a los objetivos de esta investigación. En las últimas décadas se han reportado numerosas evidencias sobre la relación entre SNA simpático e hipertensión arterial [202](#). Por la contribución que pudieran tener estos mecanismos en la génesis de la ligera HTA registrada en nuestros pacientes con neuropatías, comentaremos algunos de los factores que pudieran vincular el SNA con las alteraciones de la TA en las enfermedades que hemos estudiado.

Las causas de la HTA pudieran ser diferentes para cada grupo de pacientes. En el caso de los diabéticos, las alteraciones renales, cardiovasculares y metabólicas que usualmente

acompañan a la enfermedad serían elementos ampliamente conocidos para justificar la HTA ²⁰¹. En los pacientes con CIDP, el tratamiento crónico con fármacos inmunosupresores esteroideos, también pudiera favorecer la aparición de HTA ²⁰³. La HTA es una complicación bien conocida del tratamiento con esteroides que ha llevado a su suspensión o empleo cauteloso en varias enfermedades ^{203,204}. Por tanto, su empleo en pacientes con CIDP y riesgo de HTA debiera ser reconsiderado, siempre que sea posible.

En los pacientes con ELA también se han reportado cifras elevadas de TA, supuestamente en relación con una hiperactividad del SNA simpático, pero sus causas no están completamente comprendidas ¹⁹⁷. La ligera HTA reportada en los pacientes con NEC, pudiera estar relacionada con los trastornos del metabolismo vitamínico detectados en esta entidad ^{126,205,206} y similares a los descritos en otras enfermedades de base nutricional ²⁰⁷.

Por otra parte, la hipertensión pudiera deberse a un mecanismo común a diversas variantes de neuropatías periféricas, dependiente de alteraciones en el equilibrio de las funciones parasimpáticas vs. simpáticas ^{56,88,143,202, 208,209}.

Nuestros resultados demuestran que un alto porcentaje de los pacientes con neuropatías presentaron un predominio de la actividad simpática sobre la parasimpática. El índice BF/AF (empleado como marcador del equilibrio entre las funciones simpáticas vs. parasimpáticas), y el valor de la energía relativa en las BF, se encontraron incrementados con respecto a los controles en los grupos de pacientes con hipertensión sistólica (DM, CIDP, NEC y ELA).

Una marcada hiperactividad simpática crónica sobre la circulación periférica puede contribuir a incrementar la resistencia vascular periférica ^{114,199,210}. Esta alteración sería compensada por los sistemas de regulación de líquidos corporales y no sería suficiente para generar hipertensión. Sin embargo, si la vasoconstricción afecta también a las arterias renales se producirían alteraciones en la regulación de las sales y líquidos corporales a largo plazo, mediadas por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que sí contribuirían a la génesis de HTA ^{200,211}.

El desequilibrio entre las funciones simpáticas vs. parasimpáticas pudiera también estar determinado por una reducción de la actividad parasimpática, aislada o en conjunto con un incremento de la actividad simpática. Estudios previos han concluido que incluso decrementos aislados de la actividad parasimpática pueden inducir hipertensión arterial

sistólica, como la observada más comúnmente en los pacientes con neuropatías ^{194,208}. Por otra parte, se ha probado que una actividad parasimpática normal resulta un factor de protección contra el desarrollo de HTA ²¹².

Numerosas evidencias experimentales demuestran la existencia de una correlación causal muy significativa entre HTA e hiperactividad simpática. Los pacientes con hipertensión arterial tienen valores mayores de FC, frecuencia respiratoria, EMG, temperatura corporal, conductancia cutánea y tráfico simpático neural hacia el músculo esquelético que los sujetos normotensos ²¹³. Esta hiperactividad simpática persiste incluso cuando se alcanza un control clínico adecuado de la presión arterial ²¹⁴. La rigidez arterial está asociada con una mayor actividad simpática ¹⁹⁸. Incluso en los individuos normotensos con antecedentes familiares de hipertensión arterial, predomina la actividad simpática sobre la parasimpática ²⁰². El envejecimiento fisiológico incrementa la presión arterial a través del aumento de la actividad simpática ²⁰².

Por otra parte, se ha demostrado también que una activación excesiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede ser causa primaria y no consecuencia de la hiperactividad simpática, la cual facilita la liberación de norpinefina y perpetúa el círculo vicioso entre HTA y lesiones vasculares periféricas y renales ^{139,200,201,210,214}. Otras investigaciones han descrito que en los sujetos con HTA el riesgo de padecer neuropatías periféricas es mayor que en los normotensos ^{23,193, 215}. Esto significaría que, al menos en algunos de nuestros pacientes, la HTA pudiera ser una alteración primaria, favorecedora de la aparición de la neuropatía periférica.

En los pacientes con neuropatía autónoma, La hipertensión arterial pudiera también estar relacionada con alteraciones en la aferencia o integración del reflejo de barorreceptores ^{126, 186}. En bloqueos del ganglio estrellado, con diseminación accidental del anestésico hacia el seno carotídeo, se ha reportado la inducción de HTA severa ²¹⁶.

Como hemos comentado previamente, otro mecanismo que explicaría tanto la taquicardia como la ligera hipertensión arterial detectada en los pacientes con neuropatías, sería una variante del llamado síndrome de taquicardia postural. Los pacientes con este síndrome presentan síntomas ligeros de intolerancia a la ortostasia, sin llegar a la hipotensión postural,

asociados a una taquicardia sinusal de moderada a severa intensidad y en algunos pacientes con ligera hipertensión ^{92,157}.

La teoría neuropática de Streeten ^{150,160}, con amplio apoyo experimental, es uno de los mecanismos fisiopatogénicos más aceptados para explicar el STP. Esta teoría, sugiere que el STP está ocasionado por una lesión neuropática que afecta selectivamente la inervación vascular simpática α -adrenérgica de la mitad inferior del cuerpo. En tales condiciones, la activación del reflejo de barorreceptores no es capaz de producir una adecuada respuesta de vasoconstricción periférica, la sangre se acumula en la mitad inferior del cuerpo, se prolonga la hipotensión postural y se mantiene una activación más duradera y enérgica de los barorreceptores de las carótidas. Como las fibras β -adrenérgicas y parasimpáticas que inervan el corazón están relativamente indemnes, esta hiperactivación de los barorreceptores se traduce como una pronunciada taquicardia refleja compensadora ¹⁶⁰.

En los sujetos con STP, la concentración de norepinefrina durante la ortostasia está aumentada en los miembros superiores y marcadamente reducida o ausente en los miembros inferiores. Esto se debe a que las terminaciones simpáticas α -adrenérgicas de las extremidades superiores están relativamente indemnes y son capaces de segregar norepinefrina en respuesta al estrés postural y desencadenar una vasoconstricción normal, o incluso incrementada ^{150,159}. En estos pacientes, la inervación de las venas periféricas (vasos de capacitancia) se afecta más intensamente que la de las arteriolas (vasos de resistencia) lo cual genera un aumento de la resistencia periférica total que en algunos casos pudiera también expresarse como hipertensión arterial ^{9,95}.

En los pacientes con ELA también se han reportado alteraciones del equilibrio entre funciones simpáticas y parasimpáticas, con predominio de la actividad simpática, que pudieran estar en relación con mecanismos fisiológicos diferentes a los de las neuropatías, pero que también pudieran conducir a hipertensión arterial ^{123,197}.

La ligera hipertensión arterial detectada en nuestros pacientes con neuropatías dependientes de longitud pudiera responder a un mecanismo similar al descrito en el STP pues, como demuestran nuestros resultados, estas neuropatías también cursan con predominio de la afectación de la inervación α -adrenérgica de la mitad inferior del cuerpo.

Tanto la taquicardia como la hipertensión arterial registradas en los pacientes con neuropatías pudieran representar respuestas compensatorias de las porciones del SNA sanas o relativamente menos afectadas ^{185,115,177,178}. Estas alteraciones pudieran tener repercusiones sobre la morbilidad cardiovascular de los pacientes con neuropatías, sin embargo son habitualmente ignoradas en el ámbito clínico. Nuestros resultados demuestran la necesidad de controlar sistemáticamente la FC y la TA de los pacientes con neuropatías.

4.10- Regulación aguda de la TA ante cambios de posición corporal

Al pasar a la ortostasia, las proporciones de sujetos con incremento y disminución de la TA sistólica y sus respectivas magnitudes, fueron similares en todos los grupos. La TA sistólica promedio en el primer minuto de la ortostasia fue ligeramente superior a la registrada en la posición supina, en todos los grupos, pero sin alcanzar significación estadística. Los mayores incrementos de la TA sistólica al pasar a la ortostasia, se observaron en los pacientes con ELA y CMT.

En el caso de la TA diastólica, al pasar a la ortostasia se observaron incrementos significativos en todos los grupos. La proporción de sujetos con incremento de la TAD fue superior (60-79%) a la de sujetos con decremento (21-40%). Los controles presentaron tanto el mayor promedio de incremento como el mayor porcentaje de sujetos con incremento de la TA diastólica (79%). Los diabéticos mostraron el menor promedio de incremento y la mayor proporción de sujetos con caída de la TA diastólica (40%). No se reportaron síntomas de hipotensión ortostática en ninguno de los pacientes estudiados.

Estos resultados demuestran que nuestros pacientes con neuropatías periféricas de ligera intensidad, a pesar de su incapacidad para desarrollar una rápida vasoconstricción durante la maniobra de Valsalva, son capaces de regular adecuadamente su TA al pasar a la ortostasia.

La hipotensión ortostática se considera un hallazgo común en pacientes con DM ^{155,192} y se reconoce como un indicador de lesión α -adrenérgica, sin embargo existen controversias con respecto a su prevalencia y al porcentaje de decremento de la TA que debe considerarse como normal. El estudio EURODIAB, que examinó 3007 pacientes de 16 países europeos, detectó un 18% de prevalencia de hipotensión ortostática. En este estudio se tomó como criterio una reducción de la TA de 20 mm/Hg, cifra que coincidió con el porcentaje de

reducción de TA diastólica observado en los sujetos que refirieron sentirse mareados durante la ortostasia inicial ⁶³.

La regulación de la TA durante la ortostasia depende de cuatro sistemas que contrarrestan el estrés postural en el siguiente orden: 1- Neural; 2- Humoral; 3- Desplazamiento capilar; 4- Regulación de fluidos y sales corporales ¹¹¹⁻¹¹³.

El sistema de regulación de líquidos y sales corporales es un potente estabilizador de la TA a largo plazo, pero tiene poca importancia en su regulación aguda. Los sistemas neural y humoral, dada su rápida capacidad de respuesta, son los primeros en actuar para compensar variaciones transitorias y de pobre magnitud de la TA y por tanto son fundamentales para su control agudo ^{102,109,113}. Al pasar a la ortostasia, se desplazan de 300 a 800 ml. de sangre hacia la mitad inferior del cuerpo. Más de la mitad de este desplazamiento se produce en segundos y genera una caída transitoria de la TA que es compensada en menos de un minuto, en los sujetos normales. El mecanismo más importante para lograr esta compensación es el reflejo de barorreceptores ¹¹³.

La activación de este reflejo incluye un incremento de la FC, mediada predominantemente por la inervación parasimpática cardiaca y un aumento de la vasoconstricción periférica, mediada por la inervación α -adrenérgica de las venas y arterias periféricas, que aumenta la resistencia vascular y tiene mayor importancia para compensar las variaciones agudas de la TA que la taquicardia ^{95,112}. En los pacientes sometidos a trasplante cardiaco o a bloqueo farmacológico con atropina, la actividad parasimpática cardiaca se encuentra totalmente abolida, sin embargo en ellos no se produce hipotensión ortostática ¹⁴². De forma similar, la colocación de un marcapasos cardiaco, no modifica las manifestaciones de los pacientes con síncope neurogénico vasodepresor ^{140,141}.

Según nuestra hipótesis, en algunos pacientes con neuropatías periféricas la lesión de la inervación α -adrenérgica precede a la alteración de la inervación parasimpática cardiaca. En consecuencia, sería congruente encontrar una mayor incidencia de hipotensión ortostática en los pacientes con neuropatías periféricas que en sus respectivos controles. Sin embargo, nuestros datos demuestran que la mayoría de los pacientes estudiados fueron capaces de regular adecuadamente su TA durante la ortostasia activa.

La ausencia de hipotensión ortostática significativa, aún en presencia de la sospechada lesión α -adrenérgica vascular, en nuestros pacientes pudiera depender de que la lesión es ligera y permite lograr aún una vasoconstricción efectiva. Por otra parte, varios estudios han reportado que la hipotensión ortostática no es un síntoma realmente frecuente en las polineuropatías ^{39,117,195,201}. El grupo EURODIAB reportó hipotensión ortostática solamente en 18% de los pacientes estudiados, a pesar de que se trataba de diabéticos dependientes de insulina con una afectación del SNA más severa que los enfermos seleccionados para nuestra investigación ⁶³. Los diabéticos con microalbuminuria y lesión parasimpática establecida tampoco presentan hipotensión postural ²¹⁷. En pacientes con anticuerpos contra las fibras autónomas, la hipotensión ortostática sí muestra una alta frecuencia ^{218,223}.

Alternativamente, incluso en presencia de un trastorno severo de la inervación α -adrenérgica vascular, otros componentes del mecanismo reflejo pueden funcionar más activamente y compensar las alteraciones de la TA. Múltiples estudios demuestran que algunas respuestas adaptativas locales de los vasos sanguíneos, como el reflejo venoarteriolar, pueden incrementar hasta el 50% de la resistencia vascular periférica y compensar cambios agudos de la TA ²¹⁹. Actualmente se discute la dependencia absoluta de los reflejos vasculares locales de la inervación simpática α -adrenérgica, pues algunos artículos han demostrado que estas respuestas pueden completarse incluso bajo bloqueo noradrenérgico ^{220,221}.

La ausencia de hipotensión ortostática clínica en las etapas tempranas de las neuropatías periféricas, no necesariamente niega la posible afectación de las fibras del SNA, pues la regulación de la TA, incluso a corto plazo, involucra la integración concertada de varios mecanismos fisiológicos. Como se comentó al describir el STP, cuando uno de estos mecanismos se afecta aisladamente, los restantes pueden compensar el déficit generado, de modo que la respuesta fisiológica global se mantenga dentro de límites normales ^{115,184,214}. Estos cambios compensatorios pudieran ser la causa del desequilibrio entre las funciones simpáticas y parasimpáticas que hemos demostrado en nuestros pacientes.

4.11 Patrones de alteración del SNA en diferentes tipos de neuropatías

El patrón de alteraciones del equilibrio entre funciones parasimpáticas y simpáticas fue diferente en cada grupo de pacientes. En los grupos CMT y NEC la inervación simpática α -adrenérgica se manifestó severamente afectada en la mayoría de los pacientes, con relativa

conservación de la inervación parasimpática cardíaca. Los diabéticos y los pacientes con CIDP tuvieron afectación de ambos tipos de funciones, pero con predominio de la lesión α -adrenérgica. Estos resultados fueron replicables al comparar tanto los promedios como los porcentajes de individuos anormales detectados por los índices RP y duración de la fase IIA.

Estos hallazgos permiten concluir que, en un significativo subgrupo de pacientes con neuropatías periféricas, las fibras simpáticas α -adrenérgicas se afectan más tempranamente y más severamente que las fibras parasimpáticas cardíacas.

La mayor vulnerabilidad de las fibras α -adrenérgicas con respecto a las parasimpáticas pudiera depender de factores tales como: Mayor longitud, menor diámetro de las fibras simpáticas; mayor vulnerabilidad de la unión neuromuscular o el receptor adrenérgico y su actividad casi constante ^{71,75,78,147,161}. Estos factores han sido descritos en la neuropatía autónoma diabética pero no se han investigado en otras neuropatías dependientes de longitud.

Los pacientes con **Diabetes Mellitus** fueron el grupo que presentó la mayor incidencia y severidad de alteraciones en todas las variables estudiadas. La incidencia de neuropatía autónoma diabética no se ha determinado con exactitud, pero se estima que cinco años después del diagnóstico, más de la mitad de los enfermos sufren de algún grado de disfunción autónoma ^{13,15,16,39}. La afectación de los vasa nervorum y las alteraciones del metabolismo de la glucosa están activamente involucrados en la NAD, pero no se conocen con exactitud sus mecanismos fisiopatológicos. La presencia de anticuerpos contra las fibras periféricas del SNA tiene un importante papel en la génesis de esta neuropatía ^{10,218}.

Durante muchos años, la carencia de instrumentos adecuados para examinar el SNA simpático, propició el planteamiento de que la lesión parasimpática era más temprana y más severa que la simpática ^{62,65,67}. Estudios posteriores demostraron que ambas lesiones ocurren simultáneamente y en algunos pacientes la lesión vascular α -adrenérgica precede a la parasimpática cardíaca ^{5,70,77,145}. Nuestros hallazgos demuestran que en este patrón no se limita a la NAD, sino que pudiera ser común a otras neuropatías total o parcialmente dependientes de longitud.

Pocas investigaciones han evaluado el SNA en la CIDP. Tradicionalmente se ha considerado que las disautonomías no son importantes en la CIDP porque en estos pacientes la lesión

desmielinizante predomina sobre la axonal y las fibras gruesas se afectan más que las finas, factores que no favorecen la lesión del SNA ^{29,70}. Sin embargo, la aplicación de exámenes de laboratorio ha demostrado alteraciones subclínicas del SNA en la CIDP, con predominio de la lesión simpática periférica (sudomotora y vasomotora) sobre la afectación parasimpática cardíaca ^{77,171,222}.

En nuestros pacientes con CIDP, el desequilibrio entre funciones parasimpáticas y simpáticas fue de menor magnitud que en las otras neuropatías. Este fenómeno pudiera deberse a que la CIDP afecta a las fibras nerviosas de una forma menos dependiente de longitud, con similar intensidad de afectación neuropática proximal, distal y radicular. Nuestros resultados sugieren que esta topografía difusa de la CIDP, muy evidente para las fibras somáticas, pudiera también ser válida para las fibras autónomas. Esto explicaría porqué en la CIDP no se presenta el mismo patrón de disautonomías descrito en las otras neuropatías dependientes de longitud. De acuerdo con esto, los pacientes con CIDP estarían expuestos a un menor riesgo de padecer las enfermedades dependientes del desequilibrio autónomo que hemos descrito previamente.

En las neuropatías mediadas inmunológicamente, la magnitud de la disautonomía dependerá de la cantidad de anticuerpos producidos contra las fibras autónomas. En consecuencia, el espectro de manifestaciones clínicas puede variar desde una disautonomía tan severa como la del síndrome de Guillain Barré hasta las ligeras alteraciones de la CIDP ^{5, 222-224}. Las manifestaciones autónomas asociadas a la CIDP, al igual que las somáticas, presentan una respuesta muy positiva al tratamiento con inmunosupresores ²²⁵.

El trastorno primario de la **epidemia de neuropatía óptica y periférica (NEC)** que ocurrió en Cuba entre 1992 y 1994 fue un desequilibrio tóxico-nutricional que condujo a la afectación de los axones del nervio óptico y los troncos periféricos, incluidas las fibras del SNA. Las disautonomías clínicas más frecuentes fueron los cambios en la sudoración, la disfunción sexual eréctil y las alteraciones gastrointestinales ^{131,226}.

Estudios previos reportaron ligeras reducciones del índice RP ^{126,169,170} con indemnidad de los índices VSR y Ort, disminución o ausencia de la Respuesta Simpática Cutánea, especialmente en miembros inferiores e incremento de la TA ^{106,126,137,138,169}. No existen reportes previos sobre alteraciones de la función vascular α adrenérgica en la NEC.

Las alteraciones del SNA en la NEC pudieran estar en relación con el déficit de vitaminas que padecían estos pacientes ^{195,206}. La deficiencia de vitaminas del complejo B y de ácido fólico aumenta los niveles de homocisteína, conocido factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares ²⁰⁵. Los efectos cardiovasculares de la homocisteína están mediados por su acción sobre canales de calcio ²²⁷ de manera que los medicamentos anticálcicos pudieran ser útiles en su terapéutica ²⁰⁷. Las alteraciones del SNA descritas en la NEC pudieran ser comunes a otras enfermedades con déficit nutricional y pudieran incrementar el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. Por tanto, nuestros hallazgos justifican la necesidad de explorar sistemáticamente el SNA de pacientes con neuropatías carenciales.

En relación con la **Esclerosis lateral amiotrófica** (ELA) los reportes sobre lesiones del SNA son discrepantes. Hasta la pasada década predominaron los artículos fundamentados en observaciones clínicas que enfatizaban la normalidad de las funciones autónomas. En los últimos años se han descrito alteraciones de la sudoración, la salivación y las funciones gastrointestinales y cardiovasculares ^{123,176}.

Varios trabajos describen un patrón de hiperactividad simpática consecutivo a la carencia de actividad inhibitoria central o a un incremento de la irritabilidad de las neuronas de los ganglios simpáticos prevertebrales ^{124,152,197}. En esta investigación confirmamos la presencia de un patrón de funcionamiento del sistema nervioso simpático diferente al observado de las neuropatías, e incluso al de los controles, caracterizado por una mayor recuperación de la TA al final de fase IIB y en la fase IV, incremento de la latencia de bradicardia y reducción de la duración de la fase IIA. Hallazgos congruentes con la hiperactividad simpática previamente mencionada y que contribuirían al diagnóstico de pacientes en los que la ELA se presente de forma similar a las neuropatías ¹²⁴. Se desconoce el impacto de estas alteraciones autónomas sobre la evolución de la enfermedad y su relación causa efecto con la degeneración de las motoneuronas somáticas corticales y espinales.

En las **neuropatías desmielinizantes hereditarias** (CMT) los reportes sobre lesiones del SNA también han sido contradictorios. Desde la primera descripción sobre la enfermedad, Charcot mencionó que todos los pacientes presentaban una coloración moteada azul en manos y pies, lo cual interpretamos como una referencia a los cambios vasomotores distales que se presentan muy comúnmente en esta enfermedad ¹³⁴. Se han reportado además alteraciones pupilares, de los reflejos vasomotores, de la tolerancia al frío y de la sudoración

distal ¹⁷²⁻¹⁷⁴. Sin embargo, en otras investigaciones no se han encontrado alteraciones del SNA en pacientes con CMT ¹⁷⁵.

En reportes previos de nuestro grupo de trabajo, sobre la exploración de las latencias simpáticas en esta enfermedad ^{125,127} describimos cambios muy similares a los encontrados en el presente estudio, también sugestivos de lesión simpática α -adrenérgica. En estos pacientes se registró el mayor desequilibrio entre las funciones parasimpáticas y simpáticas del SNA. Si consideramos que la CMT es una enfermedad crónica, con una larga expectativa de vida, el desequilibrio autónomo pudiera aumentar el riesgo de trastornos cardiovasculares en estos pacientes, más severamente que en las otras enfermedades.

4.12-Probables consecuencias del desequilibrio autónomo

Los resultados de esta investigación demuestran que las lesiones del SNA en las neuropatías periféricas son más frecuentes y extensas de lo que pudiera inferirse de acuerdo a sus manifestaciones clínicas. El patrón de alteraciones registrado en los pacientes con neuropatías se caracteriza por un significativo desequilibrio entre las funciones autónomas cardíacas y vasomotoras, dependiente de una heterogénea afectación de las funciones α -adrenérgica, β adrenérgica y cardiovagal.

El desequilibrio autónomo es un reconocido factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares tales como arritmias cardíacas, enfermedad coronaria, hipertensión arterial, infarto del miocardio silente, riesgo perioperatorio y muerte súbita ^{8, 22, 32,190}. El esquema de la figura 4.1, propone cual sería la probable interrelación entre las alteraciones primarias del SNA que hemos descrito en esta investigación en pacientes con neuropatías y sus posibles consecuencias clínicas. A pesar de que estos elementos son de dominio general, con mucha frecuencia el SNA es totalmente ignorado en el manejo clínico de la mayoría de los pacientes con neuropatías periféricas, incluso en pacientes diabéticos ^{26,15,12}.

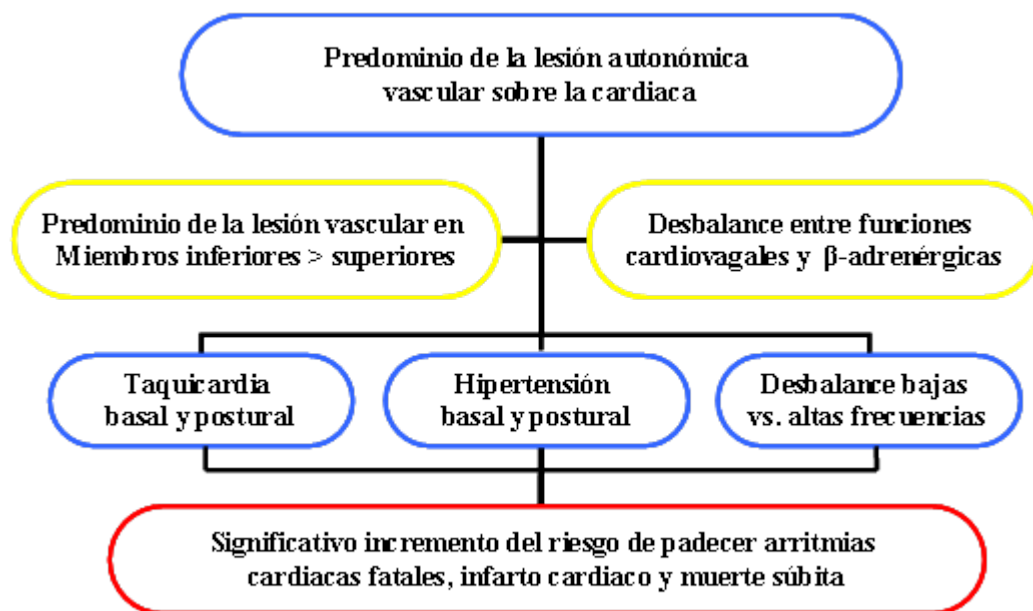


Figura 4.1: Relación entre las alteraciones primarias del sistema nervioso autónomo en pacientes con neuropatías periféricas y sus posibles consecuencias clínicas

Dada la severidad de estas lesiones y el peligro que representan para la vida, todos los pacientes diabéticos y con otras neuropatías crónicas, aún sin manifestaciones de neuropatía somática, deben ser evaluados periódicamente con los exámenes adecuados en busca de lesiones subclínicas del SNA. El adecuado manejo de estas alteraciones, desde su etapa subclínica, contribuirá a evitar complicaciones futuras y reducir la mortalidad de los pacientes afectados por este grupo de enfermedades neurológicas. La figura 4.2 ,muestra una propuesta de estrategia para la aplicación de estas investigaciones en la atención primaria de salud y a nivel secundario, así como un resumen de algunas de las acciones terapéuticas disponibles para retrasar o evitar la aparición de estas complicaciones

Nivel primario

1. Examen neurológico periódico (incluir SNA)
2. Pruebas clínicas para examinar el SNA.:
 - TA en diferentes posiciones
 - FC maniobras de activación
 - Reactividad vascular
 - Patrón de sudoración
3. Cuestionario básico sobre SNA
4. Exploración funcional básica EKG, VFC.

Nivel secundario

Exploración funcional avanzada.

1. EKG, VFC (temporal, espectral, no lineal).
2. Pruebas sudomotoras (QSART).
3. Evaluación de SNA simpático vascular.
4. Pruebas hemodinámicas.
5. NFC suelo pélvico y pruebas urodinámicas.

Tratamientos disponibles

- Corrección de alteraciones de la TA.
- Corrección de alteraciones de la FC.
- Control de posibles arritmias cardíacas
- Regulación de peso corporal y actividad física
- Control metabólico en pacientes con DM
- Empleo de esteroides (base autoinmune)
- Tratamiento de la disfunción sexual

Figura 4.2: Propuesta de acciones diagnósticas a desarrollar en la atención primaria y a nivel hospitalario para la identificación temprana de las alteraciones del SNA en pacientes con neuropatías periféricas y las posibles acciones terapéuticas a aplicar

CONCLUSIONES

- En las etapas tempranas de las polineuropatías incluidas en esta investigación, la regulación autónoma vascular simpática periférica se afecta, en la mayoría de los sujetos, con mayor frecuencia e intensidad que la regulación autónoma cardíaca.
- Las lesiones autónomas simpática vascular y parasimpática cardíaca, pueden coexistir en diversas combinaciones: En los enfermos con DM, NEC y CMT predomina la disfunción vascular sobre la cardiovascular. Los pacientes con CIDP, sufren lesiones más ligeras y más homogéneas de ambas subdivisiones.
- El patrón disautonómico de los pacientes con ELA (disfunción cardiovascular ligera asociada a hiperactividad simpática vascular) es diferente al de las polineuropatías estudiadas, con tendencia a una hiperfunción simpática global.
- La cuantificación del curso temporal de los reflejos autónomos cardiovasculares (latencias) es más útil para la identificación de las disfunciones autónomas vasculares subclínicas que el uso de sus respectivos cocientes de amplitudes. Ambos tipos de indicadores deben emplearse de manera complementaria en la evaluación del SNA.
- En las etapas tempranas de todas las polineuropatías estudiadas, los pacientes sufren una significativa hiperestimulación simpática cardíaca relativa, la cual puede incrementar su riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares mortales.
- El desequilibrio entre las funciones autónomas cardíacas parasimpática y simpática es proporcional a la severidad de la disfunción simpática vascular periférica.
- Las alteraciones de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca al pasar a la ortostasia en los pacientes con polineuropatías, remedan a las descritas en el síndrome de taquicardia postural, lo cual sugiere la existencia de una fisiopatología neuropática periférica común a ambos tipos de enfermedades.

RECOMENDACIONES

- Realizar estudios evolutivos en pacientes con las variantes de neuropatías estudiadas para precisar el cronopatograma de las lesiones del SNA y determinar qué ocurre en las etapas clínicas más avanzadas de la neuropatía somática.
- Evaluar la presencia de alteraciones cardiovasculares e hipertensión arterial en pacientes con estos tipos de neuropatías (excepto la diabética) y comparar su mortalidad con la de los sujetos sanos.
- Realizar una monitorización Holter de larga duración de las funciones cardiovasculares en pacientes con neuropatías dependientes de longitud, en busca de alteraciones subclínicas del control autónomo cardíaco.
- Evaluar la función simpática vascular periférica de pacientes con neuropatías como las estudiadas a través de la microneurografía, único método directo para explorar esas funciones pero que sólo se emplea con fines experimentales.
- Desarrollar un estudio longitudinal en pacientes con ELA, hasta los estadios finales de la enfermedad para precisar la evolución del patrón disautonómico detectado en esta muestra.
- Extender el estudio a otros tipos de lesiones del sistema nervioso periférico y central y complementar el estudio de las fibras simpáticas periféricas con la evaluación de las fibras sudomotoras, a través del empleo del reflejo axonal retrógrado (QSART) y la respuesta simpática cutánea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Latov N. Peripheral neuropathies. En: Rowland LP, editor. Merritt's Neurology. 11na edición ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 735-737.
2. Anthony DC, Frosh MF, De Girolami U. Peripheral nerve and skeletal muscle. En: Kumar VA, A; Fausto, N., editor. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7ma Edición ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p. 1325-1327.
3. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996;93(5):1043-1108.
4. Weimer L. Autonomic disorders. En: Rowland LP, editor. Merritt's Neurology. 11na edición ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 971-975.
5. Low PA, Vernino S, Suárez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. Muscle Nerve 2003;27(6):646-661.
6. Appenzeller O, Oribe E. Autonomic anatomy, histology and neurotransmission. En: The autonomic nervous system. 5ta edición ed. New York: Elsevier; 1997. p. 1-64.
7. McLeod JG. Invited review: autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. Muscle Nerve 1992;15(1):3-13.
8. Goldstein DS, Robertson D, Esler M, Straus SE, Eisenhofer G. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. Ann Intern Med 2002;137(9):753-763.
9. Low PA. Autonomic neuropathies. Curr Opin Neurol 1994;7(5):402-406.
10. Low PA. Autonomic neuropathies. Curr Opin Neurol 2002;15(5):605-609.
11. Bruna J, Navarro X. [Autonomic neuropathy in diabetes mellitus]. Rev Neurol 2005;40(2):102-110.
12. Eschwege E, Guillauneuf MT. [Epidemiology of heart disease in diabetes]. Diabetes Metab 2001;27(5 Pt 2):S7-11.
13. Rota E, Quadri R, Fanti E, Poglio F, Paolasso I, Ciaramitaro P, et al. Clinical and electrophysiological correlations in type 2 diabetes mellitus at diagnosis. Diabetes Res Clin Pract 2006.
14. Boru UT, Alp R, Sargin H, Kocer A, Sargin M, Luleci A, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. Endocr J 2004;51(6):563-567.
15. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003;26(5):1553-1579.
16. Mimi O, Teng CL, Chia YC. The prevalence of diabetic peripheral neuropathy in an outpatient setting. Med J Malaysia 2003;58(4):533-538.
17. Latini A, Martin LS, Limiti G, Magarelli M, Polidori L, Tramutoli R, et al. [Autonomic neuropathy in a diabetic population. Validity of cardiovascular tests and correlations with the complications]. Recenti Prog Med 2000;91(11):562-566.
18. Chen HS, Hwu CM, Kuo BI, Chiang SC, Kwok CF, Lee SH, et al. Abnormal cardiovascular reflex tests are predictors of mortality in Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med 2001;18(4):268-273.
19. Karamitsos DT, Didangelos TP, Athyros VG, Kontopoulos AG. The natural history of recently diagnosed autonomic neuropathy over a period of 2 years. Diabetes Res Clin Pract 1998;42(1):55-63.

20. Ziegler D. Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2001;1(3):216-227.
21. Singh N. Diabetes, heart rate, and mortality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7(2):117-129.
22. Loladze NV, Golitsyn SP, Samoilenko LE, Bekbosynova MS, Novikova DS, Nikitina DS, et al. [Cardiac sympathetic innervation in patients with ventricular arrhythmias: an assessment by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy]. *Kardiologija* 2006;46(5):27-34.
23. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempner P, Fuller JH. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48(1):164-171.
24. Gulli G, Fattor B, Marchesi M. Cross-spectral analysis of cardiovascular variables in supine diabetic patients. *Clin Auton Res* 2005;15(2):92-98.
25. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM, et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001;24(10):1793-1798.
26. El-Menyar AA. Dysrhythmia and electrocardiographic changes in diabetes mellitus: pathophysiology and impact on the incidence of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7(8):580-585.
27. Abramkin DV, Iavelov IS, Gratsianskii NA. Comparison of various methods of assessment of heart rate variability including simple cardiovascular reflex tests as predictors of sudden cardiac death after myocardial infarction. *Cardiologia* 2004;44(9):34-41.
28. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004;134(35-36):514-522.
29. Vinik A, Ullal J, Parson HK, Casellini CM. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(5):269-281.
30. Spollett GR. Diabetic neuropathies: diagnosis and treatment. *Nurs Clin North Am* 2006;41(4):697-717, ix.
31. Sun TB, Yang CC, Kuo TB. Effect of hyperbaric oxygen on cardiac neural regulation in diabetic individuals with foot complications. *Diabet Med* 2006;23(4):360-366.
32. El Honsali I, Benjelloun H, Coghlan CL, Benomar M. [Autonomic profile and cardiovascular symptoms]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004;53(3):137-143.
33. Winkler AS, Landau S, Watkins P, Chaudhuri KR. Observations on haematological and cardiovascular effects of erythropoietin treatment in multiple system atrophy with sympathetic failure. *Clin Auton Res* 2002;12(3):203-206.
34. Gibbons CH, Vernino SA, Kaufmann H, Freeman R. L-DOPS therapy for refractory orthostatic hypotension in autoimmune autonomic neuropathy. *Neurology* 2005;65(7):1104-1106.
35. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD002966.
36. Low PA. Testing the autonomic nervous system. *Semin Neurol* 2003;23(4):407-421.
37. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004;27(12):2942-2947.
38. Watkins PJ. The enigma of autonomic failure in diabetes. *J R Coll Physicians Lond* 1998;32(4):360-365.

39. Valensi P. [Blood pressure and heart rate regulation in diabetics]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93 Spec No 4:51-58.
40. Jauregui-Renaud K, Hermosillo AG, Marquez MF, Ramos-Aguilar F, Hernandez-Goribar M, Cardenas M. Repeatability of heart rate variability during simple cardiovascular reflex tests on healthy subjects. *Arch Med Res* 2001;32(1):21-26.
41. Omboni S, Smit AA, Wieling W. Twenty four hour continuous non-invasive finger blood pressure monitoring: a novel approach to the evaluation of treatment in patients with autonomic failure. *Br Heart J* 1995;73(3):290-292.
42. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28(4):956-962.
43. Hilz MJ. Quantitative autonomic functional testing in clinical trials. En: Brown WF, Bolton CF y Aminoff MJ, editores. *Neuromuscular function and disease. Basic, clinical and electrodiagnostic aspects*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1899–1929.
44. Tentolouris N, Pagoni S, Tzonou A, Katsilambros N. Peripheral neuropathy does not invariably coexist with autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2001;12(1):20-27.
45. Tank J, Neuke A, Molle A, Jordan J, Weck M. Spontaneous baroreflex sensitivity and heart rate variability are not superior to classic autonomic testing in older patients with type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2001;322(1):24-30.
46. Ducher M, Bertram D, Sagnol I, Cerutti C, Thivolet C, Fauvel JP. Limits of clinical tests to screen autonomic function in diabetes type 1. *Diabetes Metab* 2001;27(5 Pt 1):545-550.
47. Vinik A. Diabetic Neuropathy: A Small-Fiber Disease. En: 61st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Day 1 - June 22, 2001; 2001; Philadelphia, Pennsylvania.; 2001.
48. Markuszewski L, Bissinger A. [Application of heart rate variability in prognosis of patients with diabetes mellitus]. *Pol Merkuriusz Lek* 2005;19(112):548-552.
49. Hilz MJ, Dutsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 2006;33(1):6-20.
50. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;46(3):873-880.
51. Estévez M. Introducción a los métodos lineales en el dominio de la Frecuencia. Monografía sobre métodos de análisis del SNA, p. 5.1-5.10. No publicado. Comunicación personal al Dr. J. Gutiérrez, Julio, 2006, La Habana.
52. Chessa M, Butera G, Lanza GA, Bossone E, Delogu A, De Rosa G, et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz* 2002;27(8):785-790.
53. Hamilton RM, McKechnie PS, Macfarlane PW. Can cardiac vagal tone be estimated from the 10-second ECG? *Int J Cardiol* 2004;95(1):109-115.
54. Pinna GD, La Rovere MT, Maestri R, Mortara A, Bigger JT, Schwartz PJ. Comparison between invasive and non-invasive measurements of baroreflex sensitivity; implications for studies on risk stratification after a myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21(18):1522-1529.
55. Langewouters GJ, Settels JJ, Roelandt R, Wesseling KH. Why use Finapres or Portapres rather than intra-arterial or intermittent non-invasive techniques of blood pressure measurement? *J Med Eng Technol* 1998;22(1):37-43.
56. Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S67-76.

57. Hartwig MS, Cardoso SS, Hathaway DK, Gaber AO. Reliability and validity of cardiovascular and vasomotor autonomic function tests. *Diabetes Care* 1994;17(12):1433-1440.
58. Steinback CD, O'Leary DD, Wang SS, Kevin Shoemaker J. Peripheral pulse pressure responses to postural stress do not reflect those at the carotid artery. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004;24(1):40-45.
59. Schutte AE, Huisman HW, Van Rooyen JM, Oosthuizen W, Jerling JC. Sensitivity of the Finometer device in detecting acute and medium-term changes in cardiovascular function. *Blood Press Monit* 2003;8(5):195-201.
60. Sandroni P, Benarroch EE, Low PA. Pharmacological dissection of components of the Valsalva maneuver in adrenergic failure. *J Appl Physiol* 1991;71(4):1563-1567.
61. Denq JC, O'Brien PC, Low PA. Normative data on phases of the Valsalva maneuver. *J Clin Neurophysiol* 1998;15(6):535-540.
62. Javorka M, Javorkova J, Tonhajzerova I, Javorka K. Parasympathetic versus sympathetic control of the cardiovascular system in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005;25(5):270-274.
63. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Blood pressure response to standing in the diagnosis of autonomic neuropathy: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Arch Physiol Biochem* 2001;109(3):215-222.
64. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 1997;20(12):1561-1568.
65. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet* 1981;1(8213):183-186.
66. Low PA, Opfer-Gehrking TL. The autonomic laboratory. *Am Electroneurodiagnostic Technol* 1999;39(2):65-76.
67. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8(5):491-498.
68. Appenzeller O, Oribe E. Testing autonomic reflexes. En: *The autonomic nervous system*. 5ta edición ed. New York: Elsevier; 1997. p. 671-710.
69. Benarroch EE, Opfer-Gehrking TL, Low PA. Use of the photoplethysmographic technique to analyze the Valsalva maneuver in normal man. *Muscle Nerve* 1991;14(12):1165-1172.
70. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve* 2006;34(1):57-61.
71. Pittenger GL, Ray M, Burcus NI, McNulty P, Basta B, Vinik AI. Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2004;27(8):1974-1979.
72. Vinik AI, Erbas T, Stansberry KB, Pittenger GL. Small fiber neuropathy and neurovascular disturbances in diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 Suppl 2:S451-473.
73. Thomas PK, Eliasson SG. Diabetic Neuropathies. En: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH y Bunge R, editores. Chapter 76: Peripheral neuropathy. 2da Edición ed. Philadelphia: Saunders; 1984. p. 1773-1810.
74. Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain* 1975;98(3):341-356.
75. Singleton JR. Evaluation and treatment of painful peripheral polyneuropathy. *Semin Neurol* 2005;25(2):185-195.

76. Hammil R, Shapiro R. Peripheral autonomic nervous system. En: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G y Low PA, editores. *Primer on the Autonomic Nervous System*. 2da Edición ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2004. p. 20-28.
77. Stamboulis E, Katsaros N, Koutsis G, Iakovidou H, Giannakopoulou A, Simintzi I. Clinical and subclinical autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2006;33(1):78-84.
78. Singer W, Spies JM, McArthur J, Low J, Griffin JW, Nickander KK, et al. Prospective evaluation of somatic and autonomic small fibers in selected autonomic neuropathies. *Neurology* 2004;62(4):612-618.
79. Tack CJ, van Gurp PJ, Holmes C, Goldstein DS. Local sympathetic denervation in painful diabetic neuropathy. *Diabetes* 2002;51(12):3545-3553.
80. Cacciatori V, Delleria A, Bellavere F, Bongiovanni LG, Teatini F, Gemma ML, et al. Comparative assessment of peripheral sympathetic function by postural vasoconstriction arteriolar reflex and sympathetic skin response in NIDDM patients. *Am J Med* 1997;102(4):365-370.
81. Cleophas TJ, van Marum R. Age-related decline in autonomic control of blood pressure: implications for the pharmacological management of hypertension in the elderly. *Drugs Aging* 2003;20(5):313-319.
82. Janssen BJ, Smits JF. Autonomic control of blood pressure in mice: basic physiology and effects of genetic modification. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282(6):R1545-1564.
83. Baudrie V, Laude D, Elghozi JL. Optimal frequency ranges for extracting information on cardiovascular autonomic control from the blood pressure and pulse interval spectrograms in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292(2):R904-R912.
84. Maestri R, Pinna GD, Robbi E, Capomolla S, La Rovere MT. Noninvasive measurement of blood pressure variability: accuracy of the Finometer monitor and comparison with the Finapres device. *Physiol Meas* 2005;26(6):1125-1136.
85. Zion AS, Bartels MN, Wecht JM, Sloan RP, Downey JA, De Meersman RE. Evaluation of blood pressure and baroreflex sensitivity by radial artery tonometry versus finger arteriolar photoplethysmography. *Am J Hypertens* 2003;16(5 Pt 1):371-374.
86. Birch AA, Morris SL. Do the Finapres and Colin radial artery tonometer measure the same blood pressure changes following deflation of thigh cuffs? *Physiol Meas* 2003;24(3):653-660.
87. Sierra C, Coca A. [Finapres and Portapres devices]. *Nefrologia* 2002;22 Suppl 3:12-15.
88. Miyai N, Arita M, Morioka I, Takeda S, Miyashita K. Ambulatory blood pressure, sympathetic activity, and left ventricular structure and function in middle-aged normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Med Sci Monit* 2005;11(10):CR478-484.
89. Nelesen RA, Dimsdale JE. Use of radial arterial tonometric continuous blood pressure measurement in cardiovascular reactivity studies. *Blood Press Monit* 2002;7(5):259-263.
90. Low PA, Zimmerman BR, Dyck PJ. Comparison of distal sympathetic with vagal function in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1986;9(7):592-596.
91. Vogel ER, Sandroni P, Low PA. Blood pressure recovery from Valsalva maneuver in patients with autonomic failure. *Neurology* 2005;65(10):1533-1537.
92. Shibao C, Arzubiaga C, Roberts LJ, 2da, Raj S, Black B, Harris P, et al. Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders. *Hypertension* 2005;45(3):385-390.

93. Singer W, OpferGgehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ, Low PA. Influence of posture on the Valsalva manoeuvre. *Clin Sci (Lond)* 2001;100(4):433-440.
94. Ferrer MT, Kennedy WR, Sahinen F. Baroreflexes in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 1991;41(9):1462-1466.
95. Stewart JM, Medow MS, Montgomery LD, Glover JL, Millonas MM. Splanchnic hyperemia and hypervolemia during Valsalva maneuver in postural tachycardia syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289(5):H1951-1959.
96. Low PA, McLeod JG. Autonomic neuropathies. En: Low P, editor. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*. 2da edición ed. Boston: Little, Brown; 1997. p. 463–486.
97. Low PA, McLeod JG. Laboratory evaluation of autonomic failure. En: Low P, editor. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*. 2da edición ed. Boston: Little, Brown; 1997. p. 169-195.
98. Coote JH. Landmarks in understanding the central nervous control of the cardiovascular system. *Exp Physiol* 2007;92(1):3-18.
99. Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA. *Primer on the Autonomic Nervous System*. 2da Edición ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2004.
100. Low PA, Polinsky R, Kaufmann H, Freeman R, editores. *Autonomic function and dysfunction*. Part A. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.
101. Estévez M. *Visión clásica del sistema nervioso autonómico*. Programa tutorial para el estudio del SNA. La Habana: Universidad de La Habana; 2007.
102. Guyton A, Hall J. Capítulo 60. El sistema Nervioso autonómico: la médula suprarrenal. En: *Tratado de Fisiología Médica*. 9na Edición ed. Méjico, DF: McGraw-Hill Interamericana editores S.A. de C.V.; 1997. p. 835-847.
103. Janig W, Habler HJ. Specificity in the organization of the autonomic nervous system: a basis for precise neural regulation of homeostatic and protective body functions. *Prog Brain Res* 2000;122:351-367.
104. Burnstock G. The autonomic neuroeffector junction. En: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G y Low PA, editores. *Primer on the Autonomic Nervous System*. 2da Edición ed: Elsevier Academic Press; 2004.
105. Marthol H, Zikeli U, Brown CM, Tutaj M, Hilz MJ. Cardiovascular and cerebrovascular responses to lower body negative pressure in type 2 diabetic patients. *J Neurol Sci* 2007;252(2):99-105.
106. Gutiérrez JV, García H, Sánchez J, Ortega L. [The topographic diagnosis of the sympathetic nervous system lesions in Cuban epidemic neuropathy. The value of the sympathetic skin response]. *Rev Cubana Med Trop* 1998;50 Suppl:245-248.
107. Bennett MR. Milestones in autonomic research. En: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G y Low PA, editores. *Primer on the Autonomic Nervous System*. 2da Edición ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2004. p. 12-13.
108. Paton JF, Nalivaiko E, Boscan P, Pickering AE. Reflexly evoked coactivation of cardiac vagal and sympathetic motor outflows: observations and functional implications. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33(12):1245-1250.
109. Franchini K, Cowley A. Neurogenic control of blood Vessels. En: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G y Low PA, editores. *Primer on the Autonomic Nervous System*. Amsterdam: Elsevier Press; 2004. p. 139-143.

110. Franchini K, Cowley A. Autonomic control of cardiac function. En: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G y Low PA, editores. *Primer on the Autonomic Nervous System*. Amsterdam: Elsevier Press; 2004. p. 134-138.
111. Eckberg DL. High-pressure and low-pressure baroreflexes. En: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G y Low PA, editores. *Primer on the Autonomic Nervous System*. 2da Edición ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2004. p. 147-151.
112. Accurso V, Somers V. The cardioinhibitory vasodepressor reflex. En: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G y Low PA, editores. *Primer on the Autonomic Nervous System*. 2da Edición ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2004. p. 154-154.
113. Wieling W, Shepherd JT. Initial and delayed circulatory responses to orthostatic stress in normal humans and in subjects with orthostatic intolerance. *Int Angiol* 1992;11(1):69-82.
114. Flaa A, Mundal HH, Eide I, Kjeldsen S, Rostrup M. Sympathetic activity and cardiovascular risk factors in young men in the low, normal, and high blood pressure ranges. *Hypertension* 2006;47(3):396-402.
115. Izzo JL, Jr., Taylor AA. The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Curr Hypertens Rep* 1999;1(3):254-263.
116. Low PA. Autonomic nervous system function. *J Clin Neurophysiol* 1993;10(1):14-27.
117. Stobescu E, Graur M. [The cardiovascular reflex tests in autonomic cardiac neuropathy diagnosis]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2002;106(4):746-752.
118. May O, Arildsen H. Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus: how many tests to use? *J Diabetes Complications* 2000;14(1):7-12.
119. Estevez M. Análisis espectral mediante el uso de la FFT. Monografía sobre métodos de análisis del Sistema Nervioso autonómico. p. 6.1 a 6.30. No publicado. Comunicación personal al Dr- J. Gutiérrez, Enero 2007.
120. Niskanen J, Tarvainen MP, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* : 2004;76:73-81.
121. Kautzner J, Camm AJ. Clinical relevance of heart rate variability. *Clin Cardiol* 1997;20(2):162-168.
122. Li Z, Hu X, Tang N. Significance of neuroelectrophysiological tests in the early diagnosis of sub-clinical neuropathy with diabetes mellitus. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2006;26(4):429-431.
123. Oey PL, Vos PE, Wieneke GH, Wokke JH, Blankestijn PJ, Karemaker JM. Subtle involvement of the sympathetic nervous system in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002;25(3):402-408.
124. Gutiérrez J, Mustelier R, Lestayo Z, Zaldivar T, Voustianov A, Kaufmann H. Impaired cardiovagal and increased vasomotor responses in early-stage ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2005;6(Supplement 1):41.
125. Molina L, Mustelier R, Molina J, Hernández Y, Gutiérrez J. Evaluación del funcionamiento del sistema nervioso autonómico en pacientes con polineuropatía de Charcot Marie Tooth tipo 1. *Revista Cubana de Medicina* 2005;44(No. 1-2):2005.
126. Gutiérrez J, Santiesteban R, García H, Voustianiouk A, Freeman R, Kaufmann H. High blood pressure and decreased heart rate variability in the Cuban epidemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(1):71-72.
127. Gutiérrez J, Molina L, Mustelier R, Voustianiouk A, Kaufmann H, H. G. Autonomic reflexes in hereditary sensorymotor neuropathy type I. *Muscle Nerve* 2002;28(S12):S56.

128. Dyck P. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. En: Gries FA, Cameron NE, Low PA y D Z, editores. *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 170–175.
129. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S54-57.
130. Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. American Diabetes Association. *Muscle Nerve* 1988;11(7):661-667.
131. Santiesteban R. *Epidemias y endemias de Neuropatías en Cuba*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1997.
132. Nicolas G, Maisonobe T, Le Forestier N, Leger JM, Bouche P. Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2002;25(1):26-30.
133. Sander HW, Latov N. Research criteria for defining patients with CIDP. *Neurology* 2003;60(8 Suppl 3):S8-15.
134. Thomas PK. Overview of Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A. En: Shy ME, Kamholtz J y Lovelace RE, editores. *Charcot-Marie-Tooth Disorders*. New York: The New York Academy of Sciences; 1999. p. 1-5.
135. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293-299.
136. Santillan-Doherty P, Cabral-Castaneda A, Soto-Ramirez L. [Informed consent in clinical practice and medical research]. *Rev Invest Clin* 2003;55(3):322-338.
137. Gutiérrez J, García H, Sánchez J. Evaluación de la respuesta simpática Cutánea en la Neuropatía epidémica Cubana. *Revista CNIC* 1997;28(3):168.
138. Gutiérrez J, García H, Sánchez J. Autonomic disorders in the Cuban epidemic polineuropathy. *EMG and Clinical Neurophysiology* 1997;103(1):30S.
139. Kimura J. Principles and variations of nerve conduction studies. En: Kimura J, editor. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Principles and practice*. 3rd edición ed. New York: Oxford. University Press; 2001. p. 91-119.
140. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *Jama* 2003;289(17):2224-2229.
141. Sheldon R, Connolly S. Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): rationale, design, results, and implications for practice and future clinical trials. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7(4):411-415.
142. Montebugnoli L, Montanari G. Vasovagal syncope in heart transplant patients during dental surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87(6):666-669.
143. Yasuda G, Hasegawa K, Kuji T, Ogawa N, Shimura G, Umemura S, et al. Effects of doxazosin on ambulatory blood pressure and sympathetic nervous activity in hypertensive Type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *Diabet Med* 2005;22(10):1394-1400.
144. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Stansberry KB, Scanelli JA, Pittenger GL. Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(8):1468-1475.
145. Caselli A, Spallone V, Marfia GA, Battista C, Pachatz C, Veves A, et al. Validation of the nerve axon reflex for the assessment of small nerve fibre dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(8):927-932.

146. Gilmore JE, Allen JA, Hayes JR. A comparison of peripheral vasoconstrictor responses and cardiovascular autonomic function tests in diabetic patients. *Diabetologia* 1990;33(6):350-356.
147. Schmidt RE. Neuropathology and pathogenesis of diabetic autonomic neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 2002;50:257-292.
148. Satchell PM. Abnormalities of sympathetic vasomotor tone in distal axonal neuropathy. *J Neurol Sci* 1989;90(3):251-261.
149. McLachlan EM, Brock JA. Adaptations of peripheral vasoconstrictor pathways after spinal cord injury. *Prog Brain Res* 2006;152:289-297.
150. Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology* 1993;43(1):132-137.
151. Shimada H, Kihara M, Kosaka S, Ikeda H, Kawabata K, Tsutada T, et al. Comparison of SSR and QSART in early diabetic neuropathy--the value of length-dependent pattern in QSART. *Auton Neurosci* 2001;92(1-2):72-75.
152. Shindo K, Shimokawa C, Watanabe H, Iida H, Ohashi K, Nitta K, et al. Chronological changes of sympathetic outflow to muscles in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;227(1):79-84.
153. Linden D, Diehl RR, Berlit P. Reduced baroreflex sensitivity and cardiorespiratory transfer in amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;109(5):387-390.
154. Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Benarroch EE, Shen WK, Low PA. Certain cardiovascular indices predict syncope in the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 1996;6(4):225-231.
155. Dall'Ago P, Silva VO, De Angelis KL, Irigoyen MC, Fazan R, Jr., Salgado HC. Reflex control of arterial pressure and heart rate in short-term streptozotocin diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(7):843-849.
156. Novak V, Novak P, Opfer-Gehrking TL, Low PA. Postural tachycardia syndrome: time frequency mapping. *J Auton Nerv Syst* 1996;61(3):313-320.
157. Novak V, Novak P, Opfer-Gehrking TL, O'Brien PC, Low PA. Clinical and laboratory indices that enhance the diagnosis of postural tachycardia syndrome. *Mayo Clin Proc* 1998;73(12):1141-1150.
158. Kishi Y, Sasaki H, Kondo T, Ogawa K, Yamasaki H, Nishi M, et al. Postural tachycardia syndrome in a 28-year-old Japanese woman. *Intern Med* 2001;40(10):1032-1036.
159. Jacob G, Costa F, Shannon JR, Robertson RM, Wathen M, Stein M, et al. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med* 2000;343(14):1008-1014.
160. Streeten DH. Pathogenesis of hyperadrenergic orthostatic hypotension. Evidence of disordered venous innervation exclusively in the lower limbs. *J Clin Invest* 1990;86(5):1582-1588.
161. Schmid H, Forman LA, Cao X, Sherman PS, Stevens MJ. Heterogeneous cardiac sympathetic denervation and decreased myocardial nerve growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats: implications for cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes. *Diabetes* 1999;48(3):603-608.
162. Ewing DJ, Borseley DQ, Bellavere F, Clarke BF. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of R-R interval variation. *Diabetologia* 1981;21(1):18-24.
163. Stella P, Ellis D, Maser RE, Orchard TJ. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. *J Diabetes Complications* 2000;14(1):1-6.
164. Galicka-Latala D, Kawalec E, Sieradzki J. [Uprighting test, deep respiration test and Valsalva test in patients with diabetes type 1]. *Przegl Lek* 2000;57(1):19-24.

165. Opfer-Gehrking TL, Low PA. Impaired respiratory sinus arrhythmia with paradoxically normal Valsalva ratio indicates combined cardiovagal and peripheral adrenergic failure. *Clin Auton Res* 1993;3(3):169-173.
166. Gerritsen J, TenVoorde BJ, Dekker JM, Kingma R, Kostense PJ, Bouter LM, et al. Measures of cardiovascular autonomic nervous function: agreement, reproducibility, and reference values in middle age and elderly subjects. *Diabetologia* 2003;46(3):330-338.
167. Tonhajzerova I, Javorka K, Javorka M, Petraskova M. Cardiovascular autonomic nervous system tests: reference values in young people (15-19 years) and influence of age and gender. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002;22(6):398-403.
168. Murray A, Ewing DJ, Campbell IW, Neilson JM, Clarke BF. RR interval variations in young male diabetics. *Br Heart J* 1975;37(8):882-885.
169. Gutiérrez J, Santiesteban R, García H, Candelario F, Voustianov A, Freeman R, et al. Parasympathetic dysfunction in the Cuban epidemic Polyneuropathy. *Clinical Autonomic Research* 2000;10:257.
170. García H, Gutierrez J, García G. Función autonómica cardiovascular en pacientes con neuropatía epidémica cubana. *Revista CNIC* 1997;28(3):176.
171. Lyu RK, Tang LM, Wu YR, Chen ST. Cardiovascular autonomic function and sympathetic skin response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2002;26(5):669-672.
172. Ingall TJ, McLeod JG. Autonomic function in hereditary motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease). *Muscle Nerve* 1991;14(11):1080-1083.
173. Solders G, Andersson T, Persson A. Central conduction and autonomic nervous function in HMSN I. *Muscle Nerve* 1991;14(11):1074-1079.
174. Williams LL, Vieth RF, Wright FS. Abnormal responses to cold stress in Charcot-Marie-Tooth I syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75(7):787-791.
175. Hanson P, Deltombe T. Preliminary study of large and small peripheral nerve fibers in Charcot-Marie-Tooth disease, type I. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77(1):45-48.
176. Pisano F, Miscio G, Mazzuero G, Lanfranchi P, Colombo R, Pinelli P. Decreased heart rate variability in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1995;18(11):1225-1231.
177. Sloan RP, Demeersman RE, Shapiro PA, Bagiella E, Kuhl JP, Zion AS, et al. Cardiac autonomic control is inversely related to blood pressure variability responses to psychological challenge. *Am J Physiol* 1997;272(5 Pt 2):H2227-2232.
178. Kelbaek H, Frandsen H, Hilsted J, Christensen NJ, Nielsen SL. Effects of alpha-adrenoceptor and of combined sympathetic and parasympathetic blockade on cardiac performance and vascular resistance. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33(5):473-476.
179. Hoitsma E, Faber CG, van Kroonenburgh MJ, Gorgels AP, Halders SG, Heidendal GA, et al. Association of small fiber neuropathy with cardiac sympathetic dysfunction in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22(1):43-50.
180. Howorka K, Pumprla J, Schabmann A. Optimal parameters of short-term heart rate spectrogram for routine evaluation of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1998;69(2-3):164-172.
181. Zhong Y, Jan KM, Ju KH, Chon KH. Quantifying cardiac sympathetic and parasympathetic nervous activities using principal dynamic modes analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291(3):H1475-1483.

182. Roithinger FX, Allinger S, Knoflach P, Punzengruber C, Pachinger O. Short-term frequency and time domain analysis of heart rate variability in type I diabetic subjects. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108(5):133-136.
183. Hashimoto M, Harada T, Ishikawa T, Obata M, Shibutani Y. Investigation on diabetic autonomic neuropathy assessed by power spectral analysis of heart rate variability in WBN/Kob rats. *J Electrocardiol* 2001;34(3):243-250.
184. Sanyal SN, Arita M, Ono K. Inhomogeneous derangement of cardiac autonomic nerve control in diabetic rats. *Circ J* 2002;66(3):283-288.
185. Miziara AN, Molina RJ, Ferreira BD, Barbosa CJ, Dias da Silva VJ, Prata A, et al. Cardiac autonomic modulation in hypertensive patients with Chagas' disease. *Acta Trop* 2006;97(2):188-195.
186. Kobayashi T, Nishikido N, Kageyama T, Kashiwazaki H. Sympathetic predominance in young male white-collar workers with mild to moderate hypertension. *Ind Health* 2001;39(2):199-205.
187. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Solda P, Calciati A, Ferrari MR, et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992;86(5):1443-1452.
188. Burak W, Grzeszczak W, Bujak-Rosenbeiger E. [Diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in young patients with diabetes mellitus type 1]. *Pol Arch Med Wewn* 2000;103(5-6):235-239.
189. Braune HJ. Early detection of diabetic neuropathy: a neurophysiological study on 100 patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1997;37(7):399-407.
190. Simpson JD, Doux JD, Lee PY, Yun AJ. Peripheral arterial disease: a manifestation of evolutionary dislocation and feed-forward dysfunction. *Med Hypotheses* 2006;67(4):947-950.
191. Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally PG, Potter JF, Thurston H. Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin-dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42(3):141-148.
192. Zhang Y, Critchley LA, Tam YH, Tomlinson B. Short-term postural reflexes in diabetic patients with autonomic dysfunction. *Diabetologia* 2004;47(2):304-311.
193. Takebayashi K, Aso Y, Sugita R, Takemura Y, Inukai T. Relationship between sympathetic skin response and power spectral analysis of heart rate variation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004;18(4):224-228.
194. Balabolkin MI, Chernysheva TE. [Functional state of the sympathetic-adrenal system at the stages of developing late complications of diabetes mellitus]. *Ter Arkh* 2003;75(10):11-16.
195. Beitzke M, Pfister P, Fortin J, Skrabal F. Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency. *Auton Neurosci* 2002;97(1):45-54.
196. Shimizu T, Kato S, Hayashi M, Hayashi H, Tanabe H. Amyotrophic lateral sclerosis with hypertensive attacks: blood pressure changes in response to drug administration. *Clin Auton Res* 1996;6(4):241-244.
197. Masuo K, Mikami H, Itoh M, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic activity and body mass index contribute to blood pressure levels. *Hypertens Res* 2000;23(4):303-310.
198. Brahimi M, Dabire H, Platon P, Hadj-Brahim F, Attali JR, Valensi P. [Arterial rigidity and cardiovascular vagosympathetic activity in normotensive and hypertensive obese patients and type 2 diabetics]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001;94(8):944-946.
199. Sica DA. The importance of the sympathetic nervous system and systolic hypertension in patients with hypertension: benefits in treating patients with increased cardiovascular risk. *Blood Press Monit* 2000;5 Suppl 2:S19-25.

200. Krum H, Lambert E, Windebank E, Campbell DJ, Esler M. Effect of angiotensin II receptor blockade on autonomic nervous system function in patients with essential hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(4):H1706-1712.
201. Jarmuzewska EA, Ghidoni A, Mangoni AA. Relative preservation of the renin-angiotensin-aldosterone system response to active orthostatism in type 2 diabetic patients with autonomic neuropathy and postural hypotension. *Scand J Clin Lab Invest* 2003;63(3):225-232.
202. Kennedy BP, Rao F, Botiglieri T, Sharma S, Lillie EO, Ziegler MG, et al. Contributions of the sympathetic nervous system, glutathione, body mass and gender to blood pressure increase with normal aging: influence of heredity. *J Hum Hypertens* 2005;19(12):951-969.
203. Midtvedt K, Neumayer HH. Management strategies for posttransplant hypertension. *Transplantation* 2000;70(11 Suppl):SS64-69.
204. Vidhun JR, Sarwal MM. Corticosteroid avoidance in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2005;20(3):418-426.
205. Fanapour PC, Yug B, Kochar MS. Hyperhomocysteinemia: an additional cardiovascular risk factor. *Wmj* 1999;98(8):51-54.
206. Arnaud J, Fleites-Mestre P, Chassagne M, Verdura T, García García I, Hernandez-Fernandez T, et al. Vitamin B intake and status in healthy Havana men, 2 years after the Cuban neuropathy epidemic. *Br J Nutr* 2001;85(6):741-748.
207. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G. Homocysteine and essential hypertension. *J Clin Pharmacol* 2003;43(12):1299-1306.
208. Ohisa N, Hashimoto J, Yoshida K, Imai Y, Kaku M. [The relationships between autonomic function and heart rate in essential hypertension]. *Rinsho Byori* 2005;53(3):195-200.
209. AnaStrand AH, Gudmundsdottir H, Os I, Smith G, Westheim AS, Bjornerheim R, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens* 2006;24(5):905-913.
210. Ruzicka M, Coletta E, Floras J, Leenen FH. Effects of low-dose nifedipine GITS on sympathetic activity in young and older patients with hypertension. *J Hypertens* 2004;22(5):1039-1044.
211. Reynolds AY, Zhang K, Patel KP. Renal sympathetic nerve discharge mediated by the paraventricular nucleus is altered in STZ induced diabetic rats. *Nebr Med J* 1996;81(12):419-423.
212. deDabire H, Brahimi M, Hadj-Brahim F, Le Clesiau H, Attali JR, Valensi P. [Role of vagosympathetic balance in obesity-induced hypertension]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004;97(7-8):749-752.
213. Kaushik RM, Mahajan SK, Rajesh V, Kaushik R. Stress profile in essential hypertension. *Hypertens Res* 2004;27(9):619-624.
214. Fu Q, Zhang R, Witkowski S, Arbab-Zadeh A, Prasad A, Okazaki K, et al. Persistent sympathetic activation during chronic antihypertensive therapy: a potential mechanism for long term morbidity? *Hypertension* 2005;45(4):513-521.
215. Tomassoni D, Traini E, Vitaioli L, Amenta F. Morphological and conduction changes in the sciatic nerve of spontaneously hypertensive rats. *Neurosci Lett* 2004;362(2):131-135.
216. Kimura T, Nishiwaki K, Yokota S, Komatsu T, Shimada Y. Severe hypertension after stellate ganglion block. *Br J Anaesth* 2005;94(6):840-842.
217. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Lee SH, Wang ML, Lu RA, et al. Decrease heart rate variability but preserve postural blood pressure change in type 2 diabetes with microalbuminuria. *J Chin Med Assoc* 2006;69(6):254-258.

218. Granberg V, Ejskjaer N, Peakman M, Sundkvist G. Autoantibodies to autonomic nerves associated with cardiac and peripheral autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2005;28(8):1959-1964.
219. Henriksen O, Skagen K, Haxholdt O, Dyrberg V. Contribution of local blood flow regulation mechanisms to the maintenance of arterial pressure in upright position during epidural blockade. *Acta Physiol Scand* 1983;118(3):271-280.
220. Stephens DP, Aoki K, Kosiba WA, Johnson JM. Nonnoradrenergic mechanism of reflex cutaneous vasoconstriction in men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(4):H1496-1504.
221. Stephens DP, Bennett LA, Aoki K, Kosiba WA, Charkoudian N, Johnson JM. Sympathetic nonnoradrenergic cutaneous vasoconstriction in women is associated with reproductive hormone status. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(1):H264-272.
222. Boukhris S, Magy L, Li Y, Debras C, Vallat JM. [Autonomic nervous system involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy]. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161(12 Pt 1):1228-1231.
223. Sandroni P, Vernino S, Klein CM, Lennon VA, Benrud-Larson L, Sletten D, et al. Idiopathic autonomic neuropathy: comparison of cases seropositive and seronegative for ganglionic acetylcholine receptor antibody. *Arch Neurol* 2004;61(1):44-48.
224. Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000;343(12):847-855.
225. Yamamoto K, Watarai M, Hashimoto T, Ikeda S. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with autonomic involvement. *Muscle Nerve* 2005;31(1):108-112.
226. Roman GC. An epidemic in Cuba of optic neuropathy, sensorineural deafness, peripheral sensory neuropathy and dorsolateral myeloneuropathy. *J Neurol Sci* 1994;127(1):11-28.
227. Lal KJ, Dakshinamurti K, Thliveris J. The effect of vitamin B6 on the systolic blood pressure of rats in various animal models of hypertension. *J Hypertens* 1996;14(3):355-363.

PUBLICACIONES PREVIAS DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS

1. García, H., **Gutiérrez, J.** y García, G. Función autonómica cardiovascular en pacientes con neuropatía epidémica cubana. Revista CNIC 1997;28(3):176.
2. **Gutiérrez, J.**, García, H. y Sánchez, J. Evaluación de la respuesta simpática Cutánea en la Neuropatía epidémica Cubana. Revista CNIC 1997;28(3):168.
3. **Gutiérrez, J.**, García, H. y Sánchez, J. Autonomic disorders in the Cuban epidemic polyneuropathy. EMG and Clinical Neurophysiology 1997;103(1):30S.
4. **Gutiérrez, J.**, García, H., Sánchez, J. y Ortega, L. [The topographic diagnosis of the sympathetic nervous system lesions in Cuban epidemic neuropathy. The value of the sympathetic skin response]. Rev Cubana Med Trop 1998;50 Suppl:245-248.
5. **Gutiérrez, J.**, Santiesteban, R., García, H., Candelario, F., Voustianov, A., Freeman, R., et al. Parasympathetic dysfunction in the Cuban epidemic Polyneuropathy. Clinical Autonomic Research 2000;10:257.
6. **Gutiérrez, J.**, Molina, L., Mustelier, R., Voustianiouk y A., Kaufmann, H. Autonomic reflexes in hereditary sensorymotor neuropathy. Muscle Nerve 2002;28(S12):S56.
7. **Gutiérrez, J.**, Santiesteban, R., García, H., Voustianiouk, A., Freeman, R. y Kaufmann, H. High blood pressure and decreased heart rate variability in the Cuban epidemic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73(1):71-72.
8. **Gutiérrez, J.**, Mustelier, R., Lestayoy, Z., Zaldivar, T., Voustianov, A. y Kaufmann, H. Impaired cardiovagal and increased vasomotor responses in early-stage ALS. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2005;6(S1):41.
9. Machado, C., García, O., **Gutiérrez, J.**, L., P. y García, M.C. Heart rate variability in comatose and brain-dead patients. Clin Neurophysiol 2005;116(12):2859-2860.
10. Molina, L., Mustelier, R., Molina, J., Hernández, Y. y **Gutiérrez, J.** Evaluación del funcionamiento del sistema nervioso autonómico en pacientes con polineuropatía de Charcot Marie Tooth tipo 1. Revista Cubana de Medicina 2005;44(No. 1-2):2005.
11. Santiago, R., Santiesteban, R., González-Quevedo, A., **Gutiérrez, J.**, Pascual, A., Francisco, M., et al. Investigaciones y tareas del Instituto de Neurología sobre la Neuropatía epidémica desde el primer taller en 1999, hasta la fecha del segundo taller, en 1998. Revista cubana de Medicina tropical 1998;3(50):273-274.
12. Santiesteban-Freixas, R., **Gutiérrez, J.**, Luis, S., González-Quevedo, A., Francisco, M., et al. La epidemia de Neuropatía en Cuba, Ocho años de seguimiento. Rev Neurol 2000;31(6):549-566.

Presentaciones en eventos científicos, relacionadas con el tema de la tesis.

1. **“Taller Internacional sobre Neuropatía epidémica cubana”**. Axonal neuropathy reflected by nerve conduction studies in patients affected by the epidemic neuropathy in Cuba (coautor) Cartel. CIMEQ, Habana-1994.
2. **“Neurociencias 95, taller pro-cooperación”**. La respuesta simpática de la piel en el estudio de las neuropatías de fibras finas (Autor) Cartel, CIMEQ, Noviembre 1995.
3. **“XIV International Congress of Clinical Neurophysiology”**. Autonomic disorders in the Cuban epidemic polineuropathy (autor) Cartel, Florencia. Agosto 1997
4. **“I taller sobre neuropatía epidémica cubana”** The topographic diagnosis of the sympathetic nervous system lesions in the Cuban epidemic neuropathy. The value of the sympathetic skin response. Autor. Presentación oral. IPK, Octubre 1998.
5. **“Diabetes 99”**. “ Caracterización electrofisiológica de las neuropatías diabéticas”, Presentación oral, mesa redonda, Habana, Noviembre 1999.
6. **“XVI International congress of Clinical Neurophysiology”**. Autonomic disorders in Charcot Marie Tooth patients. Autor, Cartel. Buenos Aires, Argentina, 2001.
7. **“I Congreso internacional sobre enfermedades Visuales y Neuromusculares”**. Lesiones del SNA en la NEC. Presentación oral. Pinar del Río, Agosto 2001.
8. **“Congreso Internacional de Endocrinología. Neuropatía Diabética”**. Evaluación neurofisiológica de la neuropatía diabética. Mesa redonda. La Habana, Septiembre 2002.
9. **“II Congreso internacional sobre enfermedades Visuales y Neuromusculares”**. Lesiones del SNA en las neuropatías dependientes de longitud. Presentación oral. La Habana, Septiembre 2003.
10. **“50th Annual Scientific Meeting of the American academy of electrodiagnosis”**. Trastornos de la regulación autonómica simpática en pacientes con neuropatías hereditarias. Autor, cartel. San Francisco, USA, Septiembre 2003.
11. **“I congreso internacional de la sociedad Cubana de Neurofisiología Clínica”**, Exploración funcional del SNA. Autor. Presentación oral. La Habana, Marzo 2004.
12. **“Amsterdam Academic Medical Center. Grand rounds on ANS assessment”** Tonometric BP changes during Valsalva maneuver in peripheral neuropathy vs. ALS patients. Presentación oral. Centro médico de la Univ. de Amsterdam (AMC). Holanda. Diciembre 2005.
13. **“16th International Symposium on ALS/MND”** Impaired cardiovagal and increased vasomotor responses in early-stage ALS. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Presentación oral. Dublín, República de Irlanda. Diciembre 2005.
14. **“III Evento sobre enfermedades visuales y Neuromusculares”** VFC vs. TA continua en la evaluación del SNA en las polineuropatías. Cartel, La Habana. Febrero 2006.
15. **“International congress on rehabilitation”**. Evaluación funcional del SNA. Presentación oral. La Habana, Marzo 2007.
16. **“54 congreso anual de la asociación Americana de electrodiagnóstico y enfermedades neuromusculares” (AANEM)** Arizona, USA Octubre 17-20, 2007. Premio de la presidencia.
17. **“60 congreso anual de la Academia Americana de Neurología”**. Chicago, USA 2008

ANEXO 1

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Paciente:

Fecha:

Investigación: Exploración de reflejos autonómicos cardiovasculares en lesiones en lesiones del sistema nervioso periférico.

Certifico que se me ha brindado la siguiente información sobre las pruebas que me serán realizadas como parte de esta investigación:

- Se me ha descrito detalladamente en que consistirán las pruebas.
- Las pruebas tardarán un tiempo entre 45 y 60 minutos.
- No influirán negativamente sobre el curso de mi enfermedad.
- No se emplearán procedimientos dolorosos (ni electricidad ni agujas)
- No interferirán con mi tratamiento médico.
- Son estudios diagnósticos, no forman parte de mi tratamiento.
- No son imprescindibles para el manejo de mi enfermedad.
- No se me entregará una hoja con resultados.
- Se mantendrá privacidad con los resultados de las investigaciones.
- No se divulgarán mis datos personales.
- Solo se realizarán las investigaciones que se me han descrito

Se me ha informado además que si fuera mi voluntad, puedo abandonar el estudio, en cualquier momento, sin que esto afecte la calidad de la atención médica necesaria para mi enfermedad.

Considero que la información que se me ha suministrado es apropiada para ayudarme a decidir sobre mi participación en el estudio. A través de este documento expreso mi voluntad de participar en esta investigación y autorizo la utilización de los datos que de ella se deriven con fines científicos.

Conforme

Paciente
(nombre y firma)

Médico responsable
(nombre y firma)

Tabla 2.1: Detalles sobre la realización de las maniobras empleadas para activar cambios de la frecuencia cardiaca y la tensión arterial

Reposo: Se registraron 5 minutos en reposo, sin realizar movimientos voluntarios, manteniendo un ritmo respiratorio normal y evitando estímulos que pudieran generar estrés mental (ruidos bruscos, conversaciones en la habitación).

Respiraciones profundas: Los pacientes fueron instruidos para respirar con una frecuencia de seis ciclos respiratorios completos por minuto (0.16 Hz), por tanto cada ciclo tuvo 10 segundos de duración (5 de inspiración y 5 de espiración). Los sujetos fueron entrenados para movilizar la mayor cantidad posible de aire en cada ciclo. Se registraron 30 segundos previos y 30 segundos posteriores a la maniobra.

Maniobra de Valsalva: Para la estandarización de la fuerza espiratoria se empleó un barómetro aneroide acoplado a una cánula, el cual se mantuvo durante la maniobra en una posición visible para los sujetos. Al otro extremo de la cánula se acopló una jeringuilla plástica desechable, a la cual se le practicó un orificio en su porción lateral distal de 2 milímetros de diámetro (replicable para todos los sujetos) con el objetivo de facilitar la fuga de aire y garantizar una espiración con glotis abierta. Se pidió soplar en esta cánula de forma vigorosa manteniendo una presión de 40 mm/Hg, con autocontrol visual (monitoreado por el examinador), durante 15 segundos. Se registro ECG y TA tonométrica por 30 segundos antes y 1 minuto después de la realización de la maniobra. La maniobra se repitió hasta lograr al menos dos respuestas replicables. Los sujetos con "respuestas cuadradas" de la TA fueron excluidos.

Ortostasia activa: Los sujetos fueron instruidos para ponerse de pie, con la mayor agilidad posible pero sin realizar movimientos bruscos, para evitar inducir artefactos por movimiento o despegar los electrodos. La ortostasia se mantuvo por 5 minutos. Durante este período se mantuvo el registro electrofisiológico, iniciado 30 segundos previos al comienzo de la Ortostasia y se tomó la TA por el método oscilométrico al primero, tercero y quinto minutos. Todos los sujetos fueron capaces de ponerse de pie activamente. En los casos con abundantes artefactos, se descartó esta maniobra, pero no se conservaron las restantes.

Tabla 2.2: Mediciones realizadas directamente sobre las curvas de duración de los intervalos RR y la TA sistólica en función del tiempo.

DB1	máximo de la 1ª inspiración	}	Amplitud RR durante respiraciones profundas
DB2	mínimo de la primera inspiración		
DB3	máximo de la 2da inspiración		
DB4	mínimo de la 2da inspiración		
DB5	máximo de la 3ra inspiración		
DB6	mínimo de la 3ra inspiración		
VSA-RR1	RR antes de comenzar el VS	}	Amplitud RR durante la maniobra de Valsalva
VSA-RR2	RR mínimo durante el VS		
VSA-RR3	RR máximo durante el VS		
VSA-TA1	TA previa a la maniobra de VS	}	Amplitud de la TAS durante la maniobra de Valsalva
VSA-TA2	TA máxima al inicio de la fase 1		
VSA-TA3	TA mínima durante la fase 2		
VSA-TA4	TA máxima final de la fase 2		
VSA-TA5	TA mínima durante la fase 3		
VSA-TA6	TA máxima durante la fase 4		
VSA-TA7	TA al final de la fase 4		
VSA-T1	Tiempo: Inicio de la maniobra de VS	}	Cambios temporales de la TAS y RR durante la maniobra de Valsalva
VSA-T2	Tiempo: TA mínima fase II de VS		
VSA-T3	Tiempo: TA máxima fase II de VS		
VSA-T4	Tiempo: TA mínima fase III de VS		
VSA-T5	Tiempo: Máx taq en curva RR		
VSA-T6	Tiempo: TA fase IV igual a TA basal		
VSA-T7	Tiempo: Máxima TA durante VSIV		
VSA-T8	Tiempo: Máx brad en curva de RR		
VSA-T9	Tiempo: Fin de VSIV		
ORT-RR1	RR antes antes de Ortostasia	}	Amplitud RR durante la Ortostasia activa
ORT-RR2	RR mínimo durante Ortostasia		
ORT-RR3	RR máximo durante Ortostasia		
ORT-RR4	RR después de la bradicardia		
ORT-TA1	TA en posición supina	}	Amplitud de la TAS durante la Ortostasia
ORT-TA2	TA mínima durante la taquicardia		
ORT-TA3	TA maxima durante la bradicardia		
ORT-TA4	TA después de la bradicardia		
ORT-T1	Tiempo: Comienzo de la maniobra	}	Cambios temporales de TAS y RR durante la Ortostasia
ORT-T2	Tiempo: Mínimo RR durante taquic.		
ORT-T3	Tiempo: Máximo RR durante bradic.		
ORT-T4	Tiempo: Fin de la taquicardia		

Tabla 2.3: Fórmulas empleadas para calcular los cocientes de amplitudes, las latencias absolutas y los intervalos de tiempo de las variaciones de la frecuencia cardiaca y la TA continua. La columna tres explica los puntos que se midieron en las curvas originales para calcular estas variables.

DB	$((DB1/DB2)+(DB3/DB4)+(DB5/DB6))/3$	Índice inspiración/espiración (E/I)
VSA-RR	$VSA-RR3/VSA-RR2$	Índice de Valsalva (parasimpático) (VSR)
VSA-RR%1	$VSA-RR2*100/VSA-RR1$	% de incremento de FC durante fase II
VSA-RR%2	$VSA-RR3*100/VSA-RR1$	% de decremento de FC durante fase IV
VSA-TA	$VSA-TA6/VSA-TA3$	Índice de Valsalva para TA
VSA-TA%1	$VSA-TA2*100/VSA-TA1$	% de incremento de TA durante fase I
VSA-TA%2	$VSA-TA3*100/VSA-TA1$	% de caída de TA durante fase II
VSA-TA%3	$VSA-TA4*100/VSA-TA1$	% de recuperación de TA al final de fase II
VSA-TA%4	$VSA-TA6*100/VSA-TA1$	% de incremento de TA durante fase IV
VSA-TL	$(VSA-T5)-(VSA-T4)$	Lat. taquicardia: De TA min. VS-III a RR máx. VSIII
VSA-BL	$(VSA-T8)-(VSA-T7)$	Lat. bradicardia: De TA máx. VSIV a RR máx. en VSIV
VSA-BpL	$(VSA-T6)-(VSA-T4)$	Lat. recup de TA: min. TA VSIII a TA VSIV=TA basal
VSA-OvL	$(VSA-T7)-(VSA-T4)$	Lat. máx. TA fase IV: De VSIIIB a A max en VSIV
VSA-OvD	$(VSA-T9)-(VSA-T6)$	Duración de fase IV: De inicio a fin de VSIV
VSA-IIA	$(VSA-T2)-(VSA-T1)$	Duración de VSIIA: De inicio VSII a TA min. en VSII
VSA-IIB	$(VSA-T3)-(VSA-T2)$	Duración de VSIIIB: De TA min. en VSIIA a fin VSIIIB
% VSIIA	$(VSA-IIA*100)/15$	% de duración de la fase IIA
ORT-RR	$ORT-RR3/ORT-RR2$	Índice de Ortostasia (parasimpático)
ORT-RR%1	$100-(ORT-RR2*100/ORT-RR1)$	% de incremento de FC durante taquicardia
ORT-RR%2	$ORT-RR3*100/ORT-RR1$	% de recuperación de FC durante bradicardia
ORT-RR%3	$ORT-RR4*100/ORT-RR1$	% de incremento de FC referido a posición supina
ORT-LT	$(ORT-T2)-(ORT-T1)$	Latencia de taquicardia durante la ortostasia
ORT-LB	$(ORT-T3)-(ORT-T1)$	Latencia de bradicardia durante la ortostasia

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.
- 11.
- 12.
- 13.

14.

Tabla 2.4: Análisis de normalidad. Variables relacionadas con los índices parasimpáticos clásicos y los cambios de la TA durante la maniobra de Valsalva.

Variables	Media	Mediana	D.E.	Skewness	Kurtosis	Kolmogorov-Smirnov	Shapiro-Wilk
Índice RP	1.34	1.32	0.2	0.52	-0.66	d=.13, p>.20	W=.94, p=.10
Índice VS	1.34	1.32	0.2	0.52	-0.66	d=.09, p>.20	W=.93, p=.11
Índice Ort.	1.34	1.32	0.2	0.52	-0.66	d=.16, p>.20	W=.93, p=.08
% RR VS-II	-24.8	-26.7	7.89	0.08	-1.06	d=.11, p>.20	W=.95, p=.32
% RR VS-IV	22.9	21.1	19.00	1.56	3.17	d=.21, p<.15	W=.85, p=.00
% RR Ort-15	-24.0	-22.2	9.48	-0.97	1.14	d=.13, p>.20	W=.94, p=.09
% RR Ort-30	-0.4	1.0	10.61	-0.09	0.58	d=.14, p>.20	W=.97, p=.54
TA-VS-I	11.11	9.30	5.5	1.12	1.00	d=.21, p>.15	W=.89, p=.09
TA-VS-IIA	-9.58	-7.77	9.1	-0.63	0.81	d=.12, p>.20	W=.94, p=.18
TA-VS-IIB	6.79	6.14	11.1	0.14	-0.49	d=.10, p>.20	W=.96, p=.53
TA-VS-IV	18.19	16.16	6.3	-0.01	-0.71	d=.14, p>.20	W=.97, p=.62
Lat. Taquic.	3.04	3.00	1.1	1.67	4.59	d=.21, p<.15	W=.77, p=.00
Lat. Bradic.	3.67	3.00	1.6	1.32	3.10	d=.19, p<.20	W=.88, p=.00
Rec. VS-IV	3.19	3.00	1.6	3.21	14.13	d=.28, p<.05	W=.63, p=.00
Lat. Pico IV	5.78	6.00	2.4	0.91	2.02	d=.16, p>.20	W=.93, p=.02
Dur. VS-IV	11.96	11.00	5.3	0.96	0.80	d=.23, p<.10	W=.90, p=.01
Dur. VS-IIA	7.30	7.00	1.9	1.47	2.94	d=.20, p<.15	W=.84, p=.00
% Dur VS-IIA	48.64	46.67	12.7	1.47	2.94	d=.20, p<.15	W=.84, p=.00

Tabla 2.5: Análisis de normalidad. Variables relacionadas con el análisis de la VFC en los dominios temporal y espectral.

Variables	Media	Mediana	D.E.	Skewness	Kurtosis	Kolmogorov-Smirnov	Shapiro-Wilk
Coef. Variab.	5.29	4.60	2.49	1.22	1.54	d=.13, p>.20	W=.89, p=.00
RR mínimo	680.23	693.50	97.65	-0.12	-0.23	d=.06, p>.20	W=.99, p=.99
RR máximo	946.81	909.00	165.01	1.23	1.32	d=.19, p<.05	W=.89, p=.00
RR medio	808.94	799.00	120.07	0.57	0.58	d=.09, p>.20	W=.96, p=.13
RMSSD	31.80	22.00	27.19	2.18	4.58	d=.24, p<.01	W=.72, p=.00
NN50 Count	34.31	9.00	53.07	2.01	3.10	d=.25, p<.01	W=.66, p=.00
pNN50	10.57	2.80	17.83	2.18	3.70	d=.28, p<.01	W=.61, p=.00
pNN5%	13.63	6.60	17.61	1.83	2.58	d=.21, p<.01	W=.73, p=.00
SD1	19.23	15.15	15.00	2.12	5.79	d=.14, p<.01	W=.80, p=.00
SD2	49.74	45.45	25.41	1.32	2.88	d=.09, p<.05	W=.91, p=.00
SD1/SD2	0.37	0.34	0.16	0.88	0.61	d=.10, p<.01	W=.94, p=.00
LF	2.14	2.10	0.50	0.24	-0.30	d=.09, p>.20	W=.98, p=.72
HF	1.89	1.86	0.57	0.12	0.20	d=.12, p>.20	W=.98, p=.43
LF/HF	1.22	1.11	0.46	3.21	15.56	d=.16, p<.10	W=.73, p=.00
LF n.u.	61.19	63.15	21.30	-0.34	-0.85	d=.12, p>.20	W=.97, p=.06
HF n.u.	38.81	36.85	21.30	0.34	-0.85	d=.12, p>.20	W=.97, p=.06
Poder total	4.91	4.91	0.13	0.18	0.08	d=.07, p>.20	W=.98, p=.62

Tabla 2.6: Análisis de normalidad. Variables relacionadas con los cambios de la FC y la TA al pasar de la posición supina a la ortostasia activa.

	Media	Mediana	D.E	Skewness	Kurtosis	Kolmogorov-Smirnov	Shapiro-Wilk
FC-Supina	70.4	70.0	10.5	0.16	-0.44	d=.09, p> 0.20	W=.96, p= 0.19
FC-Ort1	78.2	78.5	10.2	-0.11	0.15	d=.12, p> 0.20	W=.96, p=0.16
FC- Ort 3	79.2	79.0	10.4	-0.09	0.32	d=.11, p> 0.20	W=.97, p= 0.42
FC- Ort 5	79.3	80.5	10.4	-0.16	0.11	d=.11, p> 0.20	W=.97, p= 0.47
TAS Supina	120	117	19.9	0.42	0.45	d=.16, p<0.20	W=.96, p= 0.22
TAS- Ort 1	120	117	18.6	0.23	-0.62	d=.11, p>0.20	W=.97, p= 0.36
TAS- Ort 3	124	121	16.2	0.33	-0.64	d=.11, p> 0.20	W=.96, p= 0.27
TAS- Ort 5	124	121	17.0	0.52	-0.43	d=.12, p> 0.20	W=.95, p= 0.12
TAD-Supina	69.2	69.0	11.1	0.80	1.01	d=.13, p> 0.20	W=.95, p= 0.11
TAD- Ort 1	75.3	75.5	13.3	0.56	0.69	d=.10, p> 0.20	W=.96, p= 0.30
TAD- Ort 3	74.5	74.5	11.2	0.47	0.09	d=.08, p> 0.20	W=.97, p= 0.41
TAD- Ort 5	73.5	71.5	11.5	0.59	-0.10	d=.11, p> 0.20	W=.95, p= 0.06

15.

Tabla 2.7: Declaración y características de las variables dependientes empleadas.
16.

Variables	Tipo de variable	Distribución	Unidades	Subdivisión explorada
Índices parasimpáticos clásicos (Ewing)				
Índice RP	Intervalo	Normal	----	↑ PS
Índice VS	Intervalo	Normal	----	↑ PS
Índice Ort.	Intervalo	Normal	----	↑ PS
% RR VS-II	Proporcional	Normal	Porcentaje	↑ PS
% RR VS-IV	Proporcional	No normal	Porcentaje	↑ PS; ↓ S
% RR Ort-15	Proporcional	Normal	Porcentaje	↑ PS
% RR Ort-30	Proporcional	Normal	Porcentaje	↑ PS; ↓ S
Variaciones de la TA durante la maniobra de Valsalva				
% TA-VS-I	Proporcional	Normal	Porcentaje	----
% TA-VS-IIA	Proporcional	Normal	Porcentaje	↑ S
% TA-VS-IIB	Proporcional	Normal	Porcentaje	↑ S; ↓ PS
% TA-VS-IV	Proporcional	Normal	Porcentaje	↑ S; ↓ PS
Latencias de recuperación de TA y FC durante la maniobra de Valsalva				
Lat. Taquic.	Proporcional	No normal	Segundos	↑ PS
Lat. Bradic.	Proporcional	No normal	Segundos	↑ PS; ↓ S
Rec. VS-IV	Proporcional	No normal	Segundos	↑ S; ↓ PS
Lat. Pico IV	Proporcional	No normal	Segundos	↑ PS; ↓ S
Dur. VS-IV	Proporcional	No normal	Segundos	↑ PS; ↓ S
Dur. VS-IIA	Proporcional	No normal	Segundos	↑ S
% Dur VS-IIA	Proporcional	No normal	Porcentaje	↑ S
Análisis de la VFC en el dominio del tiempo				
Coef. Variab.	Proporcional	No normal	Porcentaje	↑ PS
RR mínimo	Intervalo	Normal	Milisegundos	↑ PS
RR máximo	Intervalo	No normal	Milisegundos	↑ PS
RR medio	Intervalo	Normal	Milisegundos	↑ PS
RMSSD	Intervalo	No normal	Milisegundos	↑ PS
NN50 Count	Intervalo	No normal	----	↑ PS
pNN50	Intervalo	No normal	Porcentaje	↑ PS
pNN5%	Intervalo	No normal	Porcentaje	↑ PS
SD1	Intervalo	No normal	Milisegundos	↑ PS
SD2	Intervalo	No normal	Milisegundos	↑ PS; ↓ S
SD1/SD2	Intervalo	No normal	----	↑ PS; ↓ S
Análisis de la VFC en el dominio de la frecuencia				
LF	Proporcional	Normal	Milisegundos ²	↑ PS
HF	Proporcional	Normal	Milisegundos ²	↑ PS; ↓ S
LF/HF	Intervalo	No normal	----	↑ PS; ↓ S
LF n.u.	Intervalo	Normal	Unidad. normal	↑ PS; ↓ S
HF n.u.	Intervalo	Normal	Unidad. normal	↑ PS
Poder total	Intervalo	Normal	Milisegundos ²	↑ PS; ↓ S
Cambios de la FC y la TA al pasar a la ortostasia				
FC-Supina	Proporcional	Normal	Latidos/segundo	↑ PS
TAS Supina	Proporcional	Normal	Mm/ Hg	↑ S; ↓ PS
TAD-Supina	Proporcional	Normal	Mm/ Hg	↑ S; ↓ PS

17.
18.

PS: División parasimpática del SNA; S: División simpática del SNA.

19.
20.

21. ANEXO 2: Resultados de los análisis estadísticos

Tabla 3.2: Valores absolutos (medias y desviaciones estándares) de la TAS continua en diferentes etapas (antes, durante y después) de la realización de una maniobra de Valsalva estandarizada. La última fila muestra los resultados de la prueba de comparación de medias (ANOVA) para cada variable. Las $p < 0,05$ indican que alguno de los grupos difiere de los restantes. Los valores de TA se expresan en mm/Hg.

GRUPO	TA previa al VSA	Máxima fase I	Mínima fase II	Máxima fase II.	Mínima fase III	Máxima fase IV	Posterior al VSA
Control	125.6 (20.8)	139.3 (22.2)	112.9 (18.1)	128.5 (20.5)	107.0 (24.1)	147.3 (24.6)	128.4 (20.9)
ELA	132.4 (17.6)	152.3 (22.8)	117.9 (23.3)	142.8 (23.7)	123.0 (21.5)	163.6 (21.0)	137.6 (17.9)
CIDP	133.5 (23.8)	149.0 (23.4)	116.8 (18.0)	133.9 (23.2)	108.9 (21.3)	162.7 (33.8)	136.8 (22.4)
DM	120.8 (26.3)	137.1 (28.5)	103.1 (27.0)	111.2 (29.0)	92.9 (31.3)	143.6 (30.0)	129.6 (23.9)
CMT	127.5 (23.1)	143.2 (25.9)	115.9 (22.9)	126.9 (22.8)	105.5 (23.6)	148.2 (25.4)	131.1 (22.7)
NEC	135.8 (14.6)	150.5 (15.0)	121.0 (18.0)	134.6 (21.2)	114.9 (22.4)	157.0 (21.2)	137.5 (17.5)
p	0.11	0.14	0.04	0.00	0.00	0.05	0.44

Tabla 3.3: Resultados de las pruebas de comparaciones múltiples (Scheffé) de las medias absolutas de TA sistólica de los grupos de pacientes con el grupo control. Los asteriscos indican diferencias significativas ($p < 0.05$) con el grupo control.

GRUPO	Mínima fase II	Máxima fase II.	Mínima fase III	Máxima fase IV
Control	0.48	0.06	0.05	0.06
ELA	0.54	0.43	0.79	0.04 *
CIDP	0.09	0.00 *	0.03 *	0.03 *
DM	0.62	0.80	0.82	0.90
CMT	0.16	0.34	0.24	0.17

Tabla 3.4: Porcentajes de variación de las medias de la TA sistólica durante las fases maniobra de Valsalva con respecto al valor promedio de la TA en el minuto precedente al comienzo de la maniobra. Las últimas dos filas muestran los resultados de las pruebas de comparación de medias (ANOVA) y de varianzas (Brown-Forsythe) entre grupos para cada variable. Las $p < 0,05$ indican que alguno de los grupos difiere de los restantes.

GRUPO	% de incremento de TA en fase I	% de decremento de TA en fase IIA	% de reperación de TA en fase IIB	% de incremento de TA en fase IV
Control	11.11 (5.5)	-9.58 (9.0)	6.78 (11.1)	18.19 (6.3)
ELA	14.60 (7.6)	-11.88 (8.7)	10.83 (9.3)	24.85 (8.5)
CIDP	12.08 (6.0)	-14.05 (10.3)	1.15 (14.1)	21.91 (13.0)
DM	14.07 (7.6)	-19.91 (13.7)	-10.86 (12.9)	16.12 (12.1)
CMT	12.54 (6.4)	-18.13 (5.7)	-7.21 (9.5)	16.57 (7.7)
NEC	11.01 (6.2)	-18.20 (9.8)	-5.36 (12.5)	15.61 (9.8)
F; p	1.09; 0.36	3.80; 0.00	9.91; 0.00	2.22; 0.07
F; p	0.80; 0.55	0.26; 0.93	0.47; 0.79	2.72; 0.22

Tabla 3.5: Resultados de las pruebas de comparaciones múltiples (Scheffé) de los porcentajes de variación de la TA sistólica de los grupos de pacientes con el grupo control, durante la maniobra de Valsalva. (*) Diferencias significativas ($p < 0.05$) con el grupo control.

GRUPO	% de incremento de TA en fase I	% de decremento de TA en fase IIA	% de reoperación de TA en fase IIB	% de incremento de TA en fase IV
Control	0.14	0.53	0.36	0.07
ELA	0.60	0.13	0.10	0.20
CIDP	0.09	0.00 *	0.00 *	0.44
DM	0.43	0.05 *	0.00 *	0.56
CMT	0.95	0.02 *	0.00 *	0.34

Tabla 3.6: Medias y desviaciones estándares de las variables: latencias de taquicardia y de bradicardia, duración de las fases IIA, IIB y porcentaje de duración de la fase IIA en comparación con la duración total de la fase II de la maniobra de Valsalva. Las latencias se expresan en segundos. En la última fila se muestran los resultados de la prueba de comparación de medianas (Kruskal-Wallis), para cada variable. Las $p < 0,05$ indican que alguno de los grupos difiere de los restantes.

Grupo	Latencias de taquicardia	Latencias de bradicardia	Duración de la fase IIA	Duración de la fase IIB	% de duración de la fase IIA
Control	2.9 (1.2)	3.5 (1.7)	7.3 (1.9)	7.7 (1.9)	48.6 (12.6)
ELA	2.7 (0.8)	4.7 (3.2)	6.1 (1.6)	8.9 (1.6)	40.7 (11.0)
CIDP	3.3 (0.8)	5.6 (2.5)	8.3 (2.0)	6.6 (2.0)	55.6 (13.8)
DM	4.0 (1.8)	7.7 (4.4)	11.6 (2.0)	3.4 (2.1)	77.2 (13.8)
CMT	3.0 (1.2)	5.2 (3.1)	10.3 (2.2)	4.6 (2.2)	68.9 (14.6)
NEC	3.3 (0.8)	6.2 (3.2)	9.8 (2.2)	5.2 (2.2)	65.2 (15.0)
H; p	18.95; 0.00	34.32; 0.00	17.43; 0.00	56.96; 0.00	56.96; 0.00

Tabla 3.7: Medias y desviaciones estándares de las variables: latencias de recuperación de la tensión arterial sistólica (TAS), latencia al pico máximo de la fase IV y duración total de la fase IV. Las latencias se expresan en segundos. En la última fila se muestran los resultados de la prueba de comparación de medianas (Kruskal-Wallis), para cada variable. Las $p < 0,05$ indican que alguno de los grupos difiere de los restantes.

Grupo	Latencias de recuperación de TAS	Latencias al pico máximo de VS-IV	Duración total de la fase IV
Control	3.2 (1.6)	5.8 (2.4)	12 (5.3)
ELA	2.2 (0.9)	4.9 (1.3)	14 (4.1)
CIDP	3.1 (1.3)	6.2 (2.0)	15 (5.6)
DM	5.0 (3.1)	12.0 (7.8)	23 (10.6)
CMT	3.1 (1.1)	6.2 (1.8)	17 (6.0)
NEC	3.3 (1.2)	7.0 (2.4)	19 (6.5)
H; p	17.43; 0.00	31.81; 0.00	33.49; 0.00

Tabla 3.8: Resultados de las pruebas de comparaciones múltiples entre rangos de la media para las variables: latencia de taquicardia (LT), latencia de bradicardia (LB), duración de la fases IIA (II-AD), porcentaje de duración de la fase IIA (% IIA), latencia de recuperación de la TAS en fase IV (LR-IV), latencia al pico máximo de la fase IV (LP-IV) y duración total de la fase IV (D-IV). Las $p < 0,05$ señalan diferencias significativas con el grupo control.

Grupo	LT	LT	D-IIA	% D-IIA	LR-IV	LP-IV	D-IV
ELA	0.62	0.32	0.12	0.12	0.15	0.56	0.48
CIDP	0.26	0.02 *	0.08	0.09	0.87	0.72	0.13
DM	0.00 *	0.00 *	0.00 *	0.00 *	0.00 *	0.00 *	0.00 *
CMT	0.83	0.05 *	0.00 *	0.00 *	0.90	0.73	0.03 *
NEC	0.24	0.00 *	0.00 *	0.00 *	0.78	0.25	0.00 *

Tabla 3.9: Correlaciones entre los principales indicadores de función simpática, en cada grupo de estudio. Los valores se presentan como: Coeficiente de Pearson; p. Los asteriscos señalan las correlaciones significativas entre variables.

	Control				ELA				CIDP			
	TAS IIA	TAS IIB	Lat. Brad	Dur IIA	TAS IIA	TAS IIB	Lat. Brad	Dur IIA	TAS IIA	TAS IIB	Lat. Brad	Dur IIA
TAS IIA		0.05*	0.50	0.00*		0.76	0.52	0.50		0.00*	0.39	0.01*
TAS IIB			0.61	0.05*			0.72	0.75			0.38	0.00*
Lat Brad				0.23				0.81				0.24

	DM				CMT				NEC			
	TAS IIA	TAS IIB	Lat. Brad	Dur IIA	TAS IIA	TAS IIB	Lat. Brad	Dur IIA	TAS IIA	TAS IIB	Lat. Brad	Dur IIA
TAS IIA		0.00*	0.84	0.89		0.02*	0.01*	0.91		0.00*	0.18	0.09*
TAS IIB			0.68	0.04*			0.17	0.05*			0.23	0.00*
Lat Brad				0.41				0.34				0.42

Tabla 3.10: Medias y desviaciones estándares de los índices parasimpáticos clásicos: Respiraciones profundas, Valsalva y Ortostasia en cada grupo de estudio. Las últimas filas muestran los resultados de las pruebas de comparación de medias (ANOVA) y de varianzas (Brown-Forsythe), entre grupos. Las $p < 0,05$ indican que alguno de los grupos difiere de los restantes.

GRUPO	Índice de respiraciones profundas	Índice de Valsalva	Índice de Ortostasia
Control	1.34 (0.15)	1.65 (0.31)	1.32 (0.15)
ELA	1.21 (0.13)	1.62 (0.28)	1.24 (0.17)
CIDP	1.27 (0.15)	1.72 (0.34)	1.27 (0.21)
DM	1.15 (0.12)	1.40 (0.29)	1.13 (0.14)
CMT	1.32 (0.17)	1.73 (0.31)	1.36 (0.22)
NEC	1.29 (0.12)	1.54 (0.33)	1.28 (0.17)
H; p	7.64; 0.00	3.99; 0.00	3.52; 0.00
H; p	0.53; 0.75	0.44; 0.82	1.18; 0.32

Tabla 3.11: Resultados de las pruebas de comparaciones múltiples (Scheffé) de las medias de los índices parasimpáticos. Las $p < 0,05$ señalan diferencias significativas con el grupo control.

GRUPOS	Índice de respiraciones profundas	Índice de Valsalva	Índice de Ortostasia
ELA	0.00	0.78	0.09
CIDP	0.05	0.47	0.37
DM	0.00	0.00	0.00
CMT	0.62	0.41	0.36
NEC	0.14	0.20	0.39

Tabla 3.12: Medias y desviaciones estándares de los porcentajes de variación de los intervalos RR durante la maniobra de Valsalva y la Ortostasia activa. Valores referidos al promedio de los intervalos registrados en el minuto previo al inicio de las maniobras. La duración de los intervalos está expresada en milisegundos. La última fila muestra los resultados de las pruebas de comparación de medianas (Kruskal-Wallis) entre grupos. Las $p < 0,05$ indican que alguno de los grupos difiere de los restantes.

GRUPOS	Reducción de RR en fase II	Aumento de RR en fase IV	Reducción de RR (15 seg)	Reducción de RR (30 seg)
Control	-24.78 (7.9)	22.85 (19.0)	-24.0 (9.4)	-0.4 (10.6)
ELA	-24.86 (4.6)	21.71 (22.4)	-28.2 (7.6)	-10.8 (8.3)
CIDP	-27.97 (11.4)	20.83 (15.6)	-26.5 (9.9)	-6.3 (11.4)
DM	-18.75 (9.4)	11.66 (12.0)	-19.2 (9.8)	-8.9 (13.3)
CMT	-29.61 (8.3)	20.26 (19.2)	-29.5 (9.5)	-5.2 (11.3)
NEC	-22.00 (12.7)	18.25 (20.6)	-23.9 (9.5)	-3.2 (12.6)
H; p	20.18; 0.00	11.08; 0.04	12.89; 0.02	14.30; 0.01

Tabla 3.13: Resultados de las pruebas de comparaciones múltiples entre rangos de la media de los porcentajes de variación de los intervalos RR durante las maniobras de Valsalva y ortostasia activa. Las $p < 0,05$ señalan diferencias significativas con el grupo control.

GRUPOS	Reducción de RR en fase II	Aumento de RR en fase IV	Reducción de RR (15 seg)	Reducción de RR (30 seg)
ELA	0.01	1.00	1.00	0.07
CIDP	0.91	1.00	1.00	0.91
DM	0.02	0.04	0.05	0.02
CMT	1.00	1.00	0.17	1.00
NEC	1.00	1.00	1.00	1.00

Tabla 3.14: Correlaciones entre los valores de los índices de función parasimpática en cada grupo de estudio. Los valores se presentan como: coeficiente de Pearson; p. Los asteriscos señalan las correlaciones significativas entre variables.

	Control			ELA			CIDP		
	RP	VS	ORT	RP	VS	ORT	RP	VS	ORT
RP		0.47; 0.01*	0.16; 0.38		0.10; 0.79	0.38; 0.17		- 0.02; 0.74	0.21; 0.71
VS			0.46; 0.01*			- 0.15; 0.68			0.44; 0.06

	DM			CMT			NEC		
	RP	VS	ORT	RP	VS	ORT	RP	VS	ORT
RP		0.85; 0.00*	0.23; 0.47		-0.49; 0.04*	0.40; 0.21		-0.12; 0.54	- 0.13; 0.57
VS			0.13; 0.67			0.01; 947			0.42; 0.02*

Tabla 3.15: Intervalos de confianza, cuartiles y percentiles de las variables que mostraron diferencias más significativas entre pacientes y controles. Los valores límites mínimos o máximos de normalidad para cada variable, aparecen resaltados en negritas.

Variables	Conf. -95 %	Conf. +95%	25 Quart	Med.	75 Quar	10 Perc	90 Perc
Índice RP	1.28	1.40	1.23	1.31	1.43	1.15	1.59
Índice VS	1.53	1.78	1.37	1.60	1.80	1.28	2.10
Índice Ort.	1.27	1.38	1.20	1.30	1.46	1.13	1.54
Lat. Taquic.	2.59	3.48	2.00	3.00	4.00	2.00	4.00
Lat. Bradic.	3.02	4.32	3.00	3.00	4.00	2.00	6.0
% Dur-IIA	43.6	53.6	40.0	46.7	53.3	33.3	60.0
% TA-IIA	-13.2	-6.0	-14.3	-7.8	-4.1	-22.3	0.00
% TA-IIB	2.4	11.2	-0.8	6.1	13.6	-8.4	23.4

Tabla 3.16: Porcentajes de sujetos con valores anormales de los índices parasimpáticos clásicos (RP, VS, Ort), de las latencias de bradicardia y taquicardia y del porcentaje de duración de la fase IIA. Las últimas dos columnas muestran los resultados de la prueba Pearson Chi cuadrado realizada para la comparar los porcentajes entre grupos. Las $p < 0,05$ indican que alguno de los grupos difiere de los restantes.

	Control	ELA	CIDP	DM	CMT	NEC	Pearson Chi ²	p
Índice de RP	10.00	43.48	28.00	53.33	7.41	9.68	29.32	0.00
Índice de VS	7.41	10.00	9.09	44.83	8.33	17.86	19.44	0.00
Índice de Ort	6.67	27.27	26.32	69.23	7.41	13.79	27.60	0.00
Lat. Taquic.	3.70	0.00	9.52	44.83	12.50	10.71	24.54	0.00
Lat. Bradic.	3.70	20.00	28.57	62.07	41.67	35.71	23.10	0.00
% TA VSIIA	11.11	10.00	28.57	48.28	37.50	42.86	13.04	0.02
% TA VSIIIB	7.41	0.00	28.57	65.52	54.17	42.86	30.07	0.00
% dur. IIA	7.41	0.00	57.14	82.76	70.83	53.57	46.77	0.00

Tabla 3.17: Resultados de la comparación de los porcentajes de sujetos anormales detectados por cada variable, en cada grupo. Las $p < 0.05$ señalan que el porcentaje de sujetos anormales detectados por la variable analizada difiere con el detectado en el grupo control. Se empleó la prueba de comparación de proporciones.

	ELA	CIDP	DM	CMT	NEC
Índice de RP	0.70	0.09	0.00	0.68	0.89
Índice de VS	0.68	0.79	0.00	0.86	0.26
Índice de Ort	0.04	0.05	0.00	0.87	0.36
Lat. Taquic.	0.50	0.37	0.00	0.61	0.29
Lat. Bradic.	0.86	0.01	0.00	0.00	0.00
% TA VSIIA	0.21	0.05	0.00	0.01	0.00
% TA VSII B	0.19	0.02	0.00	0.00	0.00
% dur. IIA	0.30	0.00	0.00	0.00	0.00

Tabla 3.18: Resultados de la prueba de Cochran para la comparación de los porcentajes de sujetos anormales detectados por cada variable. Las $p < 0.05$ señalan que el porcentaje de sujetos anormales detectados por alguna de las variables difiere con las restantes dentro de su categoría (I-Variables parasimpáticas; II-Variables simpáticas).

Categoría	Grupo de variables	Control	ELA	CIDP	DM	CMT	NEC
I	Índice de RP Índice de VS Índice de Ort	Q = 0.00; p < 1.00	Q = 2.00; p < 0.36	Q = 5.20; p < 0.07	Q = 4.00; p < 0.04	Q = 0.00; p < 1.00	Q = 0.60; p < 0.70
II	% TA VSIIA % TA VSII B % dur. IIA	Q = 0.40; p < 0.81	Q = 5.33; p < 0.25	Q = 7.20; p < 0.02	Q = 9.37; p < 0.00	Q = 5.05; p < 0.05	Q = 4.12; p < 0.05
	Lat. Taquic. Lat. Bradic.	Q = 0.00; p < 1.00	Q = 2.00; p < 0.10	Q = 2.00; p < 0.15	Q = 1.66; p < 0.19	Q = 4.45; p < 0.03	Q = 4.45; p < 0.03

Tabla 3.19: Resultados de la prueba de Cochran para la comparación de los porcentajes de sujetos anormales detectados por las variables: índice de respiraciones profundas vs. porcentaje de duración de la fase IIA en cada grupo. Las $p < 0.05$ señalan diferencias significativas entre los porcentajes de sujetos anormales detectados por estas variables en cada grupo de enfermos.

	ELA	CIDP	DM	CMT	NEC
Índice de RP vs. % Dur. IIA	Q = 0.00; p < 1.00	Q = 5.00; p < 0.02	Q = 4.00; p < 0.04	Q = 15.0; p < 0.00	Q = 9.00; p < 0.00

Tabla 3.20: Medias y desviaciones estándares de los variables: duración máxima, mínima y promedio de los intervalos RR en posición supina y durante la ortostasia, expresados en milisegundos. La última columna de cada estado muestra los resultados de la prueba Kruskal-Wallis para la comparación de medianas entre grupos. Los asteriscos señalan diferencias significativas con el grupo control, ($p < 0.05$ en las pruebas de comparaciones múltiples de rangos de la media).

Posición	Grupo	Intervalo Mínimo	Intervalo Máximo	Intervalo medio
Supina	Control	680.2 (97.7)	947 (165.0)	808.9 (120.1)
	ELA	706.7 (102.3)	902 (143.2)	820.9 (133.2)
	CIDP	686.6 (107.7)	914 (170.6)	799.3 (142.8)
	DM	704.8 (98.2)	849 (168.3) *	783.2 (126.8)
	NEC	722.2 (104.6)	935 (110.5)	833.8 (108.6)
	CMT	747.4 (148.0)	1018 (194.5)	897.3 (177.2)
	H; p	5.33; 0.37	15.20; 0.00	8.76; 0.11
Ortostasia	Control	629.4 (93.0)	864 (125.7)	739.4 (109.7)
	ELA	641.4 (95.2)	829 (142.6)	730.4 (117.0)
	CIDP	610.8 (107.8)	831 (138.3)	704.2 (112.6)
	DM	644.4 (101.9)	774 (136.4)	711.7 (117.8)
	NEC	606.8 (70.9)	814 (132.7)	693.5 (100.7)
	CMT	618.2 (125.2)	888 (161.6)	738.3 (140.5)
	H; p	4.44; 0.48	2.45; 0.78	8.30; 0.14

Tabla 3.21: Medias y desviaciones estándares de los variables: Desviación estándar, varianza y coeficiente de variabilidad de los intervalos RR en posición supina y durante la ortostasia, expresados en milisegundos. La última columna de cada estado muestra los resultados de la prueba Kruskal-Wallis para la comparación de medianas entre grupos. Los asteriscos señalan diferencias significativas con el grupo control, ($p < 0.05$ en las pruebas de comparaciones múltiples de rangos de la media).

Estado	Grupo	Desviación estándar	Varianza	Coficiente de variabilidad
Supina	Control	43.31 (23.20)	2387 (2885)	5.290 (2.493)
	ELA	32.32 (17.29)	1330 (1807)	3.895 (1.731)
	CIDP	37.15 (21.59)	1832 (2795)	4.556 (2.209)
	DM	24.71 (18.59) *	947 (1423) *	3.019 (1.972) *
	NEC	38.26 (15.18)	1689 (1550)	4.613 (1.741)
	CMT	46.24 (16.96)	2414 (1647)	5.197 (1.834)
	H; p	32.55; 0.00	32.64; 0.00	30.23; 0.00
Ortostasia	Control	40.26 (15.57)	1850 (1530)	5.396 (1.841)
	ELA	31.90 (15.78)	1252 (1328)	4.300 (1.815)
	CIDP	36.73 (16.67)	1609 (1792)	5.255 (2.408)
	DM	23.48 (11.99) *	688 (570) *	3.221 (1.497) *
	NEC	38.40 (15.75)	1714 (1285)	5.470 (1.984)
	CMT	47.31 (16.16)	2491 (1721)	6.458 (2.005)
	H; p	30.34; 0.00	30.26; 0.00	36.68; 0.00

Tabla 3.22: Medias y desviaciones estándares de los principales indicadores de variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo en el dominio del tiempo, en posición supina y durante la ortostasia. La última columna de cada estado muestra los resultados de la prueba Kruskal-Wallis para la comparación de medianas entre grupos. Los asteriscos señalan diferencias significativas con el grupo control, ($p < 0.05$ en las pruebas de comparaciones múltiples de rangos de la media).

Estado	GRUPO	RMSSD	Conteo NN50	pNN50	pNN5%	SD1	SD2	SD1/SD2
Supina	Control	31.80 (27.19)	34.31 (53.07)	10.57 (17.83)	13.63 (17.61)	22.48 (19.22)	56.03 (27.89)	0.37 (0.163)
	ELA	20.88 (18.28)	11.59 (33.88)	3.84 (12.53)	4.86 (11.98)	14.77 (12.92)	43.00 (21.32)	0.32 (0.118)
	CIDP	23.10 (19.68)	25.41 (46.70)	7.00 (13.38)	8.86 (13.91)	16.34 (13.92)	49.55 (27.99)	0.31 (0.147)
	DM	14.21 (13.48)*	12.10 (25.68)*	3.30 (7.23)*	4.24 (8.61)*	10.06 (9.53)*	33.29 (24.81)*	0.28 (0.112)
	NEC	28.52 (14.32)	39.81 (45.26)	11.54 (13.74)	14.91 (14.82)	20.17 (10.13)	49.63 (20.40)	0.41 (0.171)
	CMT	37.38 (19.95)	51.83 (48.57)	16.01 (16.98)	19.90 (16.53)	26.42 (14.11)	59.38 (20.68)	0.44 (0.126)
	H; p	44.7; 0.00	33.95; 0.00	34.65; 0.00	46.64; 0.00	44.69; 0.00	30.13; 0.00	27.95; 0.00
Ortostasia	Control	20.11 (10.70)	17.30 (28.53)	4.33 (7.23)	7.43 (9.91)	14.22 (7.56)	54.75 (21.62)	0.26 (0.111)
	ELA	14.80 (11.52)	7.71 (23.74)	2.37 (7.93)	3.55 (8.00)	10.47 (8.15)	43.59 (21.28)	0.23 (0.102)
	CIDP	16.34 (10.23)	11.32 (26.73)	2.28 (5.20)	5.21 (8.03)	11.56 (7.23)	50.30 (22.99)	0.23 (0.111)
	DM	10.15 (6.80)*	3.17 (9.11)*	0.80 (2.31)*	1.78 (5.39)*	7.17 (4.81)*	32.19 (16.57)*	0.24 (0.111)
	NEC	19.12 (13.99)	22.47 (38.04)	5.34 (9.35)	8.59 (11.93)	13.53 (9.89)	52.12 (21.18)	0.25 (0.132)
	CMT	22.86 (10.18)	17.77 (23.85)	4.64 (6.19)	9.41 (9.49)	16.17 (7.19)	64.74 (22.31)	0.25 (0.083)
	H; p	31.48; 0.00	18.57; 0.00	18.82; 0.00	28.96; 0.00	31.54; 0.00	29.43; 0.00	1.7; 0.88

Tabla 3.23: Resultados de las pruebas de comparaciones múltiples de los rangos de las medias de los indicadores fundamentales de variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo, en el dominio del tiempo. Las $p < 0.05$ señalan diferencias significativas con el grupo control.

ELA	0.44	0.68	0.21	0.78	0.23	0.78	0.07	0.51	0.44	0.67	0.57	1.00
CIDP	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
DM	0.00	0.00	0.02	0.03	0.02	0.03	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01
NEC	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
CMT	0.33	1.00	0.19	1.00	0.16	1.00	0.60	1.00	0.33	1.00	1.00	1.00

Tabla 3.24: Medias y desviaciones estándares de las variables: energía absoluta en las bandas de alta y baja frecuencia (ms^2) y cociente bajas/altas frecuencias, en posición supina y durante la ortostasia. La última fila de cada estado muestra los resultados de las pruebas de comparaciones de medias (ANOVA) y medianas (Kruskal-Wallis) entre grupos. Los asteriscos señalan diferencias significativas con el grupo control ($p < 0.05$) en las pruebas de comparaciones posteriores de medias (LSD) y rangos de la media.

Estado	Grupo	Energía en las bajas Frecuencias	Energía en las altas Frecuencias	Energía en Bajas/altas Frecuencias	Energía total
Supina	Control	2.14 (0.50)	1.89 (0.57)	1.22 (0.46)	4.91 (0.13)
	ELA	1.89 (0.48) *	1.46 (0.60) *	1.53 (0.76) *	4.92 (0.15)
	CIDP	2.02 (0.58)	1.64 (0.58) *	1.32 (0.34)	4.90 (0.16)
	DM	1.37 (0.73) *	0.95 (0.75) *	1.59 (0.81) *	4.88 (0.14)
	NEC	1.89 (0.30) *	1.91 (0.45)	1.03 (0.30) *	4.94 (0.12)
	CMT	2.22 (0.38)	2.07 (0.44)	1.09 (0.16)	4.96 (0.18)
	F; p	11.40; 0.00	17.36; 0.00	H= 36.83; p= 0.0	
Ortostasia	Control	1.87 (0.41)	1.59 (0.50)	1.30 (0.56)	4.84 (0.13)
	ELA	1.85 (0.47)	1.09 (0.57) *	1.88 (0.77) *	4.81 (0.17)
	CIDP	2.04 (0.55)	1.33 (0.55)	1.67 (0.61)	4.79 (0.14)
	DM	1.31 (0.72) *	0.77 (0.59) *	1.97 (1.14) *	4.79 (0.15)
	NEC	1.70 (0.50)	1.49 (0.63)	1.32 (0.62)	4.76 (0.12)
	CMT	2.41 (0.36) *	1.73 (0.40)	1.44 (0.28)	4.83 (0.15)
	F; p	13.19; 0.00	10.74; 0.00	H= 23.27; p= 0.00	

Tabla 3.25: Medias y desviaciones estándares de las variables: energía relativa en las bandas de alta y baja frecuencia (% de energía total) y cociente bajas/altas frecuencias, en posición supina y durante la ortostasia. La última fila de cada estado muestra los resultados de las pruebas de comparaciones de medias (ANOVA) entre grupos. Los asteriscos señalan diferencias significativas con el grupo control ($p < 0.05$) en las pruebas de comparaciones posteriores de medias (LSD).

Estado	Grupo	Energía relativa en las bajas Frecuencias	Energía relativa en las altas Frecuencias
Supina	Control	61.19 (21.30)	38.81 (21.30)
	ELA	71.03 (17.28) *	28.97 (17.28) *
	CIDP	72.14 (17.09) *	27.86 (17.09) *
	DM	70.42 (14.50) *	29.58 (14.50) *
	NEC	48.60 (21.74) *	51.40 (21.74) *
	CMT	57.57 (16.48)	42.43 (16.48)
	F; p	9.15; 0.00	9.15; 0.00
Ortostasia	Control	62.11 (21.63)	37.89 (21.63)
	ELA	81.77 (11.74) *	18.23 (11.74) *
	CIDP	80.30 (15.49) *	19.70 (15.49) *
	DM	77.94 (15.97) *	22.06 (15.97) *
	NEC	59.34 (23.23)	40.66 (23.23)
	CMT	80.42 (11.68) *	19.58 (11.68) *
	F; p	8.67; 0.00	8.67; 0.00

Tabla 3.26: Medias y desviaciones estándares de la frecuencia cardiaca (en latidos por minuto) al pasar de la posición acostada (FC-Supina) a la ortostasia, 1er minuto (FC-Ort1), 3er minuto (FC-Ort3), 5to minuto (FC-Ort5). En las últimas dos filas se muestran los resultados de las comparaciones de las medias (ANOVA) y varianzas (Brown-Forsythe) de los grupos, en cada posición. Las $p < 0,05$ indican que alguno de los grupos difiere de los restantes en ese estado.

GRUPO	FC-Supina	FC-ORT1	FC-ORT3	FC-ORT5
Control	69.14 (12)	78.21 (10)	79.17 (10)	79.33 (10)
ELA	73.81 (12)	83.15 (13)	83.00 (13)	84.20 (14)
CIDP	77.53 (15)	87.95 (16)	86.84 (16)	87.51 (16)
DM	80.13 (18)	93.17 (23)	94.14 (24)	93.97 (24)
NEC	73.63 (12)	84.97 (11)	84.39 (11)	84.39 (11)
CMT	71.76 (14)	85.51 (13)	84.80 (14)	86.00 (18)
F; p	2.93; 0.01	4.02; 0.00	3.56; 0.00	3.09; 0.01
F; p	0.78; 0.57	3.09; 0.01	2.43; 0.04	3.17; 0.01

Tabla 3.27: Resultados (p) de las pruebas de comparaciones múltiples (Scheffé) entre controles y pacientes de los promedios de frecuencia cardiaca en posición acostada y durante la ortostasia. Las $p < 0.05$ indican diferencias significativas con el grupo control.

GRUPO	FC-Supina	FC-ORT1	FC-ORT3	FC-ORT5
ELA	0.21	0.22	0.35	0.26
CIDP	0.01	0.00	0.03	0.02
DM	0.00	0.00	0.00	0.00
NEC	0.16	0.05	0.14	0.17
CMT	0.41	0.03	0.11	0.10

Tabla 3.28: Variaciones posturales de la frecuencia cardiaca. 5ta columna: resultados de las pruebas de comparación de porcentajes de sujetos con aumento vs. decremento de la FC al pasar a la ortostasia, las $p < 0.05$ indican diferencias significativas entre ambas proporciones en cada grupo. 6ta columna: Resultados de las pruebas de comparación de porcentajes de sujetos con aumento de la FC al pasar a la ortostasia, las $p < 0.05$ indican diferencias significativas con el grupo control.

GRUPO	Diferencia FC Supina a ORT1	% sujetos con aumento de FC	% sujetos con reducción de FC	% aumento vs. decremento	Pacientes vs. controles
Control	9.62 (8.62)	88	12	0.00	
ELA	9.70 (6.32)	90	10	0.00	0.81
CIDP	10.42 (9.92)	92.2	7.8	0.00	0.55
DM	13.03 (10.16)	93.4	6.6	0.00	0.44
NEC	11.34 (10.08)	88.6	11.4	0.00	0.94
CMT	10.84 (5.58)	97.4	2.86	0.00	0.14
F; p	0.64; 0.67				

Tabla 3.29: Medias y desviaciones estándares de la Tensión arterial sistólica (TAS) al pasar de la posición acostada (TAS-Supina) a la ortostasia, 1er minuto (TAS-Ort1), 3er minuto (TAS-Ort3), 5to minuto (TAS- Ort5). La TAS está expresada en mm/Hg. En las últimas dos filas se muestran los resultados de las comparaciones de las medias (ANOVA) y varianzas (Brown-Forsythe) de los grupos, en cada posición. Las $p < 0,05$ indican que alguno de los grupos difiere de los restantes en esa posición.

GRUPO	TAS-Supina	TAS-ORT1	TAS-ORT3	TAS-ORT5
Control	120 (20)	120 (19)	124 (16)	124 (17)
ELA	130 (18)	135 (25)	134 (20)	134 (21)
CIDP	133 (19)	134 (22)	131 (20)	132 (22)
DM	129 (23)	131 (23)	134 (25)	131 (25)
NEC	131 (19)	131(20)	125 (23)	125 (23)
CMT	120 (11)	124(14)	121 (15)	119 (10)
F; p	3.60; 0.00	2.82; 0.02	2.32; 0.04	2.06; 0.07
F; p	2.31; 0.05	1.23; 0.30	1.65; 0.15	2.83; 0.02

Tabla 3.30: Resultados (p) de las pruebas de comparaciones múltiples (Scheffé) entre controles y pacientes de los promedios de tensión arterial sistólica supina y durante la ortostasia. Las $p < 0.05$ indican diferencias significativas con el grupo control.

GRUPO	TAS-Supina	TAS-ORT1	TAS-ORT3	TAS-ORT5
ELA	0.05	0.01	0.07	0.09
CIDP	0.00	0.00	0.12	0.10
DM	0.03	0.03	0.04	0.15
NEC	0.01	0.03	0.76	0.82
CMT	0.95	0.39	0.50	0.31

Tabla 3.31: Variaciones posturales de la TA sistólica. 5ta columna: Resultados de las pruebas de comparación de porcentajes de sujetos con aumento vs. decremento de la TAS al pasar a la ortostasia, las $p < 0.05$ indican diferencias significativas entre ambas proporciones en cada grupo. 6ta columna: Resultados de las pruebas de comparación de porcentajes de sujetos con aumento de la TAS al pasar a la ortostasia, las $p < 0.05$ indican diferencias significativas con el grupo control.

GRUPO	Diferencia TAS Supina a ORT1	% sujetos con aumento de TAS	% sujetos con reducción de TAS	% aumento vs. decremento	Pacientes vs. controles
Control	0.10 (9.13)	52	48	0.28	
ELA	5.60 (21.36)	55	45	0.26	0.47
CIDP	0.97 (10.40)	50	50	0.50	0.36
DM	1.13 (10.93)	60	40	0.02	0.22
NEC	-0.86 (17.61)	49	51	0.22	0.50
CMT	4.19 (15.29)	60	40	0.00	0.06
F; p	0.91; 0.48				

Tabla 3.32: Medias y desviaciones estándares de la Tensión arterial diastólica (TAD) al pasar de la posición acostada (TAD-Supina) a la ortostasia, 1er minuto (TAD-Ort1), 3er minuto (TAD-Ort3), 5to minuto (TAD-Ort5). La TAD está expresada en mm/Hg. En las últimas dos filas se muestran los resultados de las comparaciones de las medias (ANOVA) y varianzas (Brown-Forsythe) de los grupos, en cada posición. Las $p < 0,05$ indican que alguno de los grupos difiere de los restantes en esa posición.

GRUPO	TAD-Supina	TAD-ORT1	TAD-ORT3	TAD-ORT5
Control	69 (11)	75 (13)	75 (11)	73 (12)
ELA	69 (13)	74 (16)	70 (18)	74 (11)
CIDP	75 (11)	76 (13)	78 (11)	78 (11)
DM	74 (12)	74 (14)	75 (14)	74 (15)
NEC	76 (13)	78 (13)	76 (13)	76 (13)
CMT	68 (13)	75 (15)	70 (14)	70 (12)
F; p	2.77; 0.02	0.38; 0.86	1.58; 0.17	1.33; 0.25
F; p	0.33; 0.90	0.53; 0.76	0.96; 0.44	0.72; 0.61

Tabla 3.33: Resultados (p) de las pruebas de comparaciones múltiples (Scheffé) entre controles y pacientes de los promedios de tensión arterial diastólica supina y durante la ortostasia. Las $p < 0.05$ indican diferencias significativas con el grupo control.

GRUPO	TAD-Supina	TAD-ORT1	TAD-ORT3	TAD-ORT5
ELA	0.93	0.80	0.24	0.85
CIDP	0.04	0.88	0.29	0.14
DM	0.08	0.80	0.84	0.93
NEC	0.02	0.32	0.67	0.42
CMT	0.60	0.96	0.17	0.24

Tabla 3.34: Variaciones posturales de la TA diastólica. 5ta columna: Resultados de las pruebas de comparación de porcentajes de sujetos con aumento vs. decremento de la FC al pasar a la ortostasia, las $p < 0.05$ indican diferencias significativas entre ambas proporciones en cada grupo. 6ta columna: Resultados de las pruebas de comparación de porcentajes de sujetos con aumento de la FC al pasar a la ortostasia, las $p < 0.05$ indican diferencias significativas con el grupo control.

GRUPO	Diferencia TAD Supina a ORT1	% sujetos con aumento de TAD	% sujetos con reducción de TAD	% aumento vs. decremento	Pacientes vs. controles
Control	0.10 (9.13)	78	21	0.00	
ELA	5.60 (21.36)	70	30	0.01	0.49
CIDP	0.97 (10.40)	60	39	0.07	0.08
DM	1.13 (10.93)	60	40	0.06	0.10
NEC	-0.86 (17.61)	68	31	0.00	0.32
CMT	4.19 (15.29)	77	22	0.00	0.91
F; p	0.91; 0.48				

Tabla 3.35: Análisis de componentes principales. Matriz de correlación de cofactores y contribución de cada factor a la variabilidad total de los datos.

Factor	Eigenvalue	% del Total de Variabilidad	% Acumulado de variabilidad total
1	2.3	28.8	28.8
2	1.5	18.5	47.3
3	1.3	16.7	64.0
4	0.8	10.5	74.4
5	0.7	8.7	83.1
6	0.6	7.4	90.5
7	0.5	5.7	96.2
8	0.3	3.8	100.0