



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Variabilidad de frecuencia cardiaca mediante la prueba de elevación pasiva de miembros inferiores, en pacientes con enfermedad de Parkinson y Atrofia multisistémica en estadios tempranos

Viviana Alexandra Martínez Villota

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá D.C Colombia

2013

Variabilidad de frecuencia cardiaca mediante la prueba de elevación pasiva de miembros inferiores, en pacientes con enfermedad de Parkinson y Atrofia multisistémica en estadios tempranos

Viviana Alexandra Martínez Villota

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Neurología Clínica

Director:

Dr. William Fernández

Profesor asociado Unidad de Neurología

Línea de Investigación:

Movimientos Anormales

Grupo de Investigación:

Movimientos Anormales

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá D.C., Colombia

2013

Dedicatoria

A mi abuelita Luz María Ricaurte el motor que ha impulsado toda mi vida, su fuerza y amor me acompañan siempre.

Agradecimientos

A mi familia por su paciencia y apoyo en cada paso,

A Leonardo, por su amor que me sostuvo en cada etapa

A todos mis maestros, la oportunidad de compartir su sabiduría y descubrir el arte detrás de la ciencia de ser neuróloga, fue un privilegio invaluable

Al profesor William Fernández, por enseñarme el maravilloso mundo de los movimientos anormales,

Al Dr. Javier Triana, por su inmensa colaboración a este trabajo.

A los pacientes y sus familias, por su participación en este estudio, son el motivo y la razón de toda actividad médica.

A mis compañeros y amigos de residencia y especialmente al grupo de movimientos anormales con quienes descubrimos el camino de la investigación, no habría sido igual sin ustedes.

Resumen

- **Introducción.** El diagnóstico diferencial entre enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica es un reto, especialmente en estadios tempranos. Por lo cual, la presencia de disfunción autonómica temprana puede constituir una herramienta de diagnóstico diferencial, mediante un instrumento confiable y fácilmente disponible,
- **Metodología.** en la Unidad de movimientos anormales de la Universidad Nacional de Colombia se estudió la variabilidad de frecuencia cardiaca mediante la maniobra de elevación pasiva de miembros inferiores en 25 pacientes con enfermedad de Parkinson y 10 con atrofia multisistémica con evolución menor a 5 años comparados con 20 controles.
- **Resultados.** En atrofia multisistémica en reposo se encontró un descenso en LFun, y LF/HF, y aumento de HFun versus controles y enfermedad de Parkinson, compatible con disminución de la actividad del sistema nervioso simpático, y un predominio parasimpático. Con la prueba de elevación de MMII se encontró un aumento significativo de LFms², y LFun, con descenso de HFun y aumento correspondiente en LF/HF. puede relacionarse con alteración en la respuesta parasimpática.
- **Conclusión.** La anormalidad encontrada en la variabilidad de frecuencia cardiaca en la atrofia multisistémica confirma disfunción autonómica simpática y parasimpática desde estadios tempranos en reposo y fue capaz de diferenciarla de la enfermedad de Parkinson y controles. La prueba de elevación pasiva de miembros inferiores mostro ser útil para la evaluación de disfunción cardiovascular en la prueba de variabilidad de frecuencia cardiaca, pero se requieren mayores estudios para su estandarización.

CLAVE

Enfermedad de Parkinson, Atrofia multisistémica, disfunción autonómica, elevación pasiva miembros inferiores, variabilidad frecuencia cardiaca

Abstract

- **Introduction.** The differential diagnosis between Parkinson's disease and multiple system atrophy is a challenge, especially in early stages. Therefore, the presence of early autonomic dysfunction may be a differential diagnostic tool by a reliable and easily available instrument
- **Methodology.** On the movements disorders unit of the Universidad Nacional de Colombia, we studied the heart rate variability by maneuver of passive elevation of the lower limbs, in 25 patients with Parkinson disease and 10 with multiple system atrophy, with less than 5 years of evolution, compared with 20 controls.
- **Results.** In rest, multiple system atrophy had a decrease in LFun, and LF / HF, and increased HFun versus controls and Parkinson's disease, consistent with decreased activity of the sympathetic nervous system and parasympathetic predominance. With passive elevation of the lower limbs test, we found a significant increase in LFms2 and LFun with HFun decline and the corresponding increase in LF / HF, may be related to alteration in the parasympathetic response
- **Conclusion.** The abnormality found in heart rate variability in multiple system atrophy confirms sympathetic and parasympathetic autonomic dysfunction, from early stages at rest and was able to differentiate it of Parkinson's disease and controls. Proof of passive elevation of the lower limbs showed to be useful for the evaluation of cardiovascular dysfunction in testing heart rate variability, but further studies are required for their standardization.

KEY

Parkinson's disease, multiple system atrophy, autonomic dysfunction, passive leg raising, heart rate variability

Contenido

Resumen.....	IX
Abstract	XI
Lista de gráficas.....	XVII
Lista de cuadros	XIX
Lista de tablas.....	XXI
Lista de Abreviaturas.....	XXIII
Introducción	1
1. Revisión de la Literatura.....	3
1.1 Disfunción autonómica	3
1.1.1 Hipotensión ortostática	3
1.1.2 Levodopa e hipotensión ortostática	6
1.1.3 Disfunción autonómica en enfermedad de Parkinson.....	6
▪ Disfunción parasimpática.....	9
1.1.4 Disfunción autonómica en Atrofia Multisistémica.....	10
▪ Denervación simpática periférica	12
1.2 Pruebas de valoración para función autonómica cardiaca.....	14
1.2.1 Relación 30:15.....	14
1.2.2 Maniobra de Valsalva.....	14
1.2.3 Test de Mesa inclinada (<i>head-up tilt test</i>).....	14
1.2.4 Test de inspiración profunda	15
1.2.5 <i>Cold face test</i>	15
1.2.6 Monitoreo 24 h presión arterial ambulatoria (MAPA).....	16
1.2.7 Reflejo presor al ejercicio.....	16
1.2.8 Elevación pasiva de los miembros inferiores (Trendelemburg modificada).....	16
1.3. Variabilidad de frecuencia cardiaca	18

1.3.1 Registros a corto plazo	22
1.3.2 Valores normativos	23
2. Revisión de artículos	25
2.1 Variabilidad frecuencia cardiaca en enfermedad de Parkinson	25
2.2 Variabilidad frecuencia cardiaca en atrofia multisistémica	29
3. Objetivos	33
3.1 Objetivo general.....	33
3.2 Objetivos específicos.....	33
4. Diseño y metodología	35
• Hipótesis 0.....	35
4.1 Lugar.....	35
4.2 Selección de muestra	35
4.3 Criterios de inclusión.....	36
4.4 Criterios de exclusión	37
4.5 Protocolo de atención.....	37
4.5.1 Evaluación clínica	38
4.5.2 Prueba elevación pasiva de miembros inferiores.....	39
4.5.3 Prueba de hipotensión ortostática	40
4.5.4 Mediciones.....	40
4.6 Análisis estadístico	42
4.7 Limitaciones	42
4.7.1. Validez	43
Análisis de sesgos.....	43
5. Consideraciones éticas.....	45
Aprobación del estudio	46
Confidencialidad.....	46
Retiros	46
6. Resultados.....	47
6.1 Muestra.....	47
6.2 Evaluación clínica	49
6.3 Variabilidad de frecuencia cardiaca	51

7. Discusión	67
7.1 Evaluación clínica	67
7.2 Variabilidad frecuencia cardiaca	69
8. Conclusiones	71
9. Referencias.....	73
Anexos.....	83
Anexo A Criterios diagnósticos Enfermedad de Parkinson.....	83
Anexo B Criterios diagnósticos Atrofia multisistemica.....	84
Anexo C. Protocolo de estudio.....	85
Anexo D. Clasificación por estadios Hoehn and Yahr.....	89
Anexo E. SCOPA-AUT.....	90
Anexo F Prueba de elevación pasiva de miembros inferiores.....	95
Anexo G. Ejemplo de análisis VFC en un paciente control.....	96
Anexo H Ejemplo análisis VFC en un paciente con enfermedad de Parkinson ...	98
Anexo I. Ejemplo de análisis VFC en un paciente con Atrofia multisistémica...	100
Anexo J Consentimiento informado.....	102

Lista de gráficas

Gráfica 1 Flujograma Prueba de elevación pasiva de miembros inferiores.....	41
Gráfica 2 Comportamiento de RR Medio	54
Gráfica 3 Comportamiento de LF ms ²	55
Gráfica 4 Comportamiento de LF un.	56
Gráfica 5 Comportamiento de HF ms ²	57
Gráfica 6 Comportamiento de HF un.....	58
Gráfica 7 Comportamiento de LF/HF	59
Gráfica 8 Análisis diferencias RR medio	61
Gráfica 9 Análisis diferencias LF ms	62
Gráfica 10 Análisis diferencias HF ms.....	62
Gráfica 11 Análisis diferencias LF/HF	63
Gráfica 12 Análisis diferencias LFun	63
Gráfica 13 Análisis diferencias HF un	64

Lista de cuadros

Cuadro 1 Dominios de tiempo en Variabilidad de Frecuencia Cardiaca	19
Cuadro 2 Dominios de Frecuencia en Variabilidad de Frecuencia Cardiaca	20

Lista de tablas

Tabla 1. Variabilidad de Frecuencia Cardiaca en Enfermedad de Parkinson	28
Tabla 2 Variabilidad de Frecuencia Cardiaca en Atrofia Multisistémica	31
Tabla 3 Características generales.....	47
Tabla 4 Características de la enfermedad.....	48
Tabla 5 Estadísticas descriptivas sobre las variables clínicas	48
Tabla 6 Evaluación clínica.....	49
Tabla 7 Estadísticas descriptivas sobre evaluación clínica.	49
Tabla 8 Características clínicas distribuidas por estadio Hoehn and Yahr.....	50
Tabla 9 Escala SCOPA- AUT.....	50
Tabla 10 Hipotensión ortostática	51
Tabla 11 Variabilidad Frecuencia Cardiaca en reposo y elevación pasiva de miembros inferiores.....	52
Tabla 12 Resultados de comparaciones 2 a 2	53
Tabla 13 Análisis por diferencias.....	60

Lista de Abreviaturas

Abreviatura Término

ACh	acetilcolina
AMS	atrofia multisistémica
AMS-c	atrofia multisistémica variante cerebelosa
AMS-p	atrofia multisistémica variante parkinsoniana
AR	autoregresión logística
α -syn	alfa sinucleína
Ct	controles
DE	desviación estándar
EKG	electrocardiograma
EP	enfermedad de Parkinson
EP-HO	enfermedad de Parkinson con hipotensión ortostática
FAP	Falla autonómica pura
GBR	ganancia barorreflejo

Abreviatura Término

HF	High frequency
HO	hipotensión ortostática,
HY	Hoehn and Yahr
LF	Low frequency,
MDV	núcleo motor dorsal del Vago
MIBG	yodo-123 metayodobencilguanidina
mmHg	milímetro de mercurio
ms	milisegundos,
NF	neurofilamentos
PSD	densidad de potencia espectral
RVEF	fracción de eyección de ventrículo derecho

Abreviatura Término

SAOCA	ataxia cerebelosa esporádica de inicio adulto
SD1	VFC corto plazo (<i>Short Term HRV</i>)
SD2	VFC largo plazo (<i>Long Term HRV</i>)
SNC	sistema nervioso central
SNP	sistema nervioso periférico
SNpc	sustancia negra pars compacta
TAD	tensión arterial diastólica
TAS	tensión arterial sistólica
TFF	transformación rápida de Fourier.
TH	tiroxina hidroxilasa
TH	tiroxina hidroxilasa inmunorreactiva
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
un	unidades normalizadas,
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
VFC	variabilidad de frecuencia cardia

Introducción

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente después de la enfermedad de Alzheimer, con un pico de inicio de enfermedad alrededor de 60 años, en los distintos estudios la tasa de prevalencia se sitúa entre 18 y 418 por 100.000 habitantes, siendo entre 102 y 190 por 100.000 habitantes en países occidentales, entre los países europeos se determinó una prevalencia de 1,8% en mayores de sesenta y cinco años de edad y 2.6% en mayores de 85 años. (de Rijk et al., 2000; de Rijk et al., 1997; Elbaz et al., 2002). Su incidencia aumenta con la edad, y dada la tendencia a aumento de la expectativa de la población, se espera que la prevalencia de esta enfermedad aumente progresivamente.

Aunque principalmente se caracteriza por las alteraciones del control motor, (manifestadas como bradiquinesia, inestabilidad postural, rigidez y temblor) en los últimos años se ha incrementado el interés en los síntomas no motores de la Enfermedad de Parkinson, entre los cuales, la disfunción autonómica se ha considerado clásicamente de inicio tardío durante la evolución de la enfermedad. Sin embargo, estudios recientes han mostrado signos de disfunción autonómica desde estadios tempranos.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan disfunción en varios de los componentes del sistema nervioso autonómico, evidenciada clínicamente como constipación, incontinencia urinaria, ortostatismo postprandial, intolerancia al calor o frío y signos clínicos como la hipotensión ortostática. La disfunción en la inervación simpática noradrenérgica es particularmente importante ya que la hipotensión ortostática es la principal manifestación de falla simpática neurocirculatoria, y contribuye a la susceptibilidad a las caídas y el trauma. La hipotensión ortostática puede diagnosticarse mediante sintomatología sugestiva y el examen clínico, sin embargo otras irregularidades del ritmo cardíaco que reflejan las respuestas parasimpáticas vágales, pueden requerir pruebas técnicas adicionales para ser evaluadas de forma precisa

La Atrofia Multisistémica es una enfermedad caracterizada por una combinación de parkinsonismo, ataxia cerebelosa y disfunción autonómica, con signos piramidales en grado variable. El término se introdujo en 1969 por Graham y Oppenheimer para combinar las entidades de degeneración estriatonigral, ataxia olivopontocerebelosa y síndrome de Shy Drager. Con una incidencia 0.6/100000

en población general y de 3/100000 en mayores de 50 años (Stefanova, Bucke, Duerr, & Wenning, 2009), es una enfermedad relativamente rara, y puede confundirse y diagnosticarse erradamente como enfermedad de Parkinson. La Atrofia multisistémica, se caracteriza por la presencia de disfunción autonómica de aparición temprana y rápida evolución, evidenciada clínicamente principalmente por ortostatismo, incontinencia urinaria, disfunción sexual, disfagia, y constipación. Se ha descrito pobre respuesta terapéutica a levodopa, sin embargo hasta un 30% de los pacientes pueden presentar respuesta clínica.

.La disfunción autonómica en Enfermedad de Parkinson y Atrofia Multisistémica es un hallazgo frecuente y clínicamente importante, ya que aumenta notoriamente la limitación en la vida diaria, dificulta el tratamiento y ensombrece el pronóstico de los pacientes. En estadios iniciales de la enfermedad, y en aquellos pacientes con respuesta clínica favorable con levodopa, la presencia de disfunción autonómica temprana aun subclínica podría constituir una herramienta de diagnóstico diferencial con la Enfermedad de Parkinson.

Aparte de la aproximación clínica, la mayoría de pruebas de diagnóstico para disfunción autonómica suelen ser difíciles de realizar y en ocasiones costosas y difíciles de conseguir, por eso se requieren métodos económicos y fácilmente disponibles, que permitan cuantificar de forma precisa las alteraciones del sistema nervioso autonómico. Por ello se plantea la estandarización de la maniobra de elevación pasiva de miembros inferiores, para evaluar la variabilidad de frecuencia cardíaca en pacientes con enfermedad de Parkinson y Atrofia multisistémica.

Para tal fin, se evaluaron pacientes con Atrofia Multisistémica y Enfermedad de Parkinson en estadios iniciales (con menos de 5 años de evolución de la enfermedad), y pacientes controles. Se analizó la prueba de variabilidad de frecuencia cardíaca, mediante un registro corto de 5 minutos, como proponen estándares internacionales, en reposo y 5 minutos durante la prueba de elevación de miembros inferiores a 45 grados o Trendelenburg modificado. Además se realizó una evaluación clínica completa y se aplicó escalas de evaluación motora, disfunción autonómica y cognoscitiva, para establecer el grado de compromiso de la enfermedad.

El presente trabajo se enfoca en las alteraciones en la variabilidad cardíaca mediante la prueba de elevación pasiva de miembros inferiores, como prueba de disfunción autonómica, que permita constituirse en una herramienta de diagnóstico temprano.

1.Revisión de la Literatura

1.1 Disfunción autonómica

Los mecanismos que conllevan a la disfunción autonómica en la enfermedad de Parkinson (EP) y la Atrofia Multisistémica (AMS) empezaron a recibir mayor atención en los últimos años, encontrando que existen diferencias entre la fisiopatología de las dos enfermedades, sugiriendo también etiologías diferentes en los procesos neurodegenerativos, a pesar de una presentación clínica similar.

El compromiso autonómico cardiovascular, responde a mecanismos de neurodegeneración del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), en distinto grados. Aunque la hipotensión arterial es el signo más frecuentemente evaluado de disfunción simpática, este puede aparecer tardíamente en el transcurso de la enfermedad, mientras la alteración de otros signos puede aparecer de forma más temprana, y requiere diversas herramientas para su evaluación. En este trabajo se presenta inicialmente una breve descripción de las bases fisiopatológicas de la disfunción autonómica, y posteriormente de las técnicas de valoración, enfocándose en las alteraciones de la variabilidad cardiaca.

1.1.1 Hipotensión ortostática

La hipotensión ortostática (HO) es el principal signo de disfunción autonómica cardiovascular en la EP y AMS. La presencia y progresión de la hipotensión ortostática contribuyen al deterioro en calidad de vida, la presencia de síncope secundarios, y el deterioro de la estabilidad postural y la marcha, Requiriendo muy frecuentemente manejo farmacológico, el cual no siempre es efectivo, y que también limita el uso de medicamentos como levodopa que se ha relacionado con deterioro de la hipotensión ortostática

En este trabajo para la enfermedad de Parkinson se considera hipotensión ortostática, bajo la definición del comité de consenso de la American Autonomic Society y la American Academy of Neurology, ("Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology," 1996) como una caída en la presión sistólica de 20 mm Hg o más o en la presión diastólica de 10 mm Hg o más entre la posición supina durante 15 minutos y posterior a la bipedestación a los 3 minutos. También se ha definido con iguales valores evaluados a los 5 minutos de bipedestación. (David S. Goldstein, 2003) La definición de los valores han variado mucho entre los estudios, dependiendo de los valores usados, se ha reportado hipotensión ortostática desde 20-50% de pacientes con enfermedad de Parkinson. (Hillen, Wagner, & Sage, 1996; Micieli, Martignoni, Cavallini, Sandrini, & Nappi, 1987; Senard et al., 1997). Hasta valores de casi un 60% y es sintomática en el 20% de los pacientes evaluados. (Magalhaes, Wenning, Daniel, & Quinn, 1995).

En la AMS, la hipotensión ortostática se define como una caída de la tensión arterial sistólica (TAS) de 30mmhg, o caída de la tensión diastólica (TAD) de 15mmhg después de 3 minutos de bipedestación posterior al reposo en supino (Gilman et al., 2008). En el registro europeo de atrofia multisistémica se encontró disregulación ortostática en el 75% de los pacientes evaluados, definida como: caída de tensión arterial sistólica de al menos 20mmhg o 10mmHg o más en la diastólica en un 59% de los pacientes, y una caída de 30mmHg o más en la tensión arterial sistólica y 15 mm Hg o más en la diastólica en el 46% restante. En este estudio se reportó síncope ortostático en 19% de pacientes. (Stefanova et al., 2009).

Existen otras patologías que cursan con hipotensión ortostática y deben considerarse en el diagnóstico diferencial como la Falla autonómica pura (FAP), en la cual se presenta grave hipotensión ortostática de origen neurogénico, que es causada por una generalizada denervación simpática sin neurodegeneración central, por lo que en esta enfermedad se considera que la lesión es postganglionar. En la Atrofia multisistémica, la insuficiencia autonómica se produce con evidencia de neurodegeneración central, por lo que se considera que la lesión es preganglionar, en la enfermedad de Parkinson, la neurodegeneración es mixta, central y periférica. (David S. Goldstein, 2003)

Es útil clasificar la hipotensión ortostática de acuerdo a la naturaleza del ortostatismo en pasiva (test mesa inclinada), o activa (bipedestación). Se clasifica también según la fase en que se presenta como: la respuesta inicial a la bipedestación (primeros 30 segundos), la fase temprana de estabilización (uno a tres minutos), y la respuesta prolongada (mayor a cinco minutos). Los ajustes circulatorios a los cambios posturales en la fase inicial y la fase temprana de estabilización son gobernados exclusivamente por el sistema nervioso. Es prioritaria la integridad del flujo vasomotor simpático a la resistencia de vasos de

capacitancia esplénicos, más que los mecanismos efectores cardíacos. Bajo circunstancias normales, la activación de sistema simpático y el eje renina angiotensina logran mantener la presión arterial durante el ortostatismo prolongado y La liberación de vasopresina se limita al estrés ortostático hipotensivo. El control barorreceptor arterial del tono simpático, en combinación con la magnitud del volumen sanguíneo central son los componentes más importantes de la normotensión postural. (Wieling & Schatz, 2009)

En pacientes con hipotensión ortostática se encuentra evidencia de alteraciones en mecanismos barorreflejos y pérdida de inervación simpática que es más notable en el corazón. En sujetos normales la respuesta inicial al ponerse en pie, es la caída de 500 a 1000 ml de sangre y una reducción del retorno venoso y el gasto cardíaco. El reflejo barorreceptor evita la disminución resultante en la presión arterial, aumentando el tono simpático y disminuyendo el tono vagal. Además la vasopresina es liberada desde la hipófisis aumentando la resistencia vascular periférica, el retorno venoso y el gasto cardíaco. Como resultado, la respuesta normal a la bipedestación es una disminución modesta de la TAS de 5 a 10 mm Hg y un aumento de la TAD similar, así como un aumento compensatorio en la frecuencia del pulso de 10 a 25 latidos por minuto (Walter, 2008) sin embargo en la enfermedad de Parkinson se afecta el barorreflejo y por lo tanto la tensión arterial no se recupera adecuadamente.

La evaluación del barorreflejo cardiovagal, permite valorar la función autonómica y se realiza mediante el cálculo de la ganancia barorreflejo cardiovagal (GBR) que consiste en una relación entre el intervalo entre los latidos del corazón y la tensión arterial sistólica, durante la fase II de la maniobra de Valsalva, después de la administración intravenosa de un vasoconstrictor o vasodilatador. Análogamente el aumento de barorreflejo simpático-neural puede calcularse a partir de cambios en el tráfico en los nervios simpáticos, mediante la medición de las concentraciones de noradrenalina plasmática o la medición de la resistencia vascular.

Con la edad la ganancia barorreflejo cardiovagal disminuye en pacientes con enfermedad de Parkinson versus controles pareados por edad. En 24 de 26 pacientes con EP e hipotensión ortostática la ganancia barorreflejo-cardiovagal es < 2 ms/mm Hg. El promedio de < 1 ms/mmHg, fue muy inferior al promedio de 6 ms/mm Hg en controles. En pacientes con EP sin hipotensión ortostática, sólo la mitad tiene aumento < 2 ms/mmHg, con promedio de 3,2 ms/mmHg (D. S. Goldstein, Pechnik, Holmes, Eldadah, & Sharabi, 2003).

1.1.2 Levodopa e hipotensión ortostática

El uso de levodopa combinado con carbidopa, disminuye la transformación de levodopa a dopamina fuera del SNC, sin embargo, existe un incremento en las concentraciones de dopamina, y su metabolito deaminado ácido dihidroxifenilacético en plasma. La dopamina como agente presor, requiere altas dosis, pero cuando se infunden dosis bajas presenta efectos vasodilatadores, por estimulación de receptores dopamina D1 en músculo liso de vasos sanguíneos y posiblemente estimula receptores D2, inhibitorios, disminuyendo la liberación de norepinefrina desde los nervios simpáticos. La dopamina también aumenta la natriuresis y diuresis, que promueven la depleción de líquido extracelular y volumen sanguíneo. Así en contexto de disminución de inervación simpática y falla barorrefleja, la vasodilatación causada por dopamina y la hipovolemia, puede disminuir la presión arterial, durante reposo en supino y la bipedestación. Así la levodopa podría incrementar la aparición de HO, en paciente con alteraciones de mecanismos simpaticoneural y barorreflejo, que son parte del proceso de enfermedad. (David S. Goldstein, 2003)

Clásicamente se ha asociado el uso de levodopa, a la generación de hipotensión ortostática, pero los recientes trabajos han fallado en soportar esta teoría, se ha encontrado que pacientes con o sin uso de levodopa, presentan hipotensión ortostática en EP sin que su frecuencia aumente por el uso del medicamento.

1.1.3 Disfunción autonómica en enfermedad de Parkinson

- **Neurodegeneración central**

Las lesiones neuronales centrales que producen fallas en barorreflejo son en gran parte desconocidas, en Enfermedad de Parkinson las lesiones se desarrollan inicialmente en el núcleo dorsal motor del vago y glossofaríngeo, así como el núcleo olfatorio anterior. Con la progresión de la enfermedad, estructuras del tegmento pontino tales como el complejo ceruleus-subceruleus, poco a poco son involucrados (H. Braak, Del Tredici, et al., 2003).

El locus cerúleos se cree que tiene un papel importante en la regulación central de mecanismos simpáticos cardiovasculares. La reducción de la actividad simpática cardíaca puede estar asociada con el daño simpático central en el locus cerúleos y otras estructuras (Ward & Gunn, 1976). Se conoce que la pérdida celular o la formación de cuerpos de Lewy son comunes en el locus cerúleos, las concentraciones de norepinefrina en el cerebelo son bajas en EP y las fibras del locus cerúleos no transmiten adecuadamente hacia neuronas preganglionares simpáticas.

En EP se ha observado una pérdida en las células C1 de la médula rostral ventrolateral, que normalmente, se proyectan a neuronas preganglionares simpáticas (feniletanolamina- Nmetiltransferasa). El núcleo del tracto solitario es el principal sitio de terminación de las fibras aferentes barorreceptoras, y la actividad de la dopamina β -Hidroxilasa, que cataliza la conversión de dopamina a norepinefrina, es mayor en este tramo. El núcleo motor dorsal del nervio vago puede tener pérdida de células o cuerpos de Lewy en la EP. EL núcleo ambiguo, implicado en la bradicardia refleja, no parece estar implicado. (Benarroch, Schmeichel, & Parisi, 2003; Freed, 1990; Gai, Geffen, Denoroy, & Blessing, 1993; Halliday et al., 1990; Kish, Shannak, Rajput, Gilbert, & Hornykiewicz, 1984)

▪ **Denervación simpática periférica**

Normalmente la concentración de norepinefrina se duplica dentro de los 5 minutos del cambio de posición, desde la posición supina a la bipedestación y proporciona una forma indirecta de medir la denervación simpática (Lake, Ziegler, & Kopin, 1976). En pacientes con EP sin hipotensión ortostática el incremento en concentración de noradrenalina es mayor a 60%, Y en aquellos con ortostatismo se encontró menor incremento en consonancia con deficiencias en función barorrefleja-simpaticoneural. Así, en la enfermedad de Parkinson, la hipotensión ortostática se asocia con disfunción barorrefleja-cardiovagal y simpaticoneural.

En un estudio 22 de los 23 pacientes con EP con hipotensión ortostática, se encontró la noradrenalina plasmática en decúbito < 2 nmol/L y ganancia barorreflejo- cardiovagal < 2 ms/mm Hg, y sólo 6 de 15 con EP sin Hipotensión ortostática tenían ambos ($p = 0,0002$). De cada diez pacientes con EP y uno de estos criterios sólo uno tenía Hipotensión Ortostática En 19 de 25 pacientes con EP con Hipotensión Ortostática se encontró disfunción barorreflejo simpaticoneural y un menor incremento en la concentración de norepinefrina, pero sólo se encontró en cuatro de 28 pacientes con EP sin hipotensión ortostática ($p < 0,00001$). Lo que indica que la falla barorrefleja, con la participación de ambos circuitos cardiovagal y simpaticoneural, asociado con denervación simpática produce la hipotensión ortostática en la enfermedad de Parkinson. (D. S. Goldstein et al., 2003)

▪ **Denervación cardíaca simpática**

La 123 I-Metaiodobenzilguanidina (MIBG) es un análogo de la noradrenalina que utiliza el sistema transportador de recaptación en las neuronas simpáticas

postganglionares y permite identificar la pérdida de las neuronas simpáticas postganglionares. En los pacientes con EP se ha demostrado que la captación miocárdica de MIBG disminuye, lo que es aún evidente en pacientes con enfermedad en estadio temprano (estadio Hoehn y Yahr I - II). (Takatsu et al., 2000)

La tiroxina hidroxilasa cataliza el paso limitante de velocidad (Tirosina / DOPA) de la síntesis de catecolaminas. La tinción de inmunohistoquímica con tiroxina hidroxilasa (TH) demostró que en pacientes con EP hubo una disminución significativa de los axones inmunoreactivos. La pérdida estructural ha sido demostrada mediante tinción inmunohistoquímica para proteína de neurofilamentos (NF) y TH en muestras del fascículo izquierdo de la pared anterior del ventrículo. La presencia de NF indica presencia física de los axones, la presencia de TH es un marcador funcional. En comparación con los controles, hubo profundas disminución en los axones NFp y TH en pacientes con EP, los axones TH están casi completamente ausentes indica que los nervios simpáticos están morfológicamente degenerados. (Post, Singer, & Papapetropoulos, 2008).

En la Enfermedad de Parkinson la mayoría de pacientes tienen pérdida parcial de la inervación simpática del corazón, según las bajas concentraciones de radioactividad en miocardio después de la inyección de agentes de MIBG y Fluoro-dopamina. La mitad de pacientes EP sin Hipotensión ortostática tienen una pérdida de radiactividad 18 Fluoro-dopa en forma difusa, en el ventrículo izquierdo, y la mayoría de los otros tienen pérdida localizada de la pared lateral o inferior además la pérdida de radioactividad progresa con el tiempo. La prevalencia de MIBG en pacientes con EP que el 41%. Además muchos pacientes con EP con hipotensión ortostática son asintomáticos.

Los estudios con MIBG y PET (6F-DA) han revelado que la denervación simpática cardíaca es independiente de HO, lo cual puede significar que los daños en los nervios cardiacos precede el daño a los nervios periféricos autonómicos, siendo el daño de este último uno de los principales contribuyentes al desarrollo de HO. (D. S. Goldstein, 2007). Así la denervación simpática cardíaca, parece ser casi universal en los pacientes con EP que tienen hipotensión ortostática neurogénica, y en la mitad de los pacientes sin hipotensión ortostática, por lo tanto, la denervación cardíaca no causa por sí sola la hipotensión ortostática, que está más relacionada con la neurodegeneración central y la denervación simpática periférica.

Otros estudios han realizado la importancia de la alfa sinucleína (α -syn), que es una proteína clave en la fisiopatología de la EP, la cual es abundante en neuritas

y cuerpos de Lewy. En pacientes con formas de EP hereditaria asociada a mutación de gen de α -syn se ha reportado denervación cardíaca simpática, hipotensión ortostática y falla del barorreflejo cardiovagal.(D. S. Goldstein, Li, & Kopin, 2001)

En individuos que murieron sin presentar parkinsonismo, estudios patológicos revelaron cuerpos de Lewy, de lo que se concluye que éstos pueden preceder los síntomas motores. Sobre estos individuos un estudio mostro agregados α -syn en nervios epicárdicos distales, más abundante en enfermedad por cuerpos de Lewy incidental con preservación de axones Tiroxina Hidroxilasa inmunoreactiva (THir), que en aquellos con disminución de axones THir. Agregados de α -syn en nervios epicárdicos está asociada con disminución de axones THir.

En enfermedad por cuerpos de Lewy incidental con preservación de axones THir, los agregados de α -syn fueron más abundantes en los nervios epicárdicos que en los ganglios simpáticos paravertebrales, lo cual fue inverso en aquellos pacientes con axones THir ausentes. Así la acumulación de α -syn en axones simpáticos epicárdicos distales, precede su acumulación en cuerpos neuronales y neuritas ganglionares, sugiriendo una degeneración centripeta de los nervios simpáticos, Que se relaciona con la aparición de denervación cardíaca por métodos de MIBG, y 6 fluorodopa, en EP, aún desde estadios tempranos.(D. S. Goldstein, 2010; Orimo et al., 2008)

- **Disfunción parasimpática**

Aunque la evidencia estructural y funcional de la disfunción parasimpática en la enfermedad de Parkinson es mucho menor que la compatible con disfunción simpática, se ha encontrado a nivel preganglionar, a partir de la hipótesis de Braak que propone que los cambios observados en la sustancia negra pars compacta (SNpc) podrían deberse al transporte retrógrado de una toxina patógena neurotrópica desde su entrada por tracto gastrointestinal por el sistema vagal (Heiko Braak et al., 2002; H. Braak, Rub, Gai, & Del Tredici, 2003).

Los cambios iniciales patológicos, por lo tanto, podrían ocurrir en el núcleo motor dorsal del Vago (MDV). En base a esta teoría, investigadores inyectaron una solución de inhibidores del proteosoma (una neurotoxina dopaminérgica que previamente se había informado que induce la degeneración de la SNpc y el MDV, después de la inyección directa) en la pared ventral del estómago de ratas en un esfuerzo por provocar lesión retrógrada, y simular el efecto de una toxina o patógeno que cause daños neurotrópicos en el sistema ubiquitina-proteosoma a partir de invasión desde el tracto Gastrointestinal. Los estudios inmunohistoquímicos revelaron tanto presencia de la microglía activada y agregados de α -sinucleína en las neuronas del MDV, sin embargo no hubo

reducción en el número de neuronas del MDV. Los autores sugieren que este último hallazgo puede ser debido a la exposición insuficiente para el inhibidor de proteosoma y sugiere estudios adicionales en este campo. (Miwa, Kubo, Suzuki, & Kondo, 2006)

En datos obtenidos a partir de un estudio neuroanatómico post-mortem en pacientes con EP, el inmunoanálisis reveló la presencia de inclusiones de α -syn en las neuronas parasimpáticas del MDV, una vez más destacando la participación de las neuronas parasimpáticas preganglionares en la patología de la EP (H. Braak, Sastre, Bohl, de Vos, & Del Tredici, 2007)

La disfunción de neuronas postganglionares parasimpáticas cardíacas también se puede inferir por estudios recientes realizados en la variabilidad de frecuencia cardíaca (VFC). Los investigadores examinaron VFC de acuerdo con el ritmo circadiano de pacientes EP con diagnóstico de novo. Ciertos componentes de la VFC reflejan efectos moduladores parasimpáticos sobre el corazón, incluyendo los componentes LF (baja frecuencia) y SD1 de Poincaré. El primero se suprimió de manera significativa durante las horas de la noche, mientras que el segundo fue suprimido durante el día y la noche. Estos hallazgos muestran que la habilidad posganglionar del sistema nervioso parasimpático para modular el latido cardíaco se ve afectada, aun en pacientes con EP de novo. (Pursiainen et al., 2002) .

Por lo tanto, los estudios parecen apuntar hacia algún tipo de disfunción en este nivel, a pesar de que la actual falta de evidencia molecular evita una total conclusión sobre la existencia de denervación posganglionar parasimpática cardíaca.

1.1.4 Disfunción autonómica en Atrofia Multisistémica

La edad promedio de inicio de AMS es de 54 años, con una duración media de 9 años, la muerte sobreviene principalmente debido a aspiración y neumonía. Además de las características motoras de parkinsonismo y ataxia, la AMS se caracteriza por síntomas de disfunción autonómica como hipotensión ortostática, disfunción eréctil, disminución en la sensibilidad genital de pacientes de sexo femenino y la incontinencia de urgencia o la retención urinaria, los que se producen temprano e incluso, anteceden frecuentemente al inicio de los síntomas motores por meses o años. En la mayoría de los casos, la disfunción autonómica empeora gradualmente hasta poner en peligro, no sólo la función cardiovascular y urogenital, sino también la función del aparato respiratorio, gastrointestinal, termorregulador y finalmente la vida. (Stefanova et al., 2009)

▪ Neurodegeneración central

Patológicamente la hipotensión ortostática parece estar relacionada con la pérdida de neuronas preganglionares simpáticas de la columna intermediolateral (IML) de la médula espinal toracolumbar, que constituyen el núcleo preganglionar simpático primario. Múltiples investigadores más notablemente Oppenheimer han identificado una fuerte correlación entre los casos de AMS con insuficiencia autonómica y disminución del número de células en el IML. Se ha sugerido que la hipotensión ortostática se correlaciona con la depleción celular de aproximadamente 50% en IML. En la serie de Oppenheimer de 21 casos de AMS, el recuento de células del cuerno lateral de pacientes con insuficiencia autonómica fueron el 25% de las encontradas en controles, en los casos sin insuficiencia autonómica, había una reducción hasta de 50% en comparación con los controles. (Oppenheimer, 1980).

La Pérdida de células patológicas no se limita a los núcleos simpáticos. El núcleo de Onufrowicz se encuentra entre segmentos sacros S2 y S3 y media el control parasimpático de la vejiga, el recto, y la función eréctil. La disfunción autonómica en AMS, se ha asociado con la pérdida degenerativa de células en el núcleo de Onufrowicks. Aunque morfológicamente, los cuerpos celulares pueden parecerse a las neuronas motoras somáticas, sin embargo, la pérdida de células parece ocurrir en AMS, pero no en enfermedades de las neuronas motoras como esclerosis lateral amiotrófica. (R. J. Polinsky et al., 1991).

Las lesiones de las áreas supraespinales que participan en el control autonómico central, como el núcleo motor dorsal del vago, núcleo Edinger - Westphal, hipotálamo posterior, la formación reticular del tronco cerebral y médula ventrolateral también contribuyen a la insuficiencia autonómica. Se desconoce si el sustrato neuropatológico de la autonómica insuficiencia difiere entre las variantes de AMS, cerebelosa (AMS-C) y Parkinsoniana (AMS-P) (R. J. Polinsky et al., 1991; Wenning et al., 2012)

El estudio de los neurotransmisores y sus metabolitos en LCR evalúa indirectamente la integridad de las vías del SNC. Sin embargo estos estudios son complicados por varios factores, entre ellos: diferentes vías del SNC utilizan el mismo neurotransmisor; un neurotransmisor puede ser excitatorio en una vía, e inhibitorio en otra, el metabolismo de neurotransmisores puede diferir en SNC que en periférico; etcétera. Algunos experimentos con un control adecuado de estos factores, encontraron que los niveles de MHPG, HVA, 5-HIAA, la acetilcolinesterasa, somatostatina y factor liberador de corticotropina son todos bajos en AMS y normal en FAP. Estos resultados sugieren que la disfunción autonómica de AMS se asocia con disfunción central, mientras que la disfunción

autonómica del FAP parece no correlacionarse con lesión central (R. Polinsky, 1992)

- **Denervación simpática periférica**

La concentración de norepinefrina en el plasma es baja en la FAP por denervación simpática, pero es normal en AMS. En FAP hay pequeños cambios en la tensión arterial en respuesta a medicamentos que alteran liberación de noradrenalina, lo contrario en AMS. En la insuficiencia autonómica pura hay disminución de tirosina hidroxilasa en los nervios epicárdicos pero es normal en AMS lo que diferencia la lesión postganglionar de la preganglionar.

La evidencia de los estudios funcionales descritos previamente sobre disfunción simpática, con la medición de niveles de norepinefrina plasmática basal, a la bipedestación y posterior a infusión de tiramina, han encontrado normalidad en AMS, apoyando integridad de nervios simpáticos postganglionares y sugiere una lesión preganglionar simpática. (Parikh, Diedrich, Biaggioni, & Robertson, 2002)

El número de neuronas en los ganglios simpáticos no está severamente reducido en AMS, y pueden presentar solo cambios histológicos menores. Al mismo tiempo, parecen haber una pérdida de axones preganglionares y una severa deficiencia de las terminaciones nerviosas preganglionares. La pérdida de estas terminaciones nerviosas parece ser específica, ya que las fibras del sistema sensorial se encuentran en abundancia normal. Esto contrasta con FAP, en el que el número de neuronas postganglionares en los ganglios está reducido severamente. Por otra parte, las neuronas observadas tienen anomalías como cuerpos de Lewy, neuritas eosinófilas distorsionadas, y altas concentraciones de lisosomas. Estos resultados apoyan aún más la dicotomía de daño autonómico periférico en FAP y central en AMS. (Matthews, 1992)

La respuesta adrenomedular refleja a la hipoglucemia, está mediada por sensores de glucosa central y un arco eferente preganglionar simpático. Por lo tanto, los estudios con controles normales sometidos a la hipoglucemia, revelan que las neuronas preganglionares simpáticas liberan acetilcolina (ACh) en los receptores nicotínicos de células adrenomedulares y estimulan la liberación de adrenalina y NE. La respuesta de epinefrina a la hipoglucemia está mitigada tanto en AMS como en FAP. Sin embargo, cuando se administra earecolina (un análogo de la ACh) en el contexto de bloqueo muscarínico, para permitir estimulación selectiva del receptor nicotínico, los pacientes con AMS pero no aquellos con FAP, aumentan su nivel de epinefrina en plasma, consistente con un deterioro preganglionar corregido por agonismo exógeno. El hecho de que los sujetos con FAP no responden a la estimulación aferente (hipoglucemia) o a estimulación exógena eferente preganglionar confirma aún más el deterioro periférico o postganglionar que distingue la FAP de AMS. (R. J. Polinsky et al., 1991)

Estudios imagenológicos cardíacos también se ha usado para distinguir entre la EP con insuficiencia autonómica y AMS. Varios estudios han demostrado pobres captación cardíaca MIBG en EP con insuficiencia autonómica, independiente de la gravedad de los síntomas autonómicos o motores. En comparación, esta variable es normal en AMS. (Oppenheimer, 1980) En un estudio, cuando los pacientes se clasificaron en EP o AMS por criterios estrictos se encontró que MIBG PET de corazón parece ser sensible (92,5%) y específico (100%) para discriminar EP y AMS. (R. J. Polinsky et al., 1991) En conclusión, La evidencia indica que en AMS, la estructura y la función simpática periférica está respetada al menos parcialmente. (D. S. Goldstein, 2007)

▪ **Disfunción parasimpática**

Aunque se ha propuesto la medición de acetilcolina como indicador de disfunción parasimpática, esta no ha sido posible ya que a diferencia de la norepinefrina, la cual es el único neurotransmisor simpático postganglionar con una estabilidad en plasma que permite una medición relativamente simple, la acetilcolina se encuentra no solo en sinapsis postganglionares de nervios parasimpáticos, sino también en la porción preganglionar del sistema simpático y parasimpático, además que en sinapsis de neuronas simpáticas colinérgicas y en la unión neuromuscular. Además es extremadamente lábil en plasma.

Entre otros marcadores que se han estudiado se ha encontrado que la hipoglucemia inducida por insulina estimula ambos brazos del sistema nervioso autonómico. En sujetos normales, se ha demostrado que los polipéptidos pancreáticos se elevan rápidamente en respuesta a la hipoglucemia, esta respuesta es abolida por vagotomía. Esta respuesta es mínima en sujetos con FAP y en la mayoría con AMS. Los sujetos con AMS que tienen alguna respuesta a la hipoglucemia pierde esta capacidad cuando la enfermedad progresa. Estas observaciones son consistentes con una limitada capacidad del flujo parasimpático central y / o periférico para permitir la liberación del péptido pancreático en AMS.

Los estudios respecto a la disfunción parasimpática periférica proveen algunos indicios en AMS y FAP, sin embargo son aún menos definitivos que los estudios de disfunción simpática (R. J. Polinsky, Taylor, Chew, Weise, & Kopin, 1982)

1.2 Pruebas de valoración para función autonómica cardiaca

Existen diversas pruebas de evaluación de la función autonómica cardiaca, algunas con mayores requerimientos técnicos que otras, y por lo tanto con un mayor costo. La variabilidad de la frecuencia cardiaca mediante la prueba de inspiración forzada es el índice más usado de función parasimpática cardiovagal. También existen estudios con la maniobra de Valsalva como marcador de la función parasimpática.

1.2.1 Relación 30:15

La relación 30:15 evalúa la respuesta fisiológica al medir la relación entre el aumento de gasto cardíaco, que se produce 15 segundos después de estar parado a la bradicardia relativa que se produce 30 segundos después. En bipedestación activa existe un aumento brusco de la frecuencia cardíaca con picos en aproximadamente 3 segundos, seguido por un aumento más gradual en 12 segundos después.

1.2.2 Maniobra de Valsalva

Es una maniobra simple que mide la integridad de los arcos reflejos arteriales y cardiopulmonar, para su realización el paciente sopla en un manómetro hasta alcanzar 40 mmHg por 5 segundos, mediante un registro electrocardiográfico continuo, se obtienen varias mediciones, entre ellas la Razón de Valsalva que consiste en una relación entre Intervalo R-R más largo (post-valsalva) dividido sobre el R-R más corto durante la maniobra de Valsalva que normalmente debe ser mayor a 1 (S. Braune, Reinhardt, Schnitzer, Riedel, & Lucking, 1999).

1.2.3 Test de Mesa inclinada (*head-up tilt test*)

La respuesta de la presión arterial al cambio postural en la mesa inclinada, reduce al mínimo la respuesta compensatoria debido a la activa contracción de los músculos puede exagerar esta respuesta y dar lugar así a una prueba más sensible que la bipedestación activa, sin embargo la segunda es más fácil de realizar junto a la cama del paciente y considerablemente más económica. (Ziemssen & Reichmann, 2010)

En los sujetos normales la TAS cae mínimamente después 1-2 minutos de pie, TAD aumenta 10 mm Hg y la frecuencia cardíaca aumenta en 10 latidos/min. En falla autonómica severa los cambios en presión arterial y alteraciones del ritmo

cardíaco son evidentes después de 5-10 minutos de la mesa basculante o la bipedestación activa. Fallas leves pueden requerir un período más largo de evaluación.

Robertson sugiere considerar el llamado tiempo de espera, que significa el tiempo necesario para que con la bipedestación activa el paciente, por síntomas ortostática, se vea obligado a sentarse. Una persona es considerablemente afectada en su vida diaria, si el tiempo es inferior a 30 segundos. (Robertson, 2008)

1.2.4 Test de inspiración profunda

La respiración rítmica programada se realiza en posición supina. Consiste en realización inspiraciones y expiraciones iguales a un ritmo de 6 respiraciones por minuto, es decir Inspiración y expiración en ciclos cada 10 segundos, el tiempo es medido por un metrónomo. La inhibición y la activación cardiovagal se cuantifican mediante monitorización electrocardiográfica continua. La diferencia entre la máxima y la mínima frecuencia cardíaca, por cada ciclo se obtiene y un promedio como índice de la arritmia respiratoria de origen vagal mediante una media de R-R de inspiración dividida sobre la media R-R de expiración.

La arritmia sinusal respiratoria es una aproximación de la actividad vagal eferente en el nodo sinoauricular. Se ha encontrado que arritmia sinusal respiratoria es menor, tanto en reposo y con la respiración profunda en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados y no tratados, en comparación con controles en edad y el sexo. La variabilidad de frecuencia cardíaca es menor en una minoría de pacientes con Enfermedad de Parkinson con disminución del gasto cardíaco.

1.2.5 Cold face test

Mediante la aplicación de un gel frío en la cara, se evalúa la respuesta de vasoconstricción, hipertensión y bradicardia, como evaluación de la respuesta vagal, pero no hay datos clínicos que soporten esta técnica para el uso diario. Los nociceptores aferentes se activan, aferentes simpáticas y algunas veces vagales llevan las señales al núcleo del tracto solitario y a través de reflejos y los centros superiores del cerebro envía señales a través de la médula rostral ventrolateral, donde eferentes motores cardiovasculares se localizan.

Existen interacciones complejas y aun imperfectamente entendidas con las neuronas barorrefleja en el RVLM, tal que los reflejos autonómicos pueden integrar e influir en los efectos de unos a otros

1.2.6 Monitoreo 24 h presión arterial ambulatoria (MAPA)

La máxima carga de la presión arterial nocturna es asociada a una mayor prevalencia de daño de órganos diana. Una gran proporción de la EP y los pacientes con MSA presentó una alteración en monitoreo de 24 h. se encontró muy buena correlación entre la hipotensión ortostática y alteración en MAPA. (Oka et al., 2006)

1.2.7 Reflejo presor al ejercicio

El sujeto primero toma una empuñadura generando presión máxima. A partir de entonces un porcentaje de esta máxima, a menudo el 30%, se mantiene durante un período de tiempo hasta el agotamiento. La combinación de los reflejos es a menudo llamado el reflejo presor al ejercicio ya que producen un aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. A menudo, después de un período de empuñadura estática un manguito de presión arterial se infla a una presión suprasistólica en el brazo utilizado para la maniobra para atrapar a los metabolitos que producen el metaboreflejo. Una vez que la presión es liberada, esto separa a los cambios debido a la metaboreflejo de los debidos a los otros reflejos.

1.2.8 Elevación pasiva de los miembros inferiores (Trendelenburg modificada)

La elevación pasiva de los miembros inferiores es una maniobra que induce cambios hemodinámicos al aumentar la volemia a nivel central, aumentando el retorno venoso, el volumen en el ventrículo derecho y la fracción de eyección del ventrículo derecho. Aumenta la precarga y el gasto cardíaco, y produce cambios en la frecuencia cardíaca.

Además se ha reportado un incremento en la presión de cierre de arteria pulmonar,(Boulain et al., 2002; Pozzoli et al., 1997) volumen telediastólico del ventrículo izquierdo(Kyriakides et al., 1994) onda E del flujo mitral,(Paelinck, van Eck, De Hert, & Gillebert, 2003; Takagi et al., 1989) y tiempo eyección del ventrículo izquierdo(Monnet et al., 2006), soportando la evidencia que el volumen de sangre trasferido al corazón durante la maniobra de elevación pasiva de miembros inferiores, es suficiente para incrementar la precarga cardíaca izquierda. Dichos cambios se desvanecen cuando las piernas regresan a la posición horizontal y no son sostenidos cuando se mantiene la elevación prolongadamente. (Monnet & Teboul, 2008)

La frecuencia cardíaca mediante esta técnica se evaluó en un estudio con pacientes con enfermedad coronaria durante anestesia general para bypass

coronario. Se encontraron reducciones de la frecuencia cardiaca posterior a un minuto de la elevación de los miembros inferiores a 60° de 75 ± 10 latidos por minuto en reposo a 66 ± 7 latidos/min en los pacientes del grupo A con fracción de eyección de ventrículo derecho RVEF normal ($>45\%$) y de 72 ± 15 a 66 ± 12 latidos/min en pacientes del grupo B con fracción de eyección disminuida ($<40\%$) posterior a un minuto del descenso de los miembros inferiores a la posición de reposo la frecuencia cardiaca se elevó rápidamente hacia sus valores iniciales en el grupo A a 69 ± 7 latidos/minuto y en el grupo B a 65 ± 13 latido/minuto.

En grupo A también el índice de volumen de fin de diástole ventrículo derecho (105 ± 17 a 133 ± 29 ml/m²), índice de volumen de fin de sístole ventrículo derecho (61 ± 13 a 77 ± 24 ml/m²), el gradiente de presión arterial sistémica sistólica /presión ventrículo derecho (de 93 ± 24 a 113 ± 22 mmHg) y presión arterial sistémica diastólica /presión ventrículo derecho (de 58 ± 11 a 66 ± 12 mmHg) aumentaron significativamente. El índice cardiaco no incremento significativamente (de 3.28 ± 0.6 a 3.62 ± 0.6 l/min/m²), RVEF no cambio significativamente. En grupo B, se encontró el índice de volumen de fin de diástole ventrículo derecho (de 171 ± 50 a 142 ± 32 ml/m²), y el radio de volumen /presión de fin diástole de ventrículo derecho RVED V/P (de 71 ± 24 a 39 ± 7 ml/mmHg) significativamente disminuyeron. El índice cardiaco y el gradiente presión arterial sistémica diastólica / presión ventrículo derecho no cambio..

Se concluyó en este estudio, que la elevación pasiva de miembros inferiores causo un empeoramiento en la función del ventrículo derecho del grupo B, con valores estables del índice cardíaco, del gradiente de presión sistólica y diastólica arterial sistémica / presión de ventrículo derecho (los cuales indican suplencia de oxígeno), marcada disminución de la RVED V / P (la cual es inversamente proporcional al el consumo de oxígeno). En comparación con el grupo A, donde el índice cardíaco, gradiente de presión sistólica y diastólica arterial sistémica / presión ventrículo derecho aumentó, y el RVED V/P se redujo ligeramente. (Bertolissi, Da Broi, Soldano, & Bassi, 2003)

Por el reto que supone sobre el sistema cardiovascular, la hemos considerado como una posible prueba de evaluación de la función autonómica cardiovascular, en especial para medir la variabilidad de la frecuencia cardiaca, además es una prueba rápida, fácil y económica, que puede ser utilizada de rutina.

1.3. Variabilidad de frecuencia cardiaca

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), o variabilidad R-R, describe las variaciones entre latidos consecutivos y brinda información sobre el funcionamiento de sistema nervioso autonómico simpático y parasimpático. A través de la evaluación del ritmo cardiaco, controlado por el nodo sinoauricular, que es modulado por el sistema simpático y parasimpático. El sistema simpático tiende a aumentar la frecuencia cardiaca y su respuesta es lenta (unos pocos segundos). La actividad parasimpática, por otra parte, tiende a disminuir la frecuencia cardíaca y su respuesta es más rápida (0.2 a 0.6 segundos) (Berntson et al., 1997) Además del control central, hay unos mecanismos de retroalimentación que pueden proporcionar reflejos rápidos, uno de esos mecanismos es el barorreflejo arterial.

El análisis espectral de la tensión arterial sistólica también tiene dos componentes: los componentes de baja frecuencia y alta frecuencia similares a los del intervalo RR. La evidencia sugiere que el componente de baja frecuencia de la variabilidad de la presión arterial LF-TAS, está mediada por los cambios en la resistencia vascular periférica, que a su vez están controlados por cambios en la actividad vascular del nervio simpático. Por el contrario, el componente de alta frecuencia de la presión arterial HF-TAS ha sido considerado como independiente del sistema nervioso autónomo.(Zhang et al., 2002)

La regulación autonómica cardiovascular a largo plazo, puede cuantificarse mediante el convencional EKG de 24 horas, y el análisis espectral, que mide dominios de tiempo y frecuencia cardiaca. El control simpático de variabilidad de frecuencia cardiaca, tiene un inicio más retardado y gradual que es más difícil de medir, luego los análisis de variabilidad valoran principalmente disfunción parasimpática.(Tulppo, Makikallio, Takala, Seppanen, & Huikuri, 1996). El análisis espectral de las 24 horas muestra que en sujetos normales, baja y alta frecuencia expresadas en unidades normalizadas exhiben un patrón circadiano y las fluctuaciones de reciprocidad, con valores más altos de la LF en el día y de la HF en la noche.

El análisis de VFC obtiene dominios del tiempo y de frecuencia. Los llamados dominios de tiempo (cuadro 1), miden VFC en cualquier momento del tiempo a partir del análisis de los intervalos RR, entre complejos sucesivos. Pueden ofrecer información como variables de dominio del tiempo simples o complejas,

mediante análisis estadísticos simples. Entre ellas, actualmente se consideran las medidas estadísticas: 1.SDNN (estima toda VFC), 2.índice triangular VFC (estima toda VFC), 3.SDANN (estima componentes de largo plazo VFC), 4. RMSSD (estima componentes de corto plazo VFC)("Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology," 1996)

Cuadro 1 Dominios de tiempo en Variabilidad de Frecuencia Cardíaca

RR media: media de intervalos RR

SDNN: la desviación estándar de intervalos RR, equivale a la raíz cuadrada de la varianza

SDAN: desviación estándar de la media de intervalos RR

RMSSD: raíz cuadrada de diferencia de medias al cuadrado de los sucesivos intervalos RR,

NN50: número de intervalos RR, mayores a 50ms

pNN50: proporción entre NN50 y el número total de intervalos RR

Índice triangular VFC. Integral del histograma (total intervalos RR) dividido por su altura

También se miden los dominios de frecuencia, que ofrecen información básica de cómo el poder (varianza) se distribuye en función de la frecuencia. En los métodos de dominio de frecuencia, se calcula una estimación de Densidad de Potencia Espectral (PSD) para la serie de intervalos RR. Las estimaciones regulares de PSD suponen implícitamente un muestreo equidistante y, por lo tanto, la serie de intervalos RR se convierte en series de muestras equidistante por métodos de interpolación previos a la estimación de PSD. En el análisis de la VFC, la estimación de PSD se lleva a cabo generalmente utilizando métodos paramétricos y no paramétricos. Basados en transformación de Fourier (TFF) o métodos de regresión Autoregresión (AR), independiente del método utilizado, sólo es una estimación del PSD real.

Las fluctuaciones de frecuencia cardíaca reflejan la modulación del nódulo sinusal. (Malliani, Pagani, Lombardi, & Cerutti, 1991) Dos bandas espectrales suelen ser identificados: alta frecuencia (HF) se han asociado con cambios en la respuesta del sistema parasimpático. Y los componentes de baja frecuencia (LF) se han asociado con el sistema simpático y parasimpático, se obtiene una relación LF/HF. En registros a largo plazo, los componentes de HF y LF representan sólo aproximadamente el 5% del poder total. Aunque los componentes ULF y VLF representan el restante 95% del total, los correlatos fisiológicos de estas bandas aun no son claros

El pico de frecuencia baja LF equivale alrededor de 0,1Hz (de 0,04 a 0,15 Hz), y el pico de alta frecuencia HF equivale a 0,25Hz (0.15 a 0.4 Hz). El pico de alta frecuencia HF se considera generalmente como relacionado con la arritmia sinusal respiratoria, por lo que representa la modulación del tono vagal, mientras que el componente de baja frecuencia LF se cree que tiene su origen en las variaciones en la presión arterial (ondas de Mayer). La modulación de la presión arterial simpática es traducida en cambios en la frecuencia cardiaca a través de las acciones del brazo vagal del barorreflejo sinoaórtico. Así, el componente de baja frecuencia se refiere tanto a factores simpático como parasimpático. Aunque algunos investigadores han sugerido que sean principalmente de origen simpático (Malliani et al., 1991) .

Sin embargo estudios recientes han demostrado que LF no se asocia con concentraciones de norepinefrina cardiaca (spillover), pero sí se correlaciona con la ganancia barorreflejo, aunque se encontró un LF menor en pacientes con EP y denervación simpática evidenciada por 6 f-dopa, al hacer la corrección con la presencia o no, de falla de ganancia barorreflejo, se concluyó que la alteración en LF, correlaciona con alteración simpática a partir de la falla de ganancia barorreflejo, más que con la propia denervación cardiaca, además se encontró asociación entre LF Y GBR, a pesar de no presentar denervación cardiaca. (D. S. Goldstein, 2010; Moak et al., 2009; Rahman, Pechnik, Gross, Sewell, & Goldstein, 2011). Estudios adicionales se requieren para definir la significancia de estos hallazgos.

Las fluctuaciones por debajo de 0,04 Hz, por otro lado, no han sido estudiadas tanto como las frecuencias más altas. Estas frecuencias se suelen dividir en muy baja frecuencia (VLF, 0.003-0.04 Hz) y frecuencia ultra bajas (ULF, 0-0.003 Hz), pero en caso de registros de corto plazo, la banda ULF generalmente se omite. Estos ritmos de frecuencia más baja son característicos para las señales de VFC y se han relacionado con, por ejemplo, factores humorales tales como los procesos de termorregulación y el sistema renina-angiotensina. (Bertolissi et al., 2003). (Cuadro 2)

Cuadro 2 Dominios de Frecuencia en Variabilidad de Frecuencia Cardiaca

LF. Baja frecuencia. 0,04 a 0,15 Hz
HF alta frecuencia 0.15 a 0.4 Hz
LF/HF relación balance simpático- vagal
VLF, muy baja frecuencia 0.003-0.04 Hz
ULF, ultra baja frecuencia 0-0.003 Hz

Los métodos que se usan para la estimación de PSD son métodos paramétricos y no paramétricos, es decir basados en transformación rápida de Fourier FFT o métodos de regresión Autoregresión AR. En la mayoría de los casos, ambos métodos proporcionan resultados comparables. Las ventajas de los métodos no paramétricos son (1) la simplicidad del algoritmo utilizado (FFT, en la mayoría de los casos) y (2) la alta velocidad de procesamiento, mientras que las ventajas de los métodos paramétricos son (1) componentes espectrales más suaves que se pueden distinguir independientemente de las bandas de frecuencia preseleccionadas, (2) post-procesamiento fácil del espectro con un cálculo automático de los componentes de potencia de baja y alta frecuencia con una fácil identificación de la frecuencia central de cada componente, y (3) una precisa estimación de la PSD incluso en un pequeño número de muestras en las que se supone que la señal mantiene la estacionalidad. La desventaja básica de los métodos paramétricos es la necesidad de verificación de la idoneidad del modelo elegido y de su complejidad (es decir, el orden del modelo). Sin embargo, puede ser ventajoso para calcular el espectro con ambos métodos para tener resultados comparables (Marple, 1987)

En el programa de Kubios HRV, el espectro de la VFC se calcula con FFT (basado en el periodograma de Welch) y con AR. La Factorización del espectro en el método de AR es opcional. En el método de periodograma Welch la muestra se divide en segmentos superpuestos. El espectro luego se obtiene de un promedio de los espectros de estos segmentos. Este método disminuye la variación del espectro de FFT. Las bandas de frecuencias generalizadas en el caso de los registros a corto plazo de la VFC son la muy baja frecuencia (VLF, 0-0,04 Hz), de baja frecuencia (LF, 0.04-0.15 Hz) y alta frecuencia (HF, 0.15-0.4 Hz). Las medidas de dominio de frecuencia extraídas de la estimación de PSD para cada banda de frecuencia incluyen poderes absolutos y relativos de VLF, LF y bandas de HF, LF y HF en unidades normalizadas, la relación potencia LF / HF y frecuencias máximas para cada banda.

En el caso de espectro FFT, los valores absolutos de potencia para cada frecuencia se obtienen por simple integración del espectro en los límites de la banda. En el caso de Espectro AR, por otro lado, si factorización es habilitada, emergen distintos componentes espectrales para cada banda de frecuencia con una selección apropiada de la orden del modelo y los valores de poder absoluto se obtienen directamente como los poderes de estos componentes. Si la factorización esta deshabilitada. Los poderes de espectro AR se calculan como para el espectro de FFT. Los poderes de la banda en unidades relativas y normalizadas se obtienen a partir de los valores absolutos..(Tarvainen Mika P. Niskanen, 2008)

1.3.1 Registros a corto plazo

En los registros a corto plazo de 2 a 5 minutos de la variabilidad de frecuencia cardíaca se evalúan los 3 componentes espectrales VLF, LF y HF. La distribución de la potencia y la frecuencia central de LF y HF no son fijas sino que pueden variar en relación a los cambios en modulación autonómica de corazón. VLF evaluado en registros a corto plazo es una medida dudosa y se evita en la interpretación a corto plazo. La expresión de los componentes se hace generalmente en valores absolutos del poder (milésimas de segundo al cuadrado- ms^2). LF y HF también se puede medir en unidades normalizadas, que representa el valor relativo de cada componente de potencia en proporción a la potencia total menos el componente VLF. La representación de LF y HF en unidades normalizadas enfatiza el comportamiento controlado y equilibrado de las dos ramas del sistema nervioso autónomo. Además, la normalización tiende a minimizar el efecto de los cambios en la potencia total de los valores de componentes LF y HF Sin embargo, unidades normalizadas siempre deben ser citadas con valores absolutos de la potencia de LF y HF con el fin de describir completamente la distribución de potencia en los componentes espectrales.

En 1996, la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Norteamericana de estimulación y Electrofisiología apoyó un grupo de trabajo o *Task Force*, que publicó un artículo fundamental: "la variabilidad de la frecuencia cardíaca: Los estándares de medición, interpretación fisiológica y el uso clínico" ("Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology," 1996).

En este se sugiere que en los estudios de investigación de la VFC, la duración del registro está dictada por la naturaleza de cada investigación: Los métodos de dominio de frecuencia se deben preferir a los métodos de dominio de tiempo en los registros a corto plazo. La grabación debe durar al menos 10 veces la longitud de onda de la frecuencia límite inferior del componente investigado, y, a fin de garantizar la estabilidad de la señal, no debe ser sustancialmente extendida. Por lo tanto, la grabación de aproximadamente 1 minuto es necesaria para evaluar los componentes de alta frecuencia de la VFC, mientras que aproximadamente 2 minutos se necesitan para abordar el componente LF. Para estandarizar los diferentes estudios que investigan a VFC a corto plazo, se prefieren registros de 5-minutos. En general los dominios de tiempo se prefieren para los registros largos.

En el mismo artículo se dieron las referencia de valores normales de corto plazo de las medidas de la variabilidad del ritmo cardíaco (HRV) en adultos sanos se aproximaron a partir de estudios con pequeño tamaño de las muestras. Como resultado, estos datos se consideraron como "no aptos para determinadas conclusiones clínicas para servir de referencia." (Bigger et al., 1995)

1.3.2 Valores normativos

Aunque una VFC reducida es un poderoso e independiente predictor de un pronóstico adverso en pacientes con enfermedad cardiaca y en la población general. (H. J. Braune & Geisendorfer, 1995). La VFC no es una herramienta ampliamente utilizada en la práctica clínica. Cuestiones clave relacionadas con este hecho son los métodos de análisis apropiados, la duración de las grabaciones, y las condiciones en que deben realizarse. Podría decirse que un factor clave adicional es la falta de valores normativos acordados para la VFC, sin los cuales la clasificación de una VFC "anormal" sigue siendo difícil.

Una revisión sobre los valores normales de VFC para registros cortos en adultos sanos, se realizó evaluando 44 estudios con 21,438 participantes. Encontrando que las medidas de dominio de frecuencia, en comparación con el dominio del tiempo, demostraron una menor variación de la VFC entre estudios. En las medidas notificadas en unidades absolutas, la mayor variación se observó en HF (CV = 118%) con un rango de valores entre los estudios de 3.548 ms². La media del intervalo RR demostró la menor variación (CV = 10%, rango = 375 ms). En transformación logarítmica de las unidades, HF demostró una vez más la mayor variación entre los estudios (CV = 37%, rango = 6,87 unidades ln). El SDNN demostró la más pequeña variación (CV = 6%, rango de 0,50 unidades ln). En comparación con los hombres, las mujeres demostraron valores ligeramente más bajos (8-11%) para todas las medidas de dominio del tiempo de VFC expresado en unidades absolutas.

En el dominio de la frecuencia, los hombres mostraron valores más bajos de LF (14%) y HF (8%). y presentaron valores sustancialmente más altos para LF un (17%) pero HF un fue similar entre los sexos. Los valores de LF (20%) y HF (18%) eran sustancialmente menores en mujeres cuando se expresa en unidades logarítmicas. Las mujeres también mostraron una menor LF: relación de HF independientemente de la unidad de expresión. (Nunan, Sandercock, & Brodie, 2010)

Cuando se compara con los datos obtenidos utilizando las medidas espectrales de VFC con transformación rápida de Fourier (FFT) demostraron menores valores LF, y mayores HF (en unidades absolutas y transformadas con logaritmo),

y, por lo tanto, un mayor radio LF: HF. Que los métodos con autoregresión logística. Hubo grandes discrepancias en los valores de la VFC obtenidas bajo respiración rítmica frente a respiración libre. Bajo condiciones de respiración rítmica, los valores fueron más altos para todas las medidas de la VFC, excepto LF, que fue mayor durante respiración libre. Los valores (HF) difieren por tanto como 260.000% entre individuos dentro del mismo estudio. También se encontró un alto falta de reporte de los intervalos medios de RR en 54% de los estudios, lo cual es una preocupación por la naturaleza recíproca FC y la media de intervalo RR.

Las cifras de valores normales del Grupo de Trabajo europeo y norteamericano en 1996 fueron: 1170 ± 416 ms² para LF, 975 ± 203 ms² para HF, LF un, 54 ± 4 , HF un 29 ± 3 para valores normalizado, y 1,5-2,0 para el radio LF: HF. Este valor de LF es superior a 1,5 DE por encima de la media de los valores de la revisión de la literatura (519 ms²). El HF también es mayor, en comparación con la literatura (657 ms²). Los valores normalizados de LF y HF del grupo de trabajo y la literatura son más homogéneas, pero el valor para el radio LF: HF (1,5 a 2,0) es considerablemente menor que el valor obtenido de la literatura (2,8).

Las razones de estas discrepancias podrían ser debidas a varios factores que incluyen diferentes características de los participantes y las diferencias en métodos espectrales. El grupo de Trabajo proporciona detalles en cuanto a la frecuencia de anchos de banda utilizados para la determinación de LF y HF. Las oscilaciones en intervalos RR que ocurre en LF se evaluaron entre 0,04 y 0,15 Hz y en HF entre 0,15 y 0,4 Hz. Sin embargo 47% de los estudios aquí presentados informan los valores para la potencia LF y HF obtenida en frecuencia de anchos de banda diferentes de las recomendadas por el Grupo de Trabajo. Algunos consideran oscilaciones en frecuencias tan bajas como cero a 0,003 como parte del componente LF. Otros utilizaron mucho más bajos valores de corte (0,3 Hz) para el componente HF. Estas discrepancias en LF y HF podría conducir a la inclusión y / o exclusión de oscilaciones de diferente origen fisiológico y ciertamente resultaría en mayor o menor valores de LF, HF, y/o ambos. Aproximadamente el 85% de los estudios demostró valores dentro de 1,5 DE, de los valores promedios de las publicaciones de una o más medidas de VFC a corto plazo. Un examen más detallado del 15% de los estudios que demostraban valores superiores a 1,5 DE pueden ayudar a identificar las condiciones que conducen a valores dispares de medidas a corto plazo de la VFC. (Nunan et al., 2010)

2.Revisión de artículos

Diversos estudios han demostrado alteraciones en la variabilidad cardiaca en pacientes con enfermedad de Parkinson y parkinsonismos plus, sin realizar una comparación entre estas que hasta ahora, permita determinar niveles de corte entre una y otra. Además los diversos estudios también varían en los métodos y pruebas de evaluación utilizadas, por lo cual un análisis comparativo entre estos, es aún más difícil.

2.1 Variabilidad frecuencia cardiaca en enfermedad de Parkinson

Recientemente, la disminución de variabilidad de intervalo RR y medidas espectrales de variabilidad de la frecuencia cardiaca han sido reportados en enfermedad de Parkinson (Haapaniemi et al., 2001; Mastrocola et al., 1999). Dado que la medicación puede afectar la función autonómica,(van Dijk et al., 1993) estudios con pacientes no tratados se consideran más precisos para evaluar la disfunción autonómica de la enfermedad de Parkinson.

El estudio de Kallio et al, (Kallio et al., 2000).Evaluó 50 pacientes diagnosticados con EP sin tratamiento, Se encontró que los valores de VFC con la prueba de respiración profunda, y test de mesa inclinada, fueron significativamente menores en EP, Tanto con métodos autoregresión logística como con transformación rápida de Fourier HF, se consideró pNN50 como índice de actividad parasimpática.. y fue significativamente menor que en los controles, concluyendo que pueden encontrar alteraciones de SNS y SNP en la variabilidad cardiaca, aun en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson que estén asintomáticos para disfunción autonómica

El estudio de Haapanemi,.(Haapaniemi et al., 2001) Con EKG continuo de 24 hr en pacientes con enfermedad de Parkinson mostro reducción en los valores de SDNN, VLF, LF, y HF respecto a los controles. Además el puntaje total y motor del UPDRS y la severidad de la hipoquinesia tuvieron asociación negativa con VLF y LF, pero esta fue leve. Sugiriendo que la disfunción motora y autonómica podrían tener mecanismos fisiopatológicos diferentes. También el incremento

de severidad de signos de disfunción autonómica como seborrea, disfunción pupilar y alteraciones circulatorias periféricas se asoció con disminución de LF sugiriendo mecanismos similares entre estos. Además la hipotensión ortostática y la duración de la enfermedad no mostraron correlación con los valores de VFC. Estos hallazgos sugieren que la disfunción autonómica en Parkinson es multidimensional comprometiendo tanto SNS como SNP

Pursiainen (Pursiainen et al., 2002) evaluó 44 pacientes con diagnóstico EP sin medicación antiparkinsoniana, con EKG 24 hr, encontró que LF y HF fueron significativamente menores en los pacientes EP versus los controles durante la noche. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los componentes de baja y alta frecuencia durante el día. El componente SD1 Poincaré estaba disminuido significativamente en los pacientes, tanto durante el día ($p = 0,018$) como durante la noche ($p = 0,013$). SD2 no difirió significativamente entre los dos grupos. En los componentes espectrales de baja y alta frecuencia de la VFC se encontraron disminuidas de manera significativa durante la noche, y el componente SD1 Poincaré todo el día; sugiere que el control cardíaco parasimpático ya está afectado por el proceso patológico de la enfermedad en los pacientes de novo. El control cardíaco parasimpático se suprimió en los pacientes con EP durante todo el día

Un estudio con 44 pacientes con EP de novo, vs controles, encontró LF significativamente menor en los pacientes EP, que en controles, y que LF disminuyó con el incremento de la severidad de la enfermedad. HF también tienden a disminuir con el aumento de severidad y fue significativamente menor que el control en pacientes EP con HY III. En comparación con controles, LF/HF ya se había reducido en la enfermedad aun en estadio temprano, mientras que HF no difirió de los controles. El deterioro progresó con el empeoramiento de la severidad de la enfermedad. (Oka et al., 2006)

Barbic et al, estudiaron 40 pacientes con EP divididos en dos grupos según presentaran hipotensión ortostática (EP-HO) o no (EP) a los 5 minutos de cambio de posición de supino a bipedestación. Se encontró en supino, los sujetos EP mostraron una modulación neural cardiovascular indiscernible de la observada en controles de la misma edad. El estímulo gravitacional permitió revelar anomalías en la respuesta vascular autonómica de los sujetos EP, que consistió en un aumento débil del índice espectral de control vasomotor simpático LF-TAS, en ausencia de cambios significativos de la presión arterial. Además, el menor aumento de la frecuencia cardíaca y la relación LF/HF con la inclinación sugiere una alteración concomitante de la relación simpático-vagal del corazón con disminución de la actividad simpática en el nodo sinusal. En la posición supina, alteraciones en la hemodinámica y en índices de la función autonómica se observaron sólo en EP-HO: También se encontró disminución de LF (aunque no significativa) y de relación LF / HF en pacientes EP-HO, lo que sugiere un

deterioro de la modulación simpática cardíaca sólo en los pacientes que sufren de hipotensión ortostática.

Al estímulo gravitacional el aumento de la frecuencia cardíaca fue débil en ambos EP-HO y EP, lo que sugiere que aun en pacientes sin hipotensión ortostática, también están presentes anomalías cardíacas. De acuerdo con la imposibilidad de cambiar el balance simpático cardíaco hacia un predominio simpático, el aumento de la relación LF / HF durante la inclinación se redujo en la EP en comparación con los sujetos control, similar a los EP-HO. Lo cual sugiere que en EP, el control neural de la presión arterial es, en cierta medida, diferente de la de su variabilidad cardíaca espontánea. (Barbic et al., 2007)

El estudio de Haensch, con 58 Pacientes con enfermedad de Parkinson encontró que 48% de pacientes con enfermedad de Parkinson, cumplieron los criterios de la hipotensión ortostática en la prueba de mesa inclinada. La duración de la enfermedad fue significativamente mayor en el grupo con hipotensión ortostática que sin esta. (7.7 vs 5.4 años, $p = 0.03$). La media diaria de levodopa y el uso de agonistas de la dopamina no fue significativamente diferente. La relación de Valsalva se redujo en aquellos con hipotensión ortostática (1,67 vs 1,39; $p = 0,026$). El LF / HF fue menor en pacientes con ortostatismo en reposo y con la inclinación. El LF y HF con la inclinación fue significativamente menor en aquellos con ortostatismo que sin este. (Haensch, Lerch, Jorg, & Isenmann, 2009)

Un estudio con 11 pacientes con EP, con media de duración de enfermedad media de 4.1 ± 2.8 años, (Hoehn and Yahr 2.1 ± 0.2) con tratamiento con levodopa, fueron estudiados con EKG 12 horas después de la última dosis, se les administró dos tabletas de levodopa carbidopa 100/10 mg, y posteriormente se registró EKG continuo durante la primera hora, luego durante 15 minutos cada hora, en la segunda, tercera y cuarta hora. Se encontró un incremento significativo en SDNN (23.5 ± 2.7 - 46.2 ± 6.6 , $P < 0.05$), RMSSD (16.3 ± 2.9 - 30.7 ± 5.1 , $P < 0.01$), poder total (568.9 ± 125.7 - 2739 ± 667.5 , $P < 0.01$), LF (146.5 ± 40.8 - 614.1 ± 206.7 , $P < 0.05$) y HF (107.4 ± 33.9 - 332.7 ± 85.9 , $P < 0.05$) en primera hora, lo cual sugiere una mejoría en la VFC, con el uso de levodopa, indicando una mejoría del tono vagal. (Sriranjini, Ganesan, Datta, Pal, & Sathyaprabha, 2011)

Los resultados de los estudios de variabilidad de frecuencia cardíaca, en enfermedad de Parkinson se resumen en la Tabla 1. Se excluyeron los resultados de otras pruebas autonómicas que no valoran VFC, y los estudios durante el sueño que no se aplican este trabajo.

Tabla 1. Variabilidad de Frecuencia Cardíaca en Enfermedad de Parkinson

Estudio	Muestra	Metodología	Resultado	Conclusión
(Kallio et al., 2000)	20 pacientes EP sin tratamiento edad 45-75a versus 24 controles (36-85 a)	EKG en reposo supino por 10 minutos con respiración normal	AR: <ul style="list-style-type: none"> • HF(34.2un EP vs 56.6un ct p= 0.0043), • LF(53.3un EP vs 36.9un ct , p=0 .043) • LF/HF (3.88 EP vs 1.17un ct p= 0.0266) TFF : <ul style="list-style-type: none"> • HF(31.5un EP vs 37 un ct (p- 0.023), • LF y LF/HF no diferencia significativa (p- 0.17 y 0.06) • pNN50 1.61 vs 3.57 ct , (p=0.0041) 	<ul style="list-style-type: none"> • HF , y LF fueron menores en EP , y LF/HF fue llamativamente mayor en EP con métodos autoregresión • HF fue menor en EP, mientras que LF y HF no tuvieron cambio significativo con TFF • pNN50 fue menor en EP
(Haapaniemi et al., 2001)	54 pacientes EP, sin tratamiento , Media edad 61.4 años, tiempo de enfermedad 1.7 años, HY 1.5. UPDRS total 31.7 versus 47 controles sanos	EKG de 24hr ambulatorio con Actividades diarias normales	<ul style="list-style-type: none"> • SDNN 93ms EP vs 102ms ct (p=0.024) • VLF 1332ms²EP vs 1899 ms² ct (p=0.001) • LF 607ms² EP vs 764ms² ct (p=0.009) • HF 312ms² EP vs 367ms²ct (p=0.004) • intervalo RR no diferencia p=0.905 	reducción en SDNN, VLF, LF, y HF respecto a los controles. El UPDRS total y motor, y la severidad de la hipoquinesia tuvieron una leve asociación negativa con VLF y LF.
(Pursiainen et al., 2002)	44 pacientes EP sin medicación Duración media 1.7 a, HY 1.5 UPDRS total 32.4 vs 43 controles	EKG 24 hr Actividades diarias normales análisis AR Evaluó día vs noche	Día: <ul style="list-style-type: none"> • LF 265ms²EP, vs 439ms² ct • HF 103ms²EP vs 150ms² ct • P no significativa Noche: <ul style="list-style-type: none"> • LF 370 ms² EP vs 785ms² ct • HF169 ms² EP vs 348ms² ct 24 horas: <ul style="list-style-type: none"> • LF 319 ms² EP vs 582ms² ct • HF130ms² EP vs 258ms² ct 	<ul style="list-style-type: none"> • LF (p = 0,017) y HF (p = 0,029) fueron significativamente menores en EP durante la noche. • No diferencias significativas durante el día (p> 0,05).
(Oka et al., 2006)	44 pacientes EP de novo, duración de enfermedad de 1-9 años (media 2 años). HY I-III, sin efecto de medicación Vs 25 controles. edad media 64.8a	EKG, en reposo en supino 20 minutos. respiración normal Análisis VFC por TFF	<ul style="list-style-type: none"> • LF (HYI- 14.3 ms², HYII-14.1 ms², HYIII- 6.6 ms². Ct 41.4ms².) • HF (HYI- 23.1 ms², HYII- 22.6 ms², HYIII- 7.1 ms². Ct 34.5ms².) • LF/HF (HYI- 0.8, HYII-0.7, HYIII- 0.8 Ct 1.6,). 	<ul style="list-style-type: none"> • LF significativamente menor en EP y disminuyó a medida que incremento HY • HF disminuyo con el aumento de severidad y fue menor que el control en EP con HY III. • LF/HF es menor desde estadios tempranos, pero con progresión HY no cambio significativamente

Tabla 1. Variabilidad de Frecuencia Cardíaca en Enfermedad de Parkinson (continuación)

Estudio	Muestra	Metodología	Resultado	Conclusión
(Barbic et al., 2007)	40 pacientes EP (con HO 21, sin HO 19) Duración de enfermedad (sin HO 7.5 a con HO 10.5a) HY (sin HO 2.67 con HO 2.75) tratados con agonistas dopaminérgicos y levodopa Versus 20 controles	Test de mesa inclinada.	<p>en reposo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LF / HF 1.3 EP-HO, 3.7 EP, 3.1 Ct • HF 52.4ms² EP-HO, 42.2 ms² EP, 96.5 ms² Ct • LF : 46ms² EP-HO, 225 ms² EP, 198 ms² Ct <p>Con inclinación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LF / HF (1.4 EP-HO, 1.9 EP, 6.7 ct) • LF (-38.7ms²EP-HO, 8.2ms² EP, 41.9ms² ct) • HF (-35.5 ms² EP-HO, -0.3 ms² EP,- 46.7 ms² ct) 	<ul style="list-style-type: none"> • en reposo: LF / HF fue menor en EP-HO que en los otros dos grupos, y HFun fue mayor. • En respuesta a la inclinación: en EP-HO el aumento previsto de LF estuvo ausente. • En EP y EP-HO, el aumento de LF/ HF fue menor que en controles, y la disminución de HF fue débil en comparación con los controles
(Haensch et al., 2009)	58 Pacientes EP edad media 71 años evaluados con uso de levodopa y agonistas dopa	test de mesa inclinada desde el reposo a la posición vertical 70° a los 20 segundos	<ul style="list-style-type: none"> • test de mesa inclinada: 48% tuvieron HO • LF / HF (3,76 EP vs 1,14 EPHO; p = 0,026) reposo y (10.18 EPHO vs 5.86 EP, p = 0,04). con inclinación • LF en la inclinación (435,10 ms² EP frente a 170,26 ms² EPHO , p = 0,037) • Diferencia HF entre bipedestación e inclinación (20,48ms² vs -29,57 ms² EP; p = 0,011). 	<ul style="list-style-type: none"> • LF / HF fue menor en EP-HO en reposo y con inclinación. • LF a inclinación fue significativamente menor en EP-HO • HF entre bipedestación e inclinación es menor En EPHO

Leyenda- - VFC, variabilidad de frecuencia cardíaca, EP enfermedad de Parkinson sin hipotensión ortostática, EPOH enfermedad de Parkinson con hipotensión ortostática, AMS atrofia multisistémica, ct controles, HO hipotensión ortostática, ms milisegundos, un unidades normalizadas, EKG electrocardiograma, AR autoregresión logística, TFF trasformación rápida de Fourier.

2.2 Variabilidad frecuencia cardíaca en atrofia multisistémica

Estudios para evaluar la variabilidad de frecuencia cardíaca, también han sido realizados en atrofia multisistémica, encontrando mayor alteración en los valores evaluados, que en pacientes con enfermedad de Parkinson y controles.

El estudio de Kitae, (Kitae et al., 2001) evaluó 7 pacientes con AMS) y los comparo con 7 voluntarios sanos. Realizaron un monitoreo de 24 hr de tensión arterial y variabilidad cardíaca, durante vigilia y sueño. Se encontró una diferencia

significativa en la TAS, TAD y PR entre los períodos de vigilia y el sueño en el grupo control ($p < 0,05$). La variación circadiana característico de TA y PR estaba alterada en el grupo de AMS. El valor de RR50 también disminuyó notablemente en el grupo de AMS. En el grupo control, se encontró un aumento significativo en R50 durante el período de sueño, sin embargo, no se observó el patrón diurno característico en el grupo de AMS. En el grupo de AMS, además LF y HF y LF / HF fue menor durante el período de vigilia entre los dos grupos. En el grupo control, la relación LF / HF, durante el sueño fue significativamente más bajo que durante la vigilia, pero esta variación circadiana estuvo ausente el grupo con AMS. El grupo de AMS también mostró una significativa disminución de RR50 tanto durante la vigilia y el sueño, acompañada de una variación diurna anormal. Esto sugiere alteración parasimpática. La actividad simpática fue predominante durante el período de vigilia en comparación con el período de sueño.

En el estudio de Abele, (Abele, Klockgether, & Wullner, 2004) se comparó pacientes con atrofia múltiple sistémica y ataxia cerebelosa esporádica de inicio adulto (SAOCA), con registro EKG continuo durante el sueño, encontrando que hay un incremento en componentes FC. En AMS comparados con SAOCA durante REM ($p < 0,05$) y con controles durante vigilia ($p < 0,05$), durante REM ($p < 0,01$) y etapas profundas No REM S3/S4 ($p < 0,05$). En pacientes presintomáticos con MSA se encontró mayor HF en vigilia ($p < 0,01$). No diferencias significativas se encontraron en LF así que el radio LF/HF fue menor en AMS que en SAOCA y controles en vigilia $p = 0,09$ y durante sueño $p < 0,01$, reflejando disfunción sistema nervioso simpático y preponderancia del parasimpático

En el estudio de Furoshima, se evaluaron 17 pacientes AMS vs 27 controles con EKG holter 24 hr para evaluar variabilidad cardiaca. Se reportó que todos dominios de tiempo y frecuencia excepto LF/HF, fueron significativamente menores en AMS, versus controles, Hay correlación significativamente inversa entre duración enfermedad y parámetros de VFC, (SDNN, SDANN, y HF;), también entre puntaje de UMSARS y VFC (SDNN, SDANN, RMSSD, y HF). Además el volumen residuo urinario tuvo correlación inversa solo con HF. Lo que sugiere que tanto el tono simpático como parasimpático esta disminuido y que esta alteración se correlaciona con duración y severidad de la enfermedad. Sin embargo la hipotensión ortostática no se relacionó con VFC. Así la evaluación de los parámetros de la VFC podría representar diferentes aspectos de la disfunción autonómica (Furushima et al., 2012).

Los resultados de los estudios de variabilidad de frecuencia cardiaca, en atrofia multisistémica se resumen en la Tabla 2. Se excluyeron los resultados de otras pruebas autonómicas que no valoran VFC, y los estudios durante el sueño que no se aplican este trabajo.

Tabla 2 Variabilidad de Frecuencia Cardíaca en Atrofia Multisistémica

Estudio	Muestra	Metodología	Resultado	Conclusión
(Kitae et al., 2001)	7 pacientes AMS edad 61.0 años y duración de enfermedad de 24.6 meses) versus 7 controles sanos.	Monitoreo EKG de 24 hr ambulatorio	<p>Vigilia</p> <ul style="list-style-type: none"> • LF 7.4±2.7ms AMS vs 34.3 ±6ms ; Ct • HF- 6±1.3 ms AMS vs 11.9 ±4ms Ct • LF/HF 1.3±0.6 AMS vs 3.1 ±0.7 Ct <p>Sueño</p> <ul style="list-style-type: none"> • LF12.5 ±3.4 ms AMS vs 29.6±3 ms Ct • HF 7.4±1.4ms AMS vs 15.6±5.8ms Ct • LF /HF sueño AMS 1.7 ±0.5 vs control 2.1 ±0.5). 	<ul style="list-style-type: none"> • LF y HF fue menor en AMS I (p <0.01 • LF / HF fue menor durante vigilia • LF / HF durante el sueño fue menor que durante la vigilia, en controles, pero esta variación circadiana estuvo ausente en AMS (p <0.05,
(Abele et al., 2004)	<p>sueño 7 AMS, (edad 65 años, duración enfermedad 3a)</p> <p>3 SAOCA (edad 63 años , duración enfermedad 5 años),</p> <p>3 pacientes se evaluaron 3 -4 años , previos al inicio de síntomas de AMS , vs 5 controles, edad 62 años</p> <p>Vigilia : 17 AMS edad 62 años, duración 5años</p> <p>17 SAOCA, edad 51 años duración enfermedad 9 años, vs 17 controles edad 54 años</p>	<p>Registro EKG continuo durante sueño o vigilia.</p> <p>solo dos pacientes de AMS y 2 de SAOCA, del grupo inicial de sueño, se evaluaron también en vigilia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sueño • HFun, en REM fue mayor en AMS que SAOCA, (p<0.05) • HF fue mayor en AMS que en controles en vigilia (p<0.05), REM (p<0.01) y etapas No REM S3/S4 (p<0.05) • HFun mayor en vigilia En presintomáticos con MSA, (p<0.01). • LF un. No diferencias significativas • LF/HF fue menor en MSA que en SAOCA y controles en sueño p<0.01 y en vigilia p=0.09 	<ul style="list-style-type: none"> •HF aumento en Vigilia y sueño en AMS •durante vigilia, HFun fue menor a •37% en controles y SAOCA, y fue mayor a 38 en 9 AMS(53 %) . con un punto de corte de 37%, se obtuvo especificidad de 1.00 y sensibilidad 0.53.

Tabla 2. Variabilidad de Frecuencia Cardíaca en Atrofia Multisistémica (continuación)

Estudio	Muestra	Metodología	Resultado	Conclusión
(Furushima et al., 2012)	17 pacientes AMS UMSARS promedio 44, Edad 61 años, duración 46 m , de ellos 14 con AMS-c, y 3 AMS- p Versus 27 controles.	EKG 24 hr ambulatorio	<ul style="list-style-type: none"> • LF 92 ± 54 AMS vs LF 354 ± 292 Ct ($p=0.0007$), • HF 49 ± 37AMS versus 164 ± 191 Ct ($p = 0.0192$), • LF/HF 1.67 ± 1.57 AMS vs 2.42 ± 1.49 Ct ($p=0.1177$). 	<ul style="list-style-type: none"> • Todos dominios de tiempo y frecuencia excepto LF/HF, fueron significativamente menores en AMS, • Hay correlación significativa e inversa entre duración enfermedad y VFC, (SDNN, SDANN, y HF) también entre UMSARS score y VFC (SDNN, SDANN, RMSSD, y HF).

Leyenda- VFC, variabilidad de frecuencia cardíaca, EP enfermedad de Parkinson, AMS atrofia multisistémica, ct controles, HO hipotensión ortostática, AMS-c, atrofia multisistémica variante cerebelosa, AMS-p, atrofia multisistémica variante parkinsoniana, ms milisegundos, un unidades normalizadas, EKG electrocardiograma, AR autoregresión logística, TFF transformación rápida de Fourier. SAOCA ataxia cerebelosa esporádica de inicio adulto

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Determinar la presencia de disfunción autonómica, mediante la prueba de variabilidad de frecuencia cardíaca, en pacientes con enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica, en reposo y con la prueba de elevación pasiva de miembros inferiores.

3.2 Objetivos específicos

- Describir la variabilidad de frecuencia cardíaca en reposo y mediante la maniobra de elevación pasiva de miembros inferiores en pacientes con enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica y en controles sanos
- Identificar la existencia de diferencias significativas en los dominios de frecuencia de la variabilidad de frecuencia cardíaca, entre los grupos enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y en controles
- Evaluar la utilidad de la prueba de elevación pasiva de miembros inferiores como prueba de disfunción autonómica, mediante el análisis de cambios significativos sobre la variabilidad de frecuencia cardíaca.
- Analizar las características clínicas de los pacientes con enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica evaluados, mediante la evaluación clínica y la aplicación de escalas de compromiso motor Webster, Hoehn and Yahr, y UPDRS III
- Diagnosticar el compromiso disautonómico en la enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica, mediante la aplicación de la escala sintomática SCOPA-AUT y la presencia de hipotensión ortostática, mediante la prueba de hipotensión ortostática activa.

4. Diseño y metodología

Estudio Cohorte Analítico transversal

- **Hipótesis 1**

Los pacientes con Atrofia Multisistémica presentan mayor disfunción autonómica que los pacientes con enfermedad de Parkinson y los controles, la cual puede ser evidenciada a través de pruebas cardíacas de variabilidad RR, desde estadios tempranos de la enfermedad, mediante la prueba e elevación pasiva de miembros inferiores

- **Hipótesis 0**

Los pacientes con Atrofia Multisistémica no presentan mayor disfunción autonómica que los pacientes con enfermedad de Parkinson o los controles

4.1 Lugar

Este estudio se realizó dentro de las actividades que se desarrollan en la Unidad de movimientos anormales, de la unidad de Neurología, que se desarrolla en el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia, bajo la dirección del Doctor William Fernández escobar.

4.2 Selección de muestra

Para la selección del tamaño de muestra, se tuvo en consideración que a pesar de que la unidad de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional de Colombia, es un centro de referencia en la ciudad de Bogotá, para desordenes del movimiento, el número de pacientes es limitado. Para evaluar este punto, se hizo una revisión de la estadística del servicio en los últimos 4 años (mayo de

2008 a junio de 2012), encontrando que durante este periodo, se evaluaron un total de 53 pacientes con enfermedad de Parkinson, de los cuales solo 25 tenían una evolución de enfermedad menor a 5 años. Además en ese periodo de tiempo, se atendieron a 23 pacientes con parkinsonismo plus, de los cuales solo 10 pacientes tenían atrofia multisistémica.

También se tuvo en cuenta la baja incidencia de pacientes con Atrofia Multisistémica, (Incidencia 0-6 /100 000 en población general , 3/100000 en mayores de 50 años) (Stefanova et al., 2009), comparado con la enfermedad de Parkinson (en el estudio Europarkinson, se determinó prevalencia en el continente europeo de 1,43% en las personas mayores de sesenta años de edad). (de Rijk et al., 1997). En Colombia se ha estimado la prevalencia de la enfermedad de Parkinson en 4.7 por 100000 habitantes.(Pradilla, B Vesga B, & F León-Sarmiento 2003).

Por lo anterior, para este trabajo se decidió incluir todos los pacientes que durante el tiempo del estudio fuesen atendidos en la unidad de Movimientos Anormales que cumplieran criterios de inclusión y que no tuvieran criterios de exclusión y aceptaran participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado diseñado para tal fin

Se consideró como un estudio piloto, y dada la limitación de tiempo y la baja incidencia de la patología atrofia multisistémica, se determinó una muestra mínima de 20 pacientes con enfermedad de Parkinson, 10 pacientes con Atrofia Multisistémica y 20 controles.

Al finalizar el estudio se evaluaron 20 controles, 12 pacientes con AMS (se excluyeron dos por mayor tiempo de evolución 6 y 11 años respectivamente y se evaluaron 26 pacientes con enfermedad de Parkinson, de los cuales se excluyó un paciente porque posteriormente se le diagnosticó una fibrilación auricular, En total se analizó una muestra con 20 controles, 10 pacientes con AMS y 25 pacientes con Enfermedad de Parkinson.

4.3 Criterios de inclusión

Definición de caso. Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico según criterios internacionales y tiempo de enfermedad menor a 5 años de enfermedad de Parkinson (criterios UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992))(Anexo A) y Atrofia multisistémica por criterios de Gilman (Gilman et al., 2008). (Anexo B)

Definición de controles. Se tomaran como controles personas mayores de 18 años, sin diagnóstico de enfermedad de Parkinson o Atrofia multisistémica. Que no cumpla criterios de exclusión y que firmen el consentimiento informado.

4.4 Criterios de exclusión

1. Limitación física que imposibilite la elevación de los miembros inferiores.
2. Pacientes con marcapasos o trasplante cardíaco.
3. Ingesta de cafeína o nicotina en las 12 horas previas a la realización de la prueba.
4. Falla cardíaca aguda y enfermedad coronaria aguda.
5. Trastorno cognoscitivo o psiquiátrico que altere el seguimiento de órdenes de las pruebas a realizar.
6. Diabetes mellitus.
7. Arritmias cardíacas conocidas
8. Uso de medicamentos que afecten la variabilidad cardíaca
9. Pacientes con enfermedad aguda o concomitante que impidan evaluar el real impacto de la enfermedad

4.5 Protocolo de atención

Inicialmente los pacientes que asistieron a consulta del grupo de movimientos anormales, fueron valorados clínicamente por el grupo de trabajo de movimientos anormales, conformado por dos neurólogos con especialidad en movimientos anormales, 4 residentes de neurología , una maestrante de neurociencias , y los estudiantes de pregrado en medicina, llegando a un consenso diagnóstico en cada caso , según los criterios internacionales.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, y no tenían criterios de exclusión fueron invitados a participar del ensayo clínico, para lo cual posterior a una adecuada explicación, firmaron el consentimiento informado diseñado para este fin, y aprobado por el comité de ética de la facultad de medicina.

Todos los pacientes y controles recibieron una evaluación clínica general, especialmente de función cardiovascular y neurológica. Para lo cual se diseñó un protocolo de atención (Anexo C) que contiene datos de identificación del individuo, datos epidemiológicos, y clínicos de la enfermedad, comorbilidades y tratamientos adicionales, y el resultado de la evaluación clínica, que se describe a continuación.

4.5.1 Evaluación clínica

Aunque existen múltiples herramientas para evaluar la severidad de la enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica, se decidió utilizar aquellas escalas de mayor uso en la práctica clínica: la más usada por sencillez y por validez es la de Hoehn y Yahr la cual estadifica la severidad de la enfermedad de Parkinson respecto al compromiso de los síntomas motores y con énfasis en la inestabilidad postural. (Goetz et al., 2004; Hoehn & Yahr, 1967) (Anexo D)

También se escogió la escala Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) que aunque es la más usada en escenarios de investigación clínica por ser la más profunda y fiable, en el ámbito clínico su aplicación no es común, pues es muy dispendiosa y requiere de mucho tiempo para su aplicación. La UPDRS intenta medir los diferentes dominios sintomáticos de la enfermedad de Parkinson, evalúa algunos dominios de síntomas autonómicos afectivos, cognitivos y las complicaciones motoras, pero la mayor parte de la escala se dedica a la evaluación del componente motor. Se decidió utilizar la versión UPDRS III, (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, 2003) la cual ha sido validada al español. (Forjaz & Martínez-Martin, 2006; Martínez-Martin & Forjaz, 2006), (Anexo C) ya que para el momento en que se iniciaron las evaluaciones de los pacientes, la última versión de esta, la MDS UPDRS,(Goetz et al., 2008) no había sido aún validada al español.

También se escogió una escala de muy frecuente uso en nuestra práctica clínica, desarrollada por Webster en 1968 (Webster, 1968) (Reese et al., 2012), por su fácil aplicación, y corto tiempo requerido. Evalúa 10 de los diferentes aspectos más característicos de la enfermedad (bradiquinesia, rigidez, postura, braceo, marcha, temblor, facies, seborrea, habla y autocuidado) puntuándolos de 0 a 3 según su intensidad, para ofrecer una medida de la afección de la enfermedad sobre el paciente. Comúnmente se utiliza una adaptación de la escala que incluye dos ítems más (inestabilidad postural e incorporación) que son puntuados de la misma manera, para obtener un puntaje total de 36 puntos(Kempster et al., 1989) (Anexo C). La escala de Webster fue traducida y validada en español (Martínez-Martín, JL, & Ramo, 1988; Martínez-Martín, Peña, & Ramo, 1987)

Dado que todas estas escalas tienen un predominio para la evaluación de síntomas motoras, se evaluaron las escalas propuestas para el análisis de síntomas disautonómicos, eligiendo la SCOPA-AUT diseñada para enfermedad de Parkinson, que es un sistema fiable, validado y fácil de aplicar. Consiste en un cuestionario autoadministrado para evaluar frecuencia y carga de la disfunción autonómica en pacientes con EP y AMS, además esta validada al español (Cervantes-Arriaga, 2010; Damon-Perriere et al., 2012; Pavy-Le Traon et al., 2011; Rodriguez-Blazquez et al., 2010; Visser, Marinus, Stiggelbout, & Van Hilten, 2004). La escala Consiste de 25 preguntas, respecto a síntomas disautonómicos de las regiones gastrointestinal (7), urinaria (6), cardiovascular (3), termoregulatoria (4), pupilomotora (1), y sexual (2 preguntas para mujeres y 2 para hombres). Además tiene la ventaja que es más corta y sencilla que otras escalas muy utilizadas. (Anexo E)

Aunque se consideró el uso de la escala Unified Multiple System Atrophy Rating Scale, UMSARS.(Wenning et al., 2004) Ya que es la escala más utilizada para la evaluación clínica de atrofia multisistémica, no se encuentra validada al idioma español, por lo cual se decidió no utilizarla en este trabajo.

4.5.2 Prueba elevación pasiva de miembros inferiores

Previa firma del consentimiento informado y a una evaluación clínica completa, comparativa con escalas de evaluación motora descritas. Se inició la prueba de elevación pasiva de miembros inferiores: a los pacientes y controles se les colocó una banda de transferencia de datos a nivel torácico (Banda de registro de relojes por RS800) posterior a reposo de 10 minutos, se inició la transferencia de datos a un pulsómetro Polar RS 800, para obtener un registro de 5 minutos en basal. Posteriormente se realizó la elevación pasiva de los miembros inferiores hasta 45° respecto del eje del cuerpo, para lo cual se utilizó un instrumento previamente acondicionado. (Anexo F) Se continuó el registro por 5 minutos más Y se terminó la prueba. Se continuó en reposo decúbito supino 5 minutos más. (Figura 1)

Para la realización de estas pruebas se requería un Consultorio con luz blanca, mínimo nivel de ruido y temperatura entre 15-20°C. retirar las prendas de vestir dejando solo ropa interior y se cubrirá al paciente con una manta térmica para evitar el frío. Las pruebas se realizaron con ingesta previa de 4 horas de la última dosis de levodopa carbidopa.

Posteriormente se realizara la transferencia de los datos del pulsómetro Polar S800 , (que ha sido evaluado en diferentes estudios para VFC) (Blasco Lafarga, 2010; Blasco Lafarga C., 2009; Gamelin, Berthoin, & Bosquet, 2006; Nunan et al., 2009) al Software Polar ProTrainer 5 que acompaña al pulsómetro, desde éste los datos obtenidos se trasladan al programa finlandés Kubios Software HRV

2.1.(universidad de Kuopio) que es de acceso gratuito , mediante solicitud a través de la web <http://kubios.uku.fi/>) (Niskanen JP, 2004).donde se procesaron los valores, obteniendo los diferentes dominios de la variabilidad cardiaca . Se anexa un ejemplo del análisis de VFC en un paciente control, con enfermedad de Parkinson y Atrofia multisistémica. (Anexo G, H, I)

4.5.3 Prueba de hipotensión ortostática

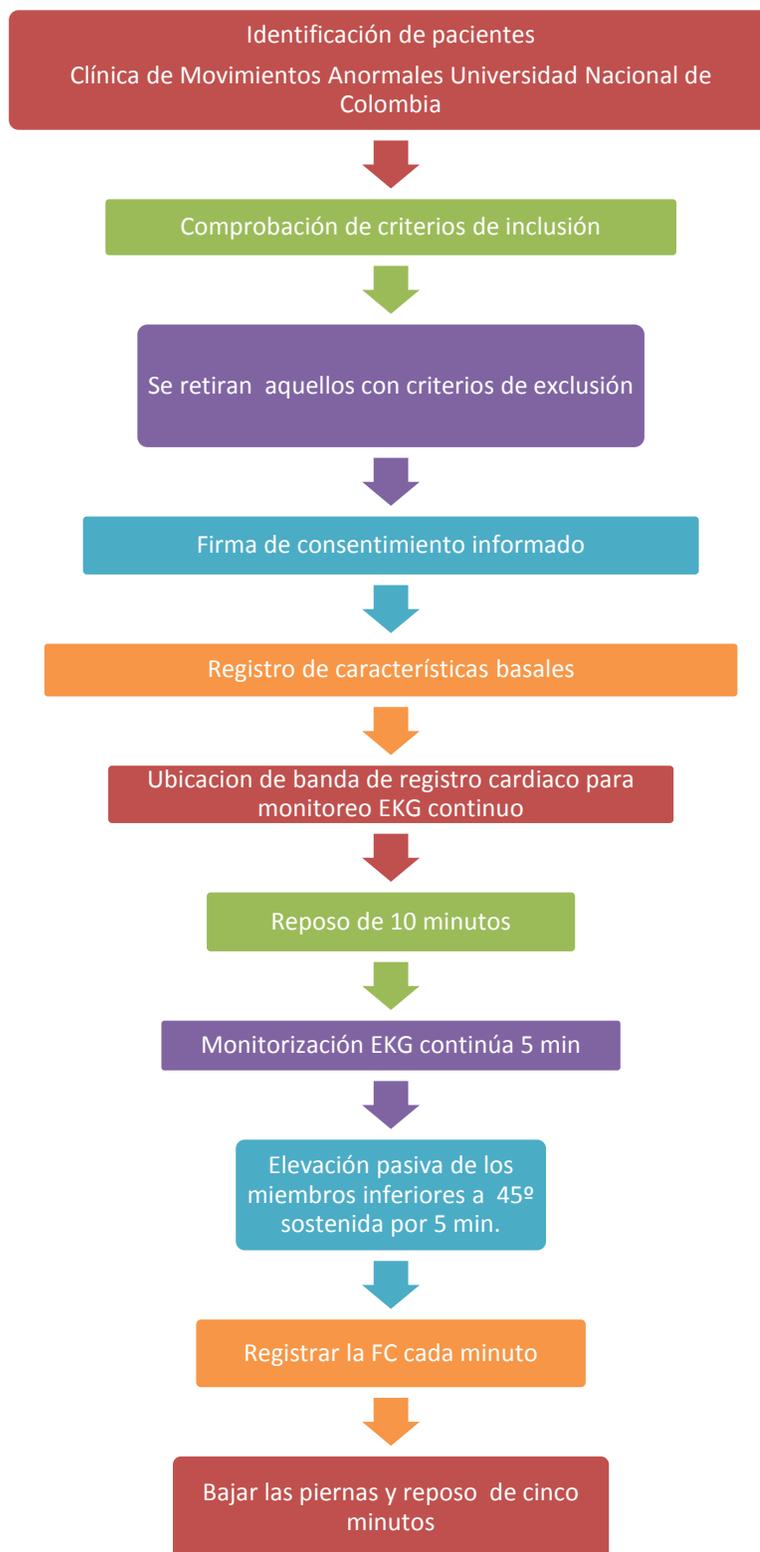
Posterior a la prueba de elevación pasiva de miembros inferiores, se realizó la prueba de hipotensión arterial, mediante tensiómetro manual en miembro superior izquierdo, en decúbito supino después de reposo de 5 minutos, y posteriormente en bipedestación inmediatamente, al minuto, a los 3 minutos y a los 5 minutos.

4.5.4 Mediciones

- Se analizaron los valores de cada una de las escalas clínicas: Webster, Hoehn and Yahr, UPDRS III Y SCOPA-AUT.
- Se analizó los de dominios de frecuencia de la variabilidad del R-R en reposo y con la elevación pasiva de miembros inferiores; se evaluaron dominios de frecuencia de la variabilidad cardiaca: HF, LF.LF/ mediante el análisis espectral basados en la transformación rápida de Fourier.
- Se evaluó tensión arterial en prueba de hipotensión arterial ortostática y se determinó los pacientes compatibles con hipotensión ortostática:

Para la enfermedad de Parkinson se consideró hipotensión ortostática con una caída en la TAS de 20 mm Hg o más o en la TAD, de 10 mm Hg o más entre la posición supina durante 15 minutos y posterior a la bipedestación durante 3 o 5 minutos.

En la atrofia multisistémica se definió como una caída de la TAS de 30mmhg, o caída de TAD de 15mmhg después de 3 minutos de bipedestación posterior al reposo en supino, o disregulación ortostática cuando TAS cayó 20 mmhg o TAD al menos 10mmhg



Gráfica 1 Flujograma Prueba de elevación pasiva de miembros inferiores

4.6 Análisis estadístico

El software usado en el análisis estadístico es R (R Development Core (Team, 2011)) para la recolección de los datos se usó MS Excel.

El análisis univariado presenta las estadísticas descriptivas de las variables clínicas por grupos. Se realizan pruebas de hipótesis respecto a las variables Webster y Scopa con el fin de encontrar diferencias significativas entre los datos observados en AMS y Parkinson.

El manejo estadístico de las variables cardiacas obedece al hecho de que las mediciones fueron realizadas en estado de reposo y con elevación de piernas sobre los mismos pacientes, por lo cual estas dos variables se encuentran correlacionadas. En consecuencia un análisis de varianza (ANOVA) no resulta apropiado, pues requiere independencia.

Se realiza entonces un análisis multivariado de diferencias y correlaciones. En éste se comparan los resultados a partir de dos factores, grupo: AMS, Control y Parkinson; y con la variable: En reposo y con levantamiento de piernas.

Para el análisis por grupo se usa la prueba de Kruskal-Wallis (Wallis, 1952) para encontrar diferencias en general y luego se realiza una prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney (Mann, 1947; Okeh, 2009; Wilcoxon, 1945) con el fin de realizar comparaciones en los grupos dos a dos, así se compara AMS con Control, Control con Parkinson y AMS con Parkinson.

Para, evaluar las diferencias con la variable En reposo y con levantamiento de piernas, se realizan pruebas pareadas de Wilcoxon-Mann-Whitney Se calculan las correlaciones lineales de Pearson y se realiza en cada caso la prueba con base en la transformada de Fourier.

4.7 Limitaciones

La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño de muestra, lo que disminuye significativamente el poder para detectar potenciales asociaciones. Además el diagnostico suele hacerse pasados varios años de inicio de la enfermedad, por lo cual han sido pocos los pacientes que cumplen se diagnostican en los primeros 5 años. También, dada la discapacidad motora muchos pacientes tienen mucha dificultad en los traslados lo que dificulta las valoraciones y disminuye el número de sujetos disponibles.

4.7.1. Validez

La validez de este estudio, puede estar limitada por el tamaño de la muestra, sin embargo, se tratara de evitar los sesgos que puedan ser una limitante adicional:

Análisis de sesgos

- Sesgo de Selección. Dada la similitud clínica que la Enfermedad de Parkinson y Atrofia Multisistémica en estadios iniciales, pueden presentarse sesgos de selección, en pacientes con parkinsonismo inicial que pudiesen estar diagnosticados de forma errónea como Enfermedad de Parkinson y posteriormente presenten síntomas sugestivos de Atrofia Multisistémica. Para buscar disminuir este sesgo, previamente se evaluara clínicamente todos los pacientes y se llegara a un diagnóstico por consenso en la unidad de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional de Colombia
- Sesgo de gravedad. Dado que la unidad de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional de Colombia, es un centro de referencia para desordenes del movimiento, algunos de los pacientes que son evaluados, han sido remitidos a ésta, por presentar cuadros clínicos atípicos, de difícil diagnóstico o mayor gravedad, que la población general, por lo cual puede existir un sesgo al evaluar pacientes con mayor compromiso clínico que aquellos que se encuentran en la población general.
- Sesgo de información y observación. la información obtenida de los pacientes a través de la entrevista clínica y las escalas de disfunción motora y autonómica, depende de la información suministrada por el paciente, por lo que pueden existir sesgos de memoria o motivación; para evitar este sesgo se valorara también la función cognoscitiva y salud mental del paciente y en los casos que se considere necesario se complementara la información con los familiares del paciente previa autorización de éste.
- Además dado que el estado clínico de un paciente varía dependiendo de haber recibido medicación antiparkinsoniana principalmente levodopa carbidopa, se indicara a los pacientes asistir a la prueba, habiendo pasado al menos 4 hr de la última ingesta de levodopa , sin embargo por la gravedad de muchos pacientes, no es posible suspender el medicamento sin una consecuente deterioro clínico importante. En estos casos se

tendrá en cuenta el estado on-off, durante el análisis de los datos con el fin de excluir alteraciones de las pruebas secundarias al uso de medicación.

- Sesgos de medición. Se escogieron los parámetros clínicos y las variables electrofisiológicas más adecuadas para tener los mejores métodos de medición. Se diseñó un formato adecuado con las variables clínicas necesarias, al igual que se escogió las escalas de evaluación clínica, cognoscitiva y disautonómicas que han mostrado sensibilidad y reproducibilidad apropiada. Además se siguió las recomendaciones establecidas para registro cortos de variabilidad de frecuencia cardíaca, con el fin de tener datos fiables.

5. Consideraciones éticas

Este protocolo de investigación se realiza bajo las condiciones estipuladas en la Declaración de Helsinki y en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, y se considera según la última como de riesgo mínimo (artículo 11 resolución 8430 de 1993 Ministerio de Salud de Colombia) y Se respetan los principios éticos fundamentales sobre investigación clínica.

Debido a que se realizara una intervención clínica, ya que obtendrá en forma prospectiva un registro electrocardiográfico de superficie y se realizó la elevación pasiva de miembros inferiores mediante una plataforma diseñada para tal fin, la cual permite la estandarización de la prueba y evitar lesiones al paciente. Buscando mantener la seguridad e integridad del paciente. El cual estuvo siempre acompañado por el investigador y su familiar durante el desarrollo de las pruebas.

Se mantuvo el respeto a las personas mediante el respeto a la dignidad, autonomía, y el derecho de las personas a elegir participar o no en el estudio. Se buscó proteger a las personas con autonomía disminuida, contra el daño o el abuso, para lo cual se obtuvo un consentimiento informado escrito a todos los sujetos del estudio, mediante un formato diseñado para tal fin, (Anexo J) y la explicación clara de las pruebas clínicas y neurofisiológicas realizadas, y se contestó todas las preguntas que los sujetos tuvieran sobre el desarrollo del estudio.

Este consentimiento informado fue ser firmado por el sujeto de investigación o su representante legal, en su defecto y por dos testigos. Si el sujeto de investigación no supiese firmar o tuviera discapacidad física para hacerlo, este imprimió su huella digital y en su nombre firmó otra persona que él designó.

Si el sujeto presentaba una discapacidad mental que altere su capacidad de entendimiento, y razonamiento se obtuvo el Consentimiento Informado de quienes ejerzan su representación legal, (artículo 25 resolución 8430 de 1993) y además, se obtuvo su aceptación para ser sujeto de investigación (artículo 25 resolución 8430 de 1993 Ministerio de Salud de Colombia)

Se siguieron los principios de no-maleficencia y de beneficencia, por lo cual se considera que los riesgos de la investigación son mínimos, mediante el diseño de la investigación apropiado.

El principio de justicia se mantuvo, garantizando a todos los pacientes la mejor atención médica posible, las mismas posibilidades de participar en el estudio bajo iguales condiciones, y en caso de no aceptar su participación en el estudio, continuaran recibiendo igual atención y tratamiento médico.

Integridad científica. Este protocolo es original, en nuestro conocimiento no existen estudios previos publicados que evalúen la prueba de elevación pasiva de los miembros inferiores en el diagnóstico de disfunción autonómica cardiovascular en variabilidad R-R en pacientes con Enfermedad de Parkinson y Atrofia Multisistémica. No existe ningún conflicto de interés en el desarrollo de este estudio por parte de los investigadores

Aprobación del estudio

El protocolo y el formato de consentimiento informado fueron presentados en el comité de ética de la investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Fue aprobado en acta de evaluación no 016 de 30 mayo de 2013.

Confidencialidad.

Los nombres y datos personales de los pacientes permanecerán guardados de manera confidencial por parte del grupo de investigación.

Retiros

Los pacientes son libres de dejar el estudio en cualquier momento sin que esto cause alteración alguna en la atención de su salud. Los datos de los pacientes que se retiren no serán utilizados en el análisis.

6. Resultados

6.1 Muestra

Se evaluaron 20 controles, 10 pacientes con Atrofia Multisistémica y 25 pacientes con Enfermedad de Parkinson. La tabla 3 muestra las características generales de los grupos. Se utilizó grupo control solo para la evaluación de variabilidad de frecuencia cardiaca. En la tabla 4 y 5 se presenta el análisis estadístico descriptivo de las variables clínicas.

Tabla 3 Características generales

	Atrofia multisistémica	Enfermedad de Parkinson	Control
Sujetos	10	25	20
Masculino /femenino	3/7	9/16	7/13
Edad. Años	66.4	60	49
Comorbilidades	HTA 4 (40%) Hipotiroidismo 3	HTA 6 Hipotiroidismo 3	HTA 4 Hipotiroidismo 4 Temblor esencial 2 Sj ðren 1
Tratamiento comorbilidades	Bisacodilo 2 Oxibutinina1 Losartan 2 Hidroclorotiazida 3 Levotiroxina 3 Bupropion 1 Triazolam 1	Losartan 4 Hidroclorotiazida 2 Amilorida 1 Levotiroxina 3 Enalapril 1 Clonazepam 2 Lorazepam 1 Fluoxetina1	Levotiroxina 4 Cloroquina 1 Hidroclorotiazida2 Enalapril2

Tabla 4 Características de la enfermedad

	Atrofia multisistémica	Enfermedad de Parkinson
Edad inicio (años)	63,5	56.88
Tiempo (meses)	32,80	33.92
Tratamiento con levodopa	7 (70,0%)	13 (52%)
Tiempo uso levodopa	10.9	14.38
Dosis diaria levodopa	839,29	705,77
Levodopa ON	3 (30%)	6(24%)
Otro tratamiento específico		AMANTADINA 3, BIPERIDENO 2, BROMOCRIPTINA 1, PRAMIPEXOL 7, SELEGILINA 1

Tabla 5 Estadísticas descriptivas sobre las variables clínicas

	Media	D.Estándar	Mínimo	1 cuartil	Mediana	3 cuartil	Máximo
Tiempo de enfermedad							
AMS	32,80	20,4820	12,0	13,5	29,0	54,0	60,0
EP	33,92	19,9289	8,0	16,0	30,0	60,0	60,0
Edad inicio							
AMS	63,50	11,8063	39,0	58,5	65,5	70,5	80,0
EP	56,88	13,9144	17,0	49,0	55,0	69,0	77,0
Tiempo uso de levodopa							
AMS	10,93	4,3246	2,5	10,0	12,0	13,0	16,0
EP	14,38	12,7314	3,0	6,0	12,0	24,0	48,0
Dosis diaria levodopa							
AMS	839,29	358,7760	500,0	562,5	750,0	1000,0	1500,0
EP	705,77	309,4272	125,0	500,0	750,0	1000,0	1250,0
Promedio de ultima dosis							
AMS	4,11	1,7911	1,8	2,8	4,5	5,0	7,0
EP	6,08	6,2262	1,5	2,8	3,8	5,5	20,0

6.2 Evaluación clínica

En la tabla 6, se presentan los resultados de la evaluación clínica de los pacientes de AMS y EP. Las pruebas de hipótesis detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos AMS y EP para las variables WEBSTER (p valor: 0.0283) y SCOPA AUT (p valor: 0.0076). En la Tabla 7: se presentan las estadísticas descriptivas sobre la evaluación clínica.

Tabla 6 Evaluación clínica

Escala	Atrofia multisistémica	Enfermedad de Parkinson
WEBSTER	17,89	11.4
MINIMENTAL	25,67	27,84
SCOPA-AUT total	26,90	14.16
Hipotensión ortostática	8 /10 (80%)	8/25 (32%)
UPDRS motor		25,68
UPDRS Total		40.36
HOEHN Y YAHR		1.74

Tabla 7 Estadísticas descriptivas sobre evaluación clínica.

	Media	D. Estándar	Mínimo	1 cuartil	Mediana	3 cuartil	Máximo
WEBSTER							
AMS	17,89	7,3390	8,0	12,0	18,0	23,0	30,0
EP	11,40	5,0000	4,0	8,0	11,0	13,0	23,0
SCOPA							
AMS	26,90	12,2152	6,0	21,3	25,5	36,3	46,0
EP	14,16	9,3215	1,0	7,0	15,0	20,0	32,0
MINIMENTAL							
AMS	25,67	3,2404	22,0	22,0	26,0	28,0	30,0
EP	27,84	3,0779	18,0	28,0	29,0	30,0	30,0
HOEHN AND YAHR							
EP	1,74	0,8794	1,0	1,0	2,0	2,0	5,0
UPDRS MOTOR							
EP	25,68	12,0683	6,0	19,0	24,0	29,0	65,0
UPDRS TOTAL							
EP	40,36	19,2719	8,0	31,0	37,0	47,0	103,0

En la tabla 8, se presentan las características clínicas de los pacientes con enfermedad de Parkinson, distribuidas por su estadio Hoehn and Yahr. En su mayoría los pacientes correspondieron a estadios dos o menores, lo cual se asocia con el tiempo de evolución de la enfermedad menor a 5 años. Se evidencia como las puntuajes de las escalas de evaluación clínica, aumentan a medida que aumenta el estadio Hoehn and Yahr

Tabla 8 Características clínicas distribuidas por estadio Hoehn and Yahr

Estadio	Sujetos	Tiempo evolución	UPDRS total	WEBSTER	SCOPA	Hipotensión Ortostática
1	10	10 (8-60)	29.4	10.1	11.5	0
1.5	1	10	37	8	8	1
2	12	38(12-60)	41.4	11.2	14.8	6
3	1	24	78	19	24	0
4	0					
5	1	60	103	23	29	1

En la tabla 9 se presenta las medias de los puntajes de la escala de disfunción autonómica SCOPA - AUT, discriminadas por cada sistema funcional. Se observa un claro aumento de síntomas cardiovasculares en el grupo de AMS, además en este grupo, 3 pacientes refirieron síncope en los últimos 6 meses, mientras en el grupo EP, solo uno de los pacientes refirió síncope. En el sistema sexual, 6 pacientes en grupo AMS y 13 de 25 pacientes del grupo EP, respondieron NO APLICA, (corresponde a la ausencia de vida sexual en el mes previo), la media del puntaje de esta área, se realizó sobre el número de pacientes que respondieron a esta pregunta.

Tabla 9 Escala SCOPA- AUT

Sistema funcional	Atrofia multisistémica	Enfermedad de Parkinson
Gastrointestinal	8.5	3.88
Urinario	8.20	4
Cardiovascular	34	1.08
Pupilmotor	0.6	0.52
Termoregulatorio	4,7	3.28
Sexual	3.75 (4/10)	2 (12/25)
No aplica	6/10	13/25
SCOPA-AUT TOTAL	26,90 (12.21)	14.16 (9.32)

En la tabla 10 se presentan los pacientes que presentaron hipotensión ortostática clasificados por la fase de la prueba de hipotensión ortostática en que la presentaron. Entre los pacientes que presentaron hipotensión ortostática en el grupo de AMS, 5 pacientes, presentaron también descenso de TA significativo en la fase de respuesta inmediata, y 7/8 en la fase de estabilización temprana y estrés ortostático prolongado. En el grupo de EP, 5 pacientes presentaron también descenso de TA significativo en la fase de respuesta inmediata, y 6/8 en la fase de estabilización temprana y 8/8 en la fase de estrés ortostático prolongado.

Tabla 10 Hipotensión ortostática

	Atrofia multisistémica	Enfermedad de Parkinson
Total pacientes con hipotensión ortostática.	8/10	8/25
Fase inicial 0-1 minuto	5/8	5/8
Estabilización temprana 1-3 minutos	7/8	6/8
Estrés ortostático prolongado 3-5 minutos	7/8	8/8

6.3 Variabilidad de frecuencia cardiaca

La tabla 11 presenta los resultados de las medianas de los dominios de frecuencia de la variabilidad de frecuencia cardiaca, en cada grupo, en reposo y con la elevación de miembros inferiores. Además se resume las pruebas de hipótesis en el análisis de diferencias y correlaciones a nivel general en las líneas horizontales. Se observa que los valores observados en reposo y en elevación fueron correlacionados en todos los casos, lo cual, como se dijo, imposibilita un análisis de varianza.

La prueba pareada de Wilcoxon-Mann-Whitney, mediante el análisis de las medianas de las variables, encontró diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,005$) entre el reposo y la prueba de elevación de MMII en AMS solo en LFms² y en el grupo control para LF/HF, LFun y HFun.

La prueba Kruskal-Wallis, presentada al final de cada dominio de forma vertical, no detectó diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de forma global, para ninguna de las variables observadas.

Tabla 11 Variabilidad Frecuencia Cardiaca en reposo y elevación pasiva de miembros inferiores

RR MEDIO	REPOSO	ELEVACIÓN	p WMW	CORRELACION	C P
AMS	922,35	912,60	0,7695	0,98	1,6106E-06
CONTROL	881,30	879,15	0,5196	0,99	3,3307E-15
EP	801,70	824,60	0,6721	0,98	0,0000E+00
KW P	0,4782	0,3894			
LF ms²					
AMS	146,50	278,50	0,0195	0,80	5,3653E-03
CONTROL	331,50	353,50	0,1893	0,88	3,8109E-07
EP	182,00	193,00	0,6668	0,89	2,9008E-09
KW P	0,1701	0,2232			
HF ms²					
AMS	205,00	204,00	0,2754	0,91	2,3950E-04
CONTROL	319,00	345,00	0,1913	0,84	3,8011E-06
EP	119,00	139,00	0,4838	0,98	0,0000E+00
KW P	0,1883	0,2044			
LF/HF					
AMS	0,75	0,91	0,0645	0,96	1,3199E-05
CONTROL	1,87	1,53	0,0107	0,86	9,9229E-07
PARKINSON	2,00	1,54	0,2996	0,62	9,8343E-04
KW P	0,0595	0,3505			
LFun					
AMS	42,90	47,55	0,0645	0,84	2,1987E-03
CONTROL	64,95	60,45	0,0304	0,86	9,9281E-07
EP	66,70	58,80	0,1785	0,58	2,2767E-03
KW P	0,0595	0,4415			
HFun					
AMS	57,12	52,45	0,0644	0,84	0,0021E+00
CONTROL	32,25	39,55	0,0250	0,85	2,0742E-06
EP	33,33	39,43	0,4741	0,52	0,0068E+00
KW P	0,05529	0,31543			

Leyenda. AMS atrofia multisistémica, EP enfermedad de Parkinson .KW P: p valor Kruskal-Wallis. PWMW: p valor Wilcoxon-Mann-Whitney. CP: p valor Correlación de Pearson.

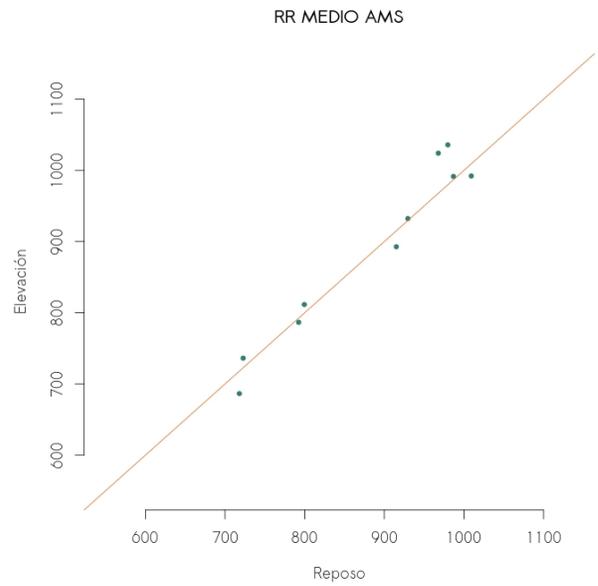
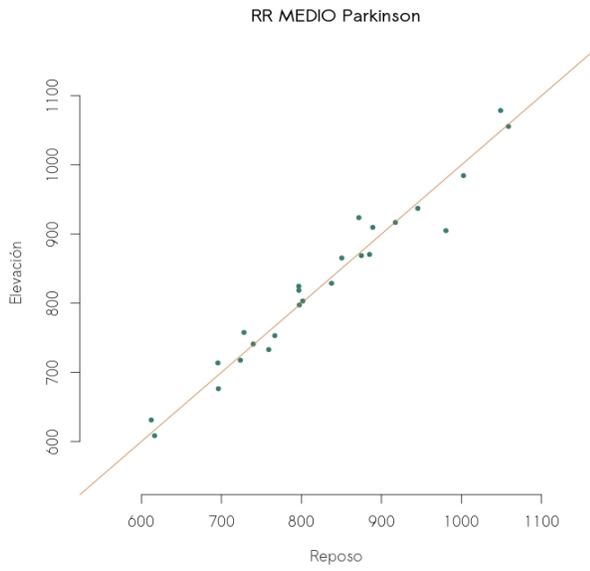
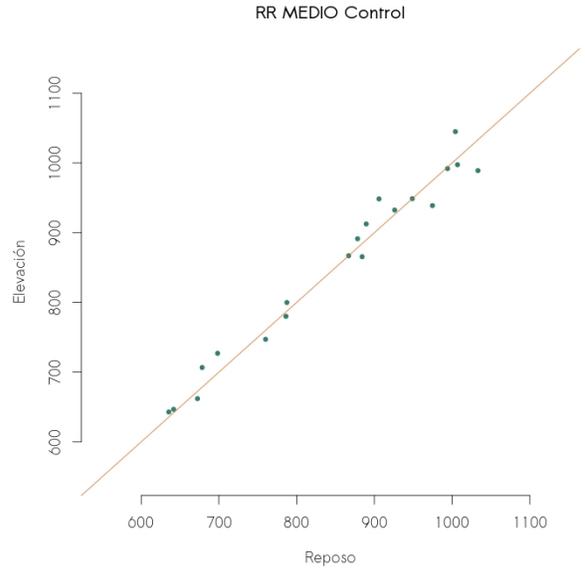
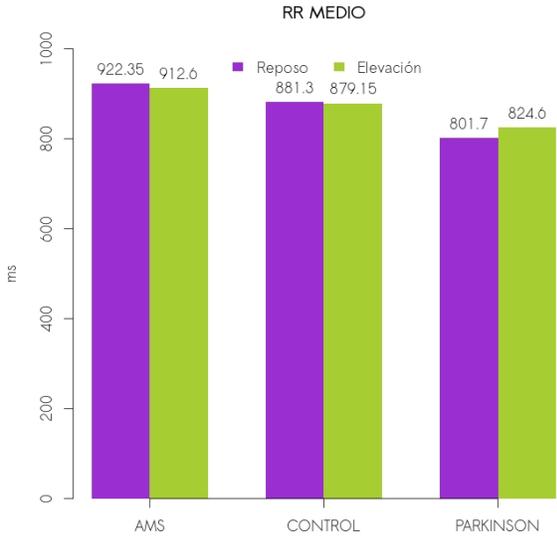
La tabla 12 muestra los resultados de las comparaciones 2 a 2 entre los grupos. La prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney encontró diferencias significativas entre los valores observados para AMS vs CONTROL y EP, para las variables LFun y HFun, y LF/HF; Todas en reposo y ninguna en elevación.

Tabla 12 Resultados de comparaciones 2 a 2

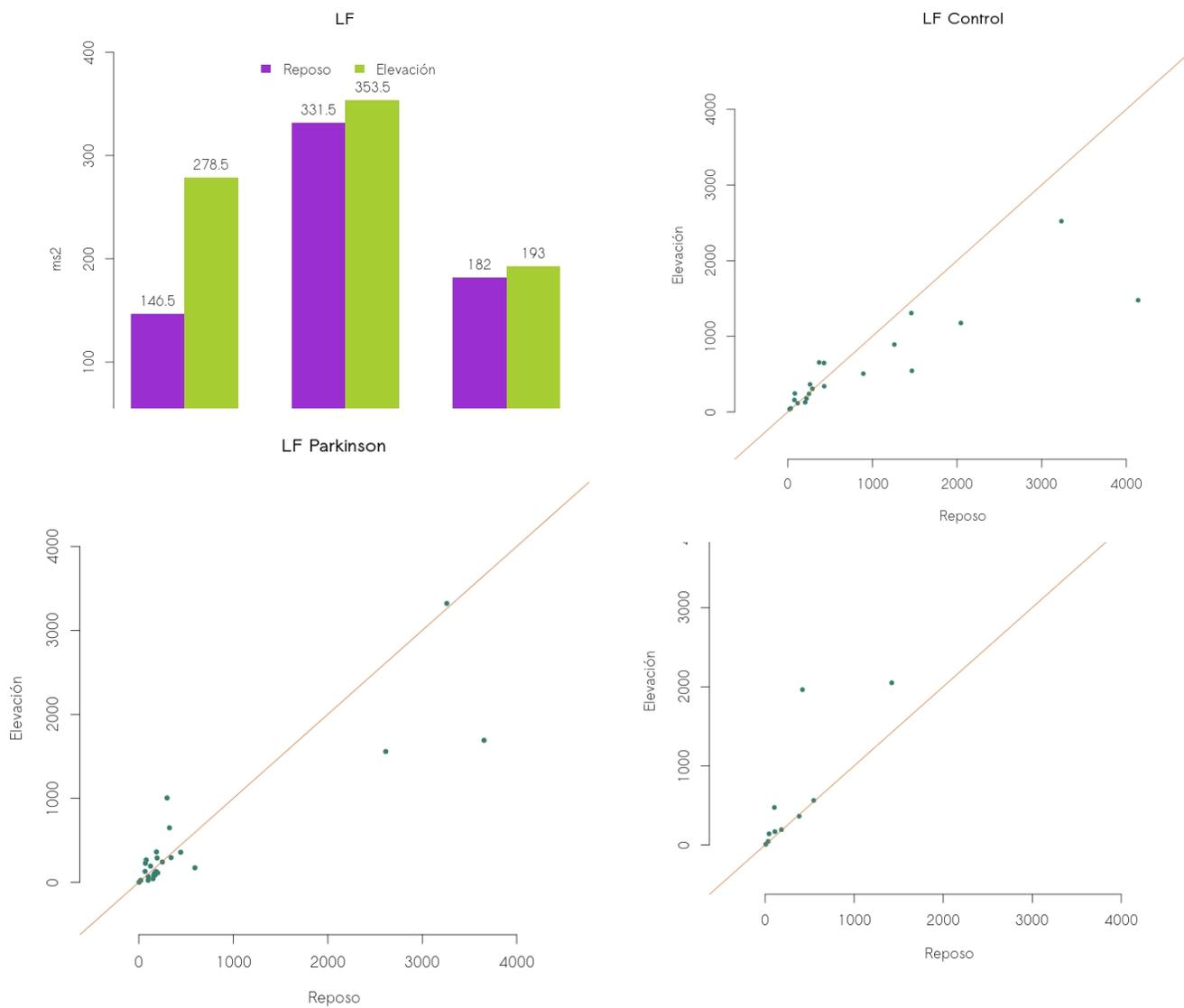
RR MEDIO	REPOSO	ELEVACIÓN
AMS VS CONTROL	0,4223	0,4223
PARKINSON VS CONTROL	0,5336	0,4345
AMS VS PARKINSON	0,2865	0,2253
LF ms²		
AMS VS CONTROL	0,1426	0,6187
PARKINSON VS CONTROL	0,1028	0,0888
AMS VS PARKINSON	0,7329	0,4217
HF ms²		
AMS VS CONTROL	0,7084	0,5300
PARKINSON VS CONTROL	0,0729	0,0727
AMS VS PARKINSON	0,3518	0,5347
LF/HF		
AMS VS CONTROL	0,0392	0,2436
PARKINSON VS CONTROL	0,7430	0,5450
AMS VS PARKINSON	0,0254	0,2077
LF un		
AMS VS CONTROL	0,0408	0,2436
PARKINSON VS CONTROL	0,7405	0,6978
AMS VS PARKINSON	0,0254	0,2814
HF un		
AMS VS CONTROL	0,0328	0,2436
PARKINSON VS CONTROL	0,8460	0,4509
AMS VS PARKINSON	0,0254	0,1948

Leyenda. AMS atrofia multisistémica, p valores de la prueba Wilcoxon-Mann-Whitney

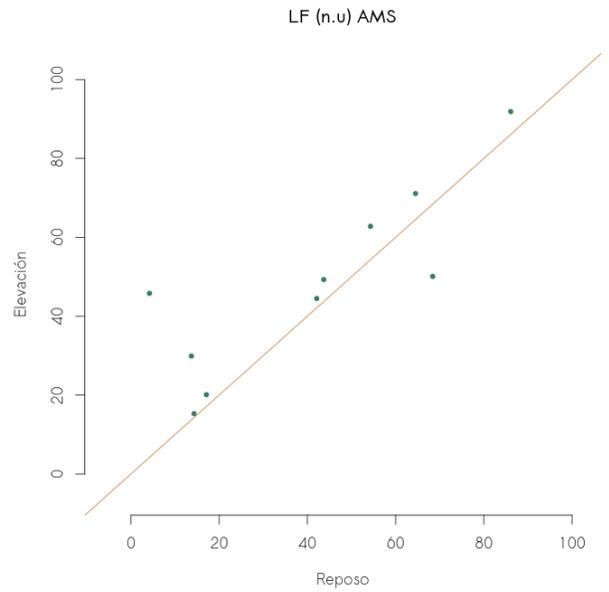
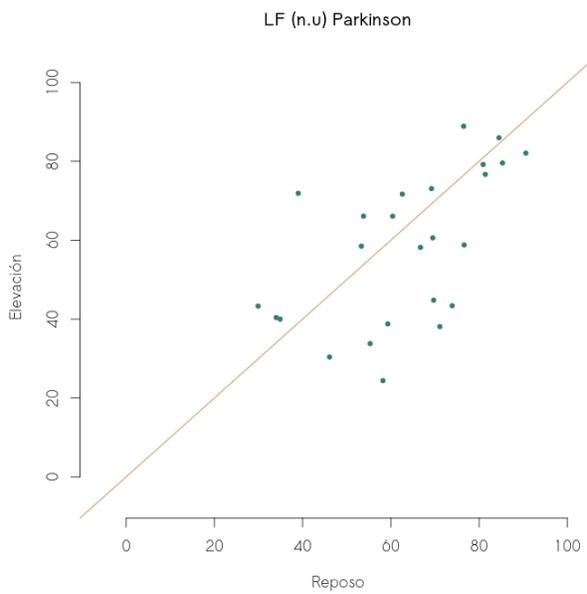
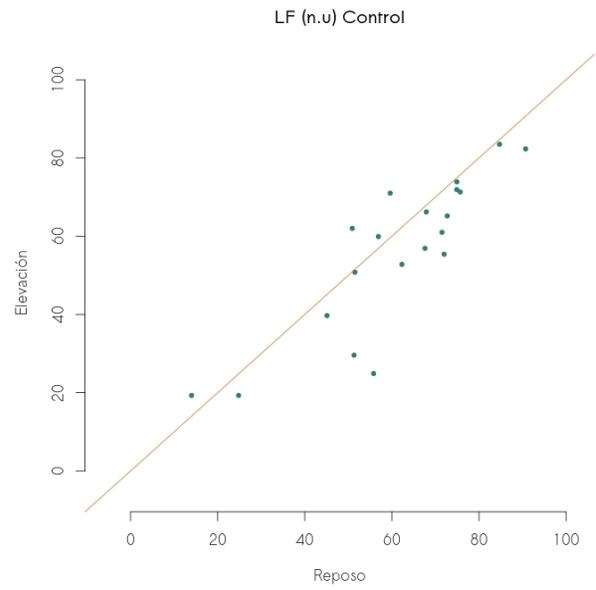
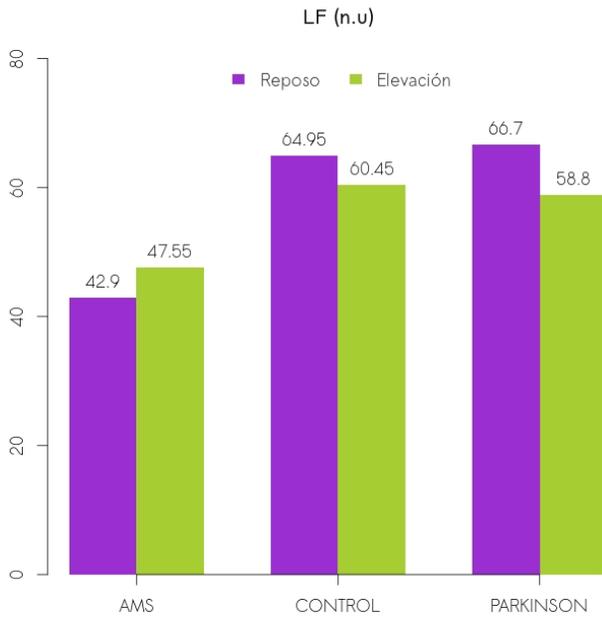
Las figuras 2 a 7, permiten obtener un mejor panorama de los datos. Se muestra una gráfica de barras con el fin de mostrar las diferencias entre los grupos de datos. Nuevamente se presentan las medianas. Asimismo en cada caso tres gráficos de dispersión que permiten comparar el comportamiento de los datos con el comportamiento teórico, la línea recta muestra el caso donde no hay diferencia. Se puede observar en estos la correlación previamente tratada.



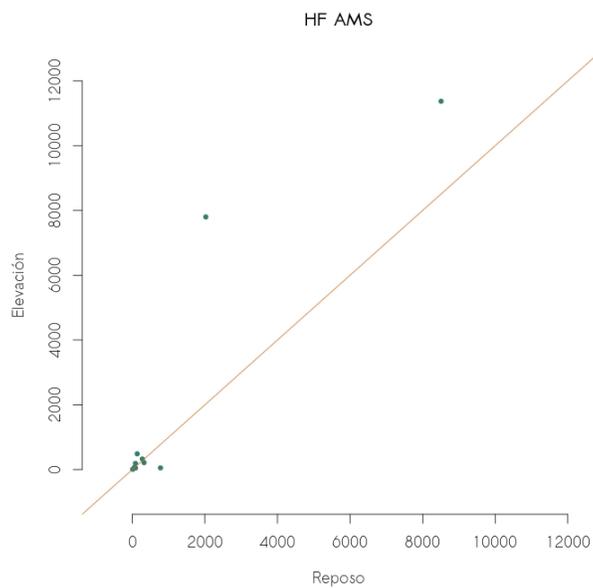
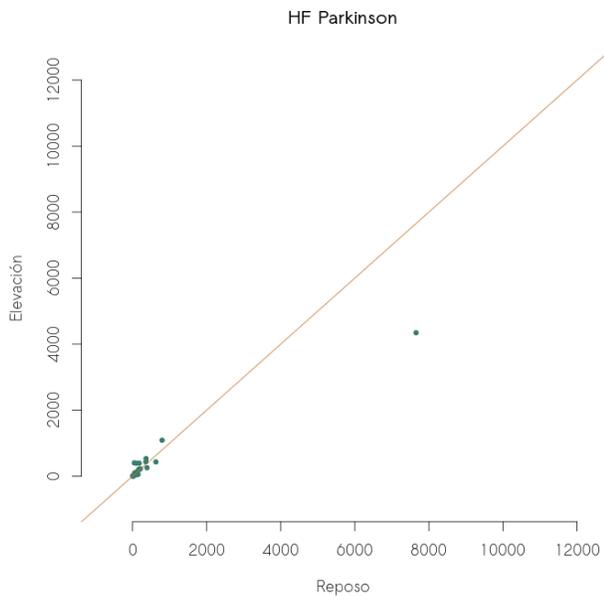
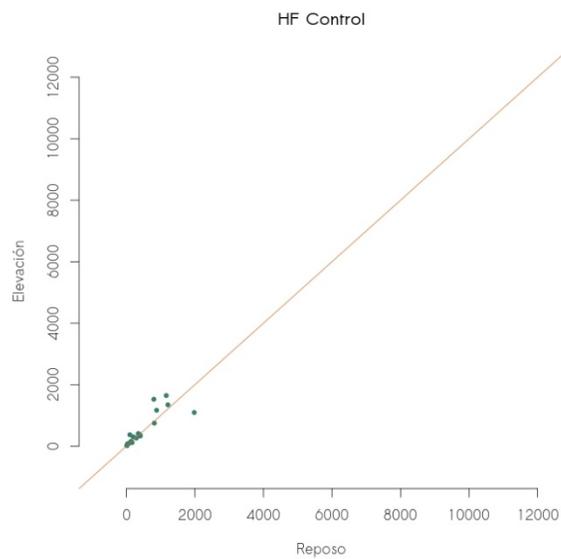
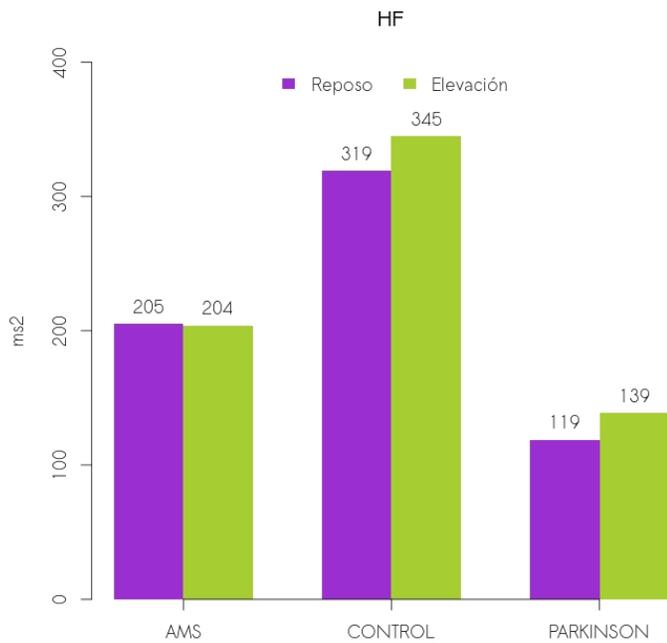
Gráfica 2 Comportamiento de RR Medio



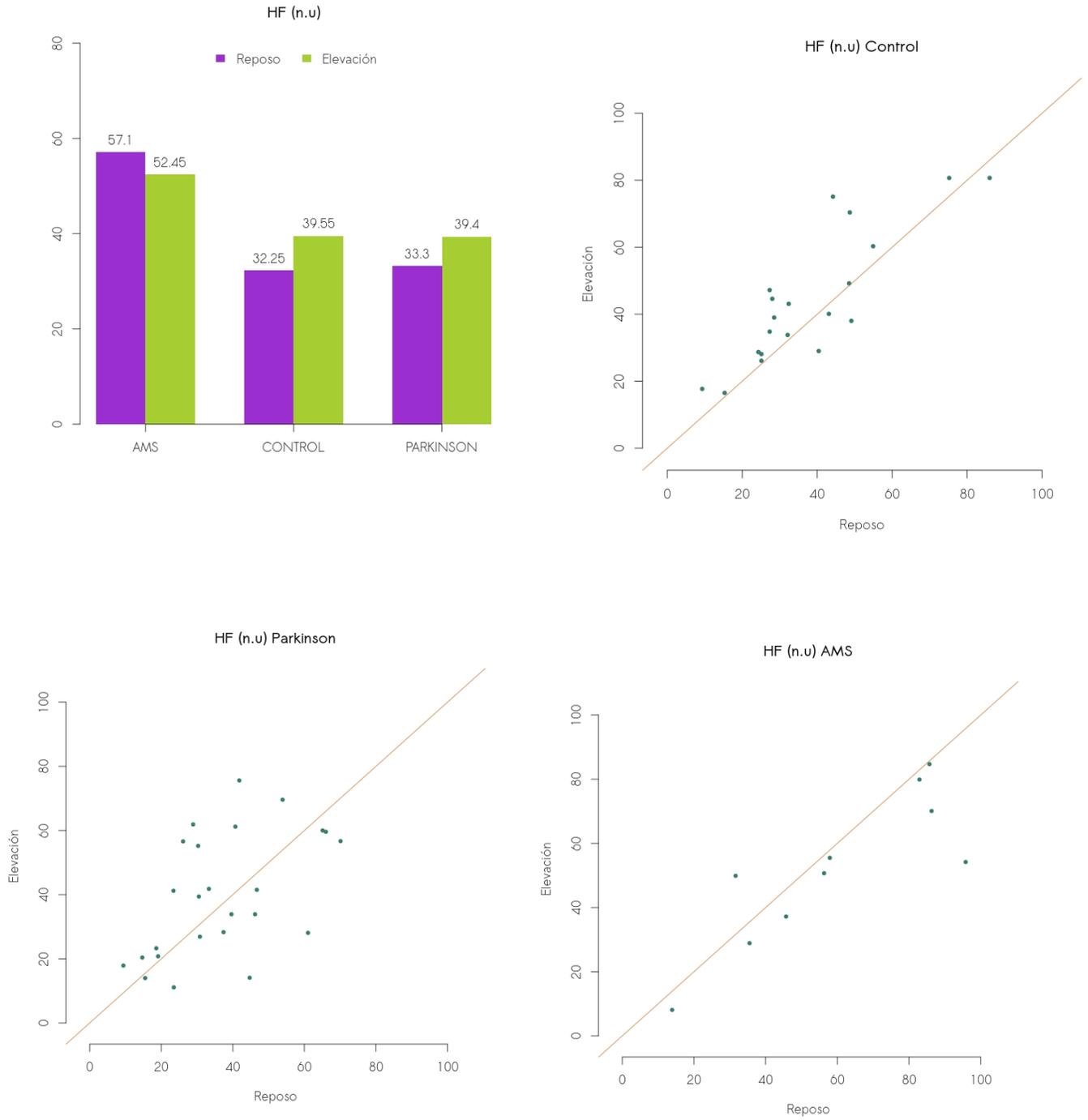
Gráfica 3 Comportamiento de LF ms²



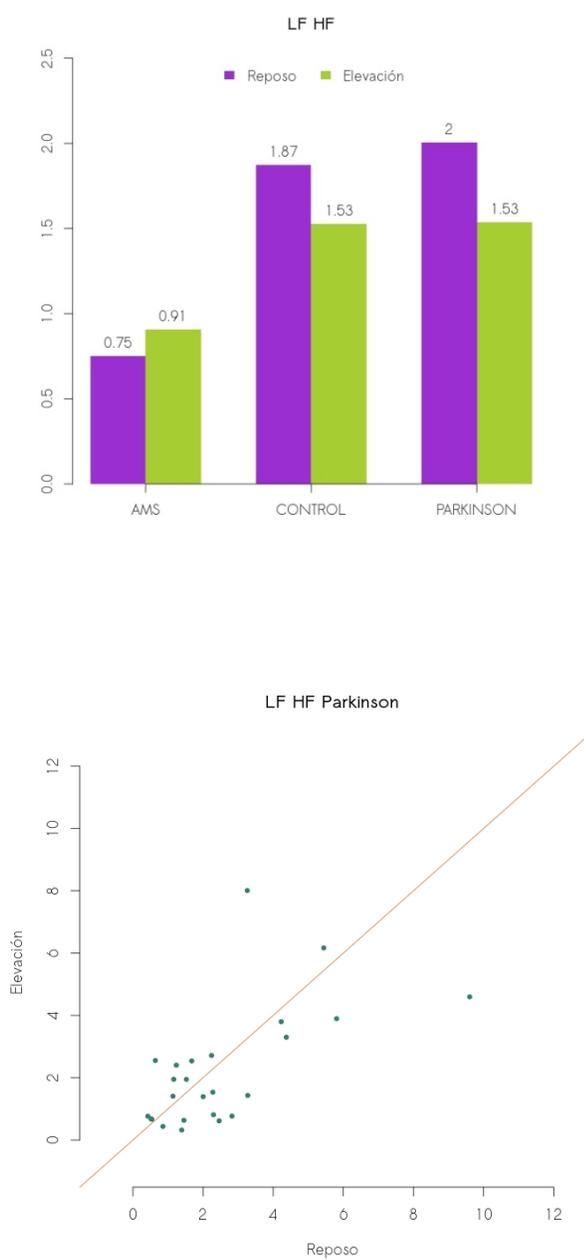
Gráfica 4 Comportamiento de LF un.



Gráfica 5 Comportamiento de HF ms²



Gráfica 6 Comportamiento de HF un



Gráfica 7 Comportamiento de LF/HF

Análisis de diferencias

Dado que la muestra es pequeña en cada grupo, es muy difícil que la prueba pareada de Wilcoxon encuentre evidencias significativas (a pesar de lo cual, se pudieron encontrar como ya se mostró anteriormente), por eso resulta apropiado usar análisis de bootstrap, que es especial para muestras pequeñas.

Con el fin de estudiar la estructura de los datos se analizaron entonces las diferencias debidas a la aplicación en reposo y con levantamiento de piernas, buscando establecer cuando hay aumento, disminución o permanencia en las variables. Es decir, si de reposo a elevación hay un aumento importante, este se reflejará en una mediana negativa para las diferencia. Para esto se restaron los datos de levantamiento de los de reposo y se encontraron intervalos de confianza y P valores para la mediana a partir de un bootstrapping (Efron, 1993) de 100.000 repeticiones. La tabla 13 muestra los resultados obtenidos, con intervalo de confianza de 95% para la mediana y p valores.

Tabla 13 Análisis por diferencias

RR MEDIO	AMS	CONTROL	PARKINSON
2.5%	-34,05	-12,70	-18,10
50%	-3,80	-2,55	0,50
97.5%	17,00	7,75	8,20
P Valor	0,3460	0,2279	0,4202
LF	AMS	CONTROL	PARKINSON
2.5%	-370,00	-15,50	-64,00
50%	-37,00	27,00	34,00
97.5%	-6,00	260,00	74,00
P Valor	0,0018	0,2276	0,1525
HF	AMS	CONTROL	PARKINSON
2.5%	-1485,50	-85,50	-41,00
50%	-30,50	-24,00	0,00
97.5%	52,50	12,00	7,00
P Valor	0,1332	0,0467	0,4198
LF/HF	AMS	CONTROL	PARKINSON
2.5%	-0,65	0,12	-0,42
50%	-0,23	0,46	0,42
97.5%	-0,05	0,70	1,07
P Valor	0,0015	0,0015	0,4208

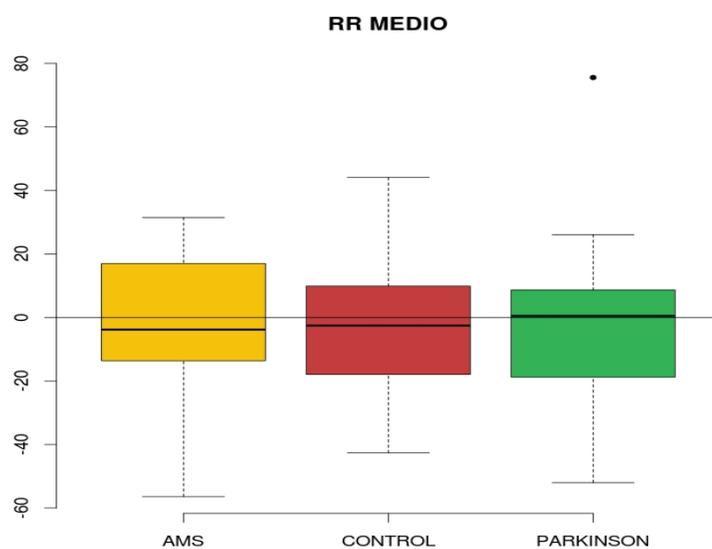
Leyenda. Análisis de p bootstrap

Tabla 13. Análisis de diferencias (continuación)

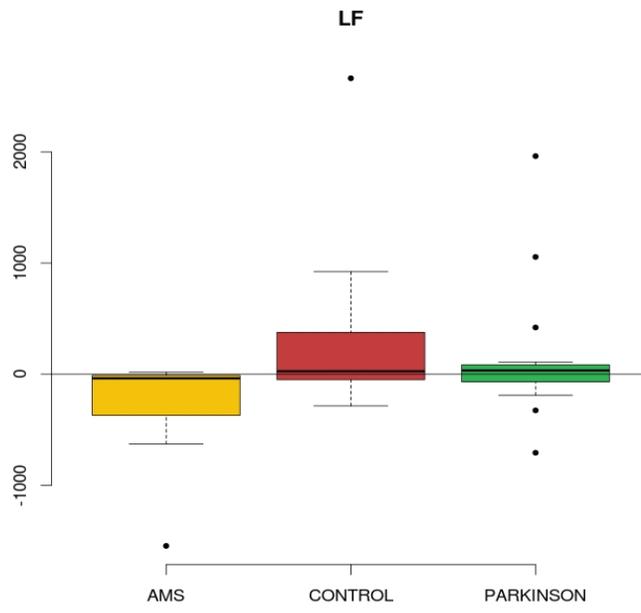
LF (un)	AMS	CONTROL	PARKINSON
2.5%	-11,40	1,10	-5,20
50%	-5,70	4,90	4,70
97.5%	-2,00	8,95	15,70
P Valor	0,0017	0,0029	0,2732
HF (un)	AMS	CONTROL	PARKINSON
2.5%	2,00	-9,45	-8,90
50%	5,70	-4,90	-1,70
97.5%	11,40	-1,10	5,70
P Valor	0,0015	0,0026	0,4213

Leyenda. Análisis de p bootstrap

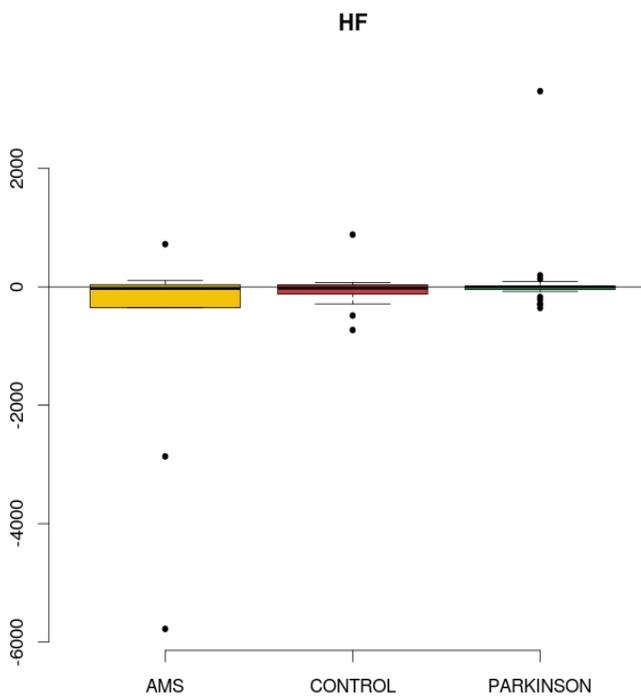
A continuación se presentan las gráficas correspondientes al análisis de diferencias, con los intervalos de confianza correspondientes.



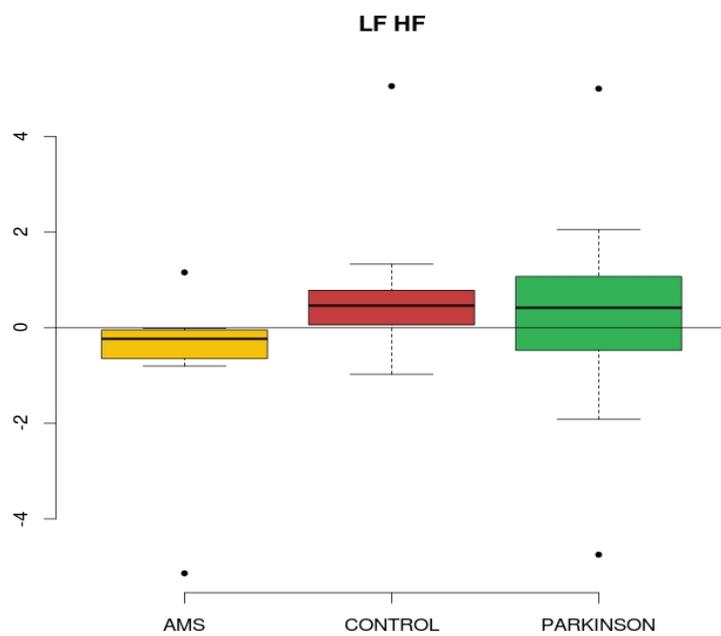
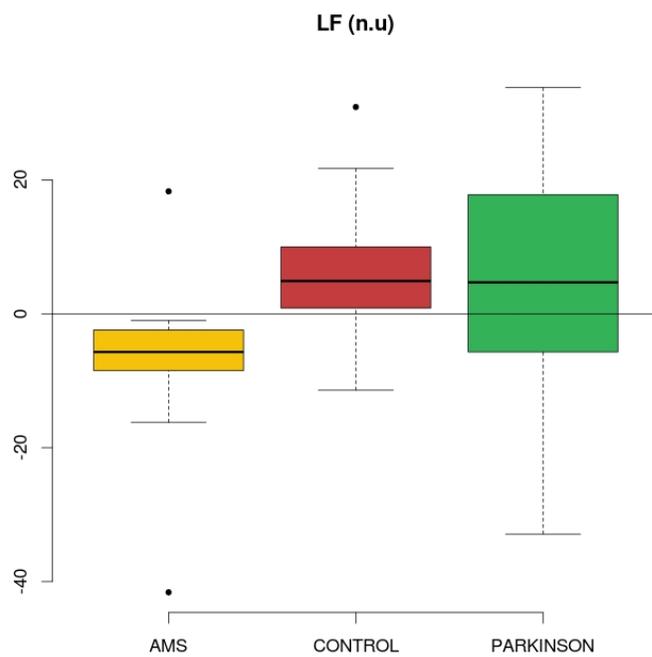
Gráfica 8 Análisis diferencias RR medio

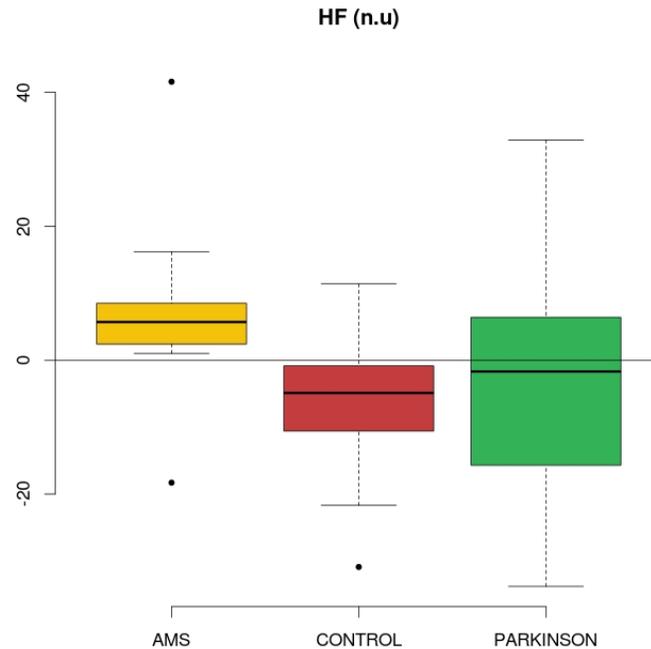


Gráfica 9 Análisis diferencias LF ms



Gráfica 10 Análisis diferencias HF ms

**Gr****Gráfica 12 Análisis diferencias LFun**



Gráfica 13 Análisis diferencias HF un

Resumen Resultados VFC

- No hubo cambio estadísticamente significativo del RR entre los grupos en reposo, ni en cada grupo con la prueba de elevación de miembros inferiores. Con ninguno de los métodos estudiados.
- En reposo, LF en ms^2 fue menor en AMS que en EP y controles ($146.5ms^2$ AMS, $182 ms^2$, EP $331.5ms^2$ Ct). LF ms^2 fue menor en EP, que en controles, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ni globalmente, ni entre los grupos.
- En reposo, LFun fue menor en AMS (42.9 un AMS, 66.7 un, EP, 64.95 un ct), con p estadísticamente significativa, de AMS frente a controles (p 0.0408) y AMS frente a EP (p 0.0254)
- Con la prueba de elevación de MMII, se observó aumento en LF ms^2 , estadísticamente significativa en el grupo de AMS, con los dos métodos evaluados (Wilcoxon p= 0.019 . bootstrapping p = 0.0018 (IC 95%, -370 ,a - 6). se observó aumento en los otros grupos, pero no fue significativo. Con la prueba de elevación de MMII, En LF un, se observó descenso en los

grupos control y EP, en el grupo de los controles con p significativa (p 0.0304). Se observó aumento de los valores en AMS; que no fue estadísticamente significativo por el método de Wilcoxon ($p=0.0645$) pero si fue significativo por el método de bootstrapping ($p=0.0017$ IC 95% - 11.4 a-2)

- En reposo La HF ms^2 fue menor en AMS que en controles, pero mayor que en EP (205 ms^2 AMS, 119 ms^2 EP, 319 ms^2 Ct), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.
- Con la prueba de elevación de MMII HF ms^2 no tuvo cambios en AMS, mientras aumento en los otros dos grupos no significativamente por métodos de Wilcoxon, y significativamente por método de bootstrapping en controles ($p=0.04$ IC 95% -85 a 12)
- La HFun , en reposo fue mayor en AMS, que en los otros dos grupos, (57.1 un AMS, 33.3 un EP, 32.2 Ct) siendo estadísticamente significativa en AMS versus controles (p 0.0328), y AMS versus EP (p 0.0254). Con la elevación de MMII, la HFun en AMS disminuyo con p no significativa, pero aumento con p estadísticamente significativa por método de Wilcoxon en controles ($p=0.025$), y no significativa en EP ($p=0.47$) . por método de bootstrapping , se encontró descenso estadísticamente significativo para AMS en HFun ($p=0.0015$, IC 95% 2 a 11.4) .
- en reposo LF /HF fue menor en AMS (0.75 AMS, 2.0 EP 1.87 Ct) de forma estadísticamente significativa de AMS versus controles (p 0.0392) y versus EP (p 0.0254)
- con la elevación de MMII, LF /HF mostro descenso estadísticamente significativo en controles ($p=0.0106$), no significativo en EP ($p=0.299$) y aumento en AMS no significativo estadísticamente por métodos de Wilcoxon ($p=0.064$), pero si fue significativa por método bootstrapping, ($p=0.0015$)

7. Discusión

7.1 Evaluación clínica

En este estudio, fueron evaluados 25 pacientes con enfermedad de Parkinson, con una edad de inicio de enfermedad 56,88 años, (17 a 77 años,), un poco inferior al pico de incidencia en la población general alrededor de 60 años, (Elbaz et al., 2002), probablemente debido a que, al ser evaluados en un centro de referencia, se atienden mayor número de casos de inicio temprano y juvenil. El grupo de AMS, consistió de diez pacientes, de los cuales tres pacientes presentaban AMS variedad mixta, y siete variedad parkinsoniana, con una edad promedio de inicio de enfermedad global de 63.5 años, (39 a 80), mayor a la reportada en la literatura con un promedio de inicio de AMS de 54 años. (Stefanova et al., 2009), Lo cual también pudo corresponder con el sesgo del centro de referencia.

La edad actual entre los grupos de EP y AMS, fueron similares. Sin embargo el promedio de edad de los controles fue menor. Aun así, se pudo demostrar diferencias significativas entre los dos grupos de EP y AMS. Así mismo el tiempo de enfermedad fue similar entre los dos grupos EP Y AMS. También hubo un predominio del sexo femenino en los 3 grupos. Entre las comorbilidades las más frecuentes fueron HTA e hipotiroidismo, entre los 3 grupos, las cuales estaban bajo tratamiento y controladas, aquellos con medicamentos que pudieran interferir con los resultados, se excluyeron según los requisitos de criterios de exclusión.

En cuanto a tratamiento específico el 70 % de AMS, recibían levodopa carbidopa habitualmente. Y el 52 % del grupo de EP. En el grupo de EP 14 pacientes recibían otro tratamiento como agonistas dopa, Inhibidores de monoamino oxidasa o anticolinérgicos.

Solo tres pacientes en el grupo de AMS, recibían algún medicamento para síntomas disautonómico: dos tomaban bisacodilo para estreñimiento y uno recibía oxibutinina para síntomas urinarios. Ninguno recibió tratamiento específico para hipotensión ortostática.

De los 25 pacientes con EP, 23 pacientes fueron clasificados con escalas de Hoehn and Yahr menores o iguales a estadio dos. Y solo dos pacientes en estadio tres y cinco, respectivamente, encontrándose estos con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, y un aumento progresivo en las escalas de disfunción motora y autonómica.

La escala webster que se aplicó a los dos grupos de pacientes, también mostro diferencia significativa estadísticamente, con un peor puntaje motor del parkinsonismo en AMS, que en EP, compatible con el deterioro motor más rápido y severo desde estadíos iniciales de la AMS.

La escala SCOPA AUT también encontró diferencia entre los grupos de AMS y EP en el reporte de síntomas de disfunción autonómica en todos los dominios, con predominio en el puntaje cardiovascular, incluyendo la preguntas relacionadas con hipotensión arterial ortostática y sincopes, demostrando como la disfunción autonómica empieza de forma más temprana y severa en la AMS que en la enfermedad de Parkinson

En la evaluación de reflejos posturales, se encontró en el grupo de AMS alteración en el control ortostático de la tensión arterial en el 80 % de pacientes, cumpliendo criterios de hipotensión arterial ortostática en 5 pacientes y para disregulación ortostática en 3 pacientes. En el grupo de EP se encontró hipotensión arterial ortostática en 8 pacientes, que equivale al 32 % de la muestra, a pesar de que presentaron significativamente menos reporte de síntomas, lo cual también sugiere alteraciones presintomáticas de la disfunción autonómica, dese estadíos iniciales de la enfermedad. En el análisis de la prueba de hipotensión ortostática por fases, se encontró que 5 pacientes de AMS y 5 pacientes de EP, presentaron alteraciones desde la fase de respuesta inmediata, Lo cual muestra que hay cambios significativos de la tensión arterial desde la respuesta inicial y la fase de estabilización temprana, que son gobernadas exclusivamente por el sistema neural , y señalan también como la evaluación de tensión arterial en cada una de las fases muestra resultados valiosos y que limitan el análisis solo a la toma de TA a los 3 o 5 minutos de la bipedestación puede perder datos iniciales, y encontrar ya valores de fases de estabilización que pueden estar normales o tendientes a la normalización de la TA, perdiendo la posibilidad de detectar diferencias más tempranas en el control autonómico de la tensión arterial

7.2 Variabilidad frecuencia cardiaca

Respecto a los valores de VFC obtenidos en el grupo CONTROL, que se consideran como la referencia normal, se encontró en reposo, que LF Y HF en ms^2 fueron menores respecto a los reportados en el *Task Force*, siendo menores pero más cercanos a los obtenidos en la revisión de Nunan et al. Los resultados de la normalización de LF un y HF un, fueron similares en los controles, respecto a los reportados. El radio LF/ HF estuvo dentro en los imites reportados por el *Task Force*, ("Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology," 1996; Nunan et al., 2010)

En el análisis de los grupos se encontró que dado el pequeño número de la muestra por el método de Wilcoxon, algunas de las diferencias no fueron significativas durante la elevación de MMII versus el reposo, sin embargo con el análisis de diferencias por método de bootstrapping, mejoro la significancia estadística en las variables de AMS (LFun, HFun, y LF/HF):

- En reposo, $LF\ ms^2$, fue menor en AMS que en los otros dos grupos, pero no alcanzo significancia estadística, lo cual pudo deberse al pequeño número de la muestra. Con la elevación de MMII, $LFms^2$ aumento de forma estadísticamente significativa en AMS, lo cual no se observó en los otros grupos. LFun en reposo fue menor en AMS, que en EP y controles de forma estadísticamente significativa. Con la elevación de MMII, en AMS no se encontró el descenso de LFun, que se evidencio de forma significativa en los controles, en cambio aumentó.
- $HFms^2$ no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en reposo, pero con la elevación $HFms^2$ aumento de forma significativa por el método de bootstrapping. Pero HFun en reposo, fue mayor en AMS que en los otros dos grupos de forma significativa estadísticamente. Con la elevación de MMII el HFun en AMS, no mostró el aumento que se evidencio en los controles.
- En reposo LF/HF, fue menor en AMS que en los otros dos grupos de forma significativa, y con la elevación de MMII, en AMS no se encontró el descenso observado en los controles, incluso aumento.

En resumen en AMS en reposo, se encontró un descenso estadísticamente significativo en LFun, y LF/HF, y aumento significativo de HFun. Lo cual es compatible con que en reposo existe una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático, y un aumento secundario del predominio

parasimpático, compatible con los resultados reportados en la literatura (Abele et al., 2004; Furushima et al., 2012; Kitae et al., 2001) Con la elevación de MMII, en AMS se encontró un aumento significativo de LFms², y en LF un, con descenso de HFun asociado probablemente con alteración parasimpática, y aumento correspondiente en LF/HF.

En conclusión, los controles respondieron a la elevación de MMII, con un descenso estadísticamente significativo en LFun, un aumento significativo en HFun, y un descenso significativo en LF /HF. En cambio el grupo de AMS con la prueba de elevación de MMII, no presentó un cambio significativo de HF, mientras en los controles aumentó, además se encontró un aumento en LFms², que podría también relacionarse con alteración en la respuesta parasimpática durante la prueba y un predominio del sistema nervioso simpático durante ésta. La relación LF/HF, durante la elevación de MMII no presento la disminución encontrada en los controles, probablemente asociado a la ausencia de elevación de HF observada en controles, también relacionado con alteración parasimpática.

Aunque en los pacientes con enfermedad de Parkinson en reposo, también se observó descenso de LF y HF respecto a los controles, que es compatible con lo reportado en la literatura, no se observó cambios con la prueba de elevación MMII. Sin embargo ninguno alcanzo significancia estadística frente a los controles incluso a pesar de la diferencia en edad, que podría haberse presentado como un sesgo. Se considera que se requiere un aumento de la muestra para evaluar más profundamente estos resultados, y un análisis posterior para establecer si existen diferencias con la progresión de la enfermedad y el uso de levodopa o no.

La prueba de elevación de miembros inferiores mostro ser útil para la evaluación de disfunción cardiovascular en la prueba de variabilidad de frecuencia cardiaca, aunque en su interpretación debe considerarse que los cambios que produce sobre el sistema cardiovascular son inversos a los que muestra la prueba de mesa inclinada, al aumentar la precarga y disminuir la frecuencia cardiaca. En reportes previos, LF aumenta y HF disminuye con la prueba de mesa inclinada, y en consecuencia el radio LF /HF aumento sugiriendo un mayor reto sobre el sistema simpático. (Barbic et al., 2007) Con la prueba de elevación pasiva de MMII, en controles se observó un descenso estadísticamente significativo en LFun, un aumento significativo en HFun, y un descenso significativo en LF /HF. Pudiendo sugerir una mayor respuesta del sistema parasimpático, sin embargo se sugieren mayores estudios para definir la utilidad de esta prueba en la valoración de disfunción autonómica cardiaca, y en el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica.

8. Conclusiones

La evaluación clínica de los pacientes, con enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica encontró edad actual similar entre los grupos, sin embargo la edad de inicio difiere del promedio reportado en la literatura, probablemente asociado a un sesgo de centro de referencia en que se evaluaron. El grupo control presento una edad menor a los pacientes evaluados, a pesar de lo cual se pudo encontrar diferencias significativas entre los dos grupos con enfermedad, sin embargo se requiere un nuevo análisis con un grupo control de edad similar, para definir conclusiones más fiables.

La presencia de comorbilidades entre los grupos fue similar. En cuanto a tratamiento específico el 70 % de atrofia multisistémica, recibían levodopa carbidopa mientras en EP, solo lo recibía el 52 % , lo que se asocia también al diagnóstico específico y la posibilidad de usar otros medicamentos en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson, mientras que en atrofia multisistémica no existe otros medicamentos con utilidad clínica demostrada y aún la respuesta a levodopa es pobre, por lo cual también se encontró que en atrofia multisistémica la dosis de levodopa era superior a enfermedad de Parkinson , posiblemente en búsqueda de determinar la respuesta clínica.

Además se observó un mayor grado de severidad del síndrome parkinsonismo , evaluada mediante escala de Webster , en los pacientes con atrofia multisistémica, compatible con el deterioro motor más rápido y severo desde estadios iniciales y también probablemente a la menor respuesta a levodopa, reportada en la literatura, aunque este estudio no evaluó específicamente la respuesta clínica.

También se encontró mayor presencia de síntomas disautonómicos evaluados mediante escala SCOPA AUT, y se encontró hipotensión ortostática en una mayor proporción de pacientes con atrofia multisistémica, que en enfermedad de Parkinson, confirmando el mayor compromiso disautonómico que presentan los pacientes con atrofia multisistémica desde estadios iniciales. Llamativamente se pudo evaluar la presencia de hipotensión ortostática desde fases iniciales de la

prueba de ortostatismo en ambos grupos, que sugiere la necesidad de una evaluación más detallada en esta prueba.

En la enfermedad de Parkinson se encontró que la mayoría los pacientes correspondieron a estadios Hoehn and Yahr menor o igual a dos, lo cual se asocia con el tiempo de evolución de la enfermedad menor a 5 años. También se pudo observar el deterioro motor a partir de las escalas de evaluación motora, webster y UPDRS a medida que aumenta el estadio Hoehn and Yahr y el tiempo de evolución de la enfermedad, al igual que el compromiso disautonómico, sin embargo en este estudio solo se evaluaron dos pacientes con estadios 3 y 5, por lo cual los datos no son definitivos en estos grupos.

En cuanto al análisis de variabilidad de frecuencia cardiaca, el grupo de atrofia multisistémica mostro mayor anormalidad en todos los valores de variabilidad cardiaca, respecto a los otros dos grupos, en reposo, confirmando disfunción autonómica simpática y parasimpática desde estadios tempranos de la enfermedad, además la prueba de elevación pasiva de miembros inferiores fue capaz de revelar mayor anormalidad que en el reposo.

En enfermedad de Parkinson también se encontró valores menores de LF y HF respecto a los controles, pero mayores que en atrofia multisistémica, sugiriendo alteraciones autonomías cardiovasculares tempranas, pero estos resultados no alcanzaron significancia estadística, probablemente respecto a que como ya se mencionó, existe mayor heterogeneidad en el grupo respecto al compromiso motor y autonómico, y respecto a los tratamientos específicos. Se considera que se requiere un segundo análisis considerando estas variables para definir la presencia de diferencias estadísticamente significativas.

La prueba de variabilidad de frecuencia cardiaca mostro diferencias entre la atrofia multisistémica y la enfermedad de Parkinson, aún en los primeros años de enfermedad, así mismo la prueba de elevación de miembros inferiores mostro ser útil para la evaluación de disfunción cardiovascular en la prueba de variabilidad de frecuencia cardiaca, aunque en su interpretación debe considerarse que los cambios que produce sobre el sistema cardiovascular son inversos a los que muestra la prueba de mesa inclinada, al aumentar la precarga y disminuir la frecuencia cardiaca, el reto sobre el sistema autonómico es diferente.

La estandarización de la prueba de elevación pasiva de miembros inferiores en la evaluación de variabilidad de frecuencia cardiaca puede ser útil como prueba de disfunción autonómica, sin embargo se requieren mayores estudios para estandarizar la prueba y confirmar su utilidad en el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica.

9. Referencias

- Abele, M., Klockgether, T., & Wullner, U. (2004). Spectral analysis of heart rate variability in multiple system atrophy and unexplained sporadic ataxia. *J Neurol*, *251*(7), 894-895. doi: 10.1007/s00415-004-0460-x
- Barbic, F., Perego, F., Canesi, M., Gianni, M., Biagiotti, S., Costantino, G., . . . Furlan, R. (2007). Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension*, *49*(1), 120-126. doi: 10.1161/01.HYP.0000250939.71343.7c
- Benarroch, E. E., Schmeichel, A. M., & Parisi, J. E. (2003). Preservation of branchiomotor neurons of the nucleus ambiguus in multiple system atrophy. *Neurology*, *60*(1), 115-117.
- Berntson, G. G., Bigger, J. T., Jr., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., . . . van der Molen, M. W. (1997). Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, *34*(6), 623-648.
- Bertolissi, M., Da Broi, U., Soldano, F., & Bassi, F. (2003). Influence of passive leg elevation on the right ventricular function in anaesthetized coronary patients. *Crit Care*, *7*(2), 164-170.
- Bigger, J. T., Jr., Fleiss, J. L., Steinman, R. C., Rolnitzky, L. M., Schneider, W. J., & Stein, P. K. (1995). RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*, *91*(7), 1936-1943.
- Blasco Lafarga, C., Martínez Navarro, I., Baydal Castelló, E., Mateo March, M., Pablos Abella, C. (2010). RELACION ENTRE EL PERFIL DE ESTADO DE ÁNIMO (POMS) Y LA VFC EN JUDOKAS. *Cultura , ciencia y deporte*, *5*(supl).
- Blasco Lafarga C., M. N. I., Baydal Castelló E., Mateo March M., Pablos Abella C. (2009). *Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca tras un test interválico de alta intensidad* Paper presented at the I Congreso de Ciencias de Apoyo al Rendimiento Deportivo.
- Boulain, T., Achard, J. M., Teboul, J. L., Richard, C., Perrotin, D., & Ginies, G. (2002). Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest*, *121*(4), 1245-1252.
- Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., x000Fc, rgen, Hamm-Clement, J., . . . b, U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of Neurology*, *249*(0), 1-1. doi: 10.1007/s00415-002-1301-4

- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging, 24*(2), 197-211.
- Braak, H., Rub, U., Gai, W. P., & Del Tredici, K. (2003). Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm, 110*(5), 517-536. doi: 10.1007/s00702-002-0808-2
- Braak, H., Sastre, M., Bohl, J. R., de Vos, R. A., & Del Tredici, K. (2007). Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol, 113*(4), 421-429. doi: 10.1007/s00401-007-0193-x
- Braune, H. J., & Geisendorfer, U. (1995). Measurement of heart rate variations: influencing factors, normal values and diagnostic impact on diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract, 29*(3), 179-187.
- Braune, S., Reinhardt, M., Schnitzer, R., Riedel, A., & Lucking, C. H. (1999). Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology, 53*(5), 1020-1025.
- Cervantes-Arriaga, A. (2010). Propiedades métricas de instrumentos de disfunción no motora en enfermedad de Parkinson en población mexicana. *Rev Invest Clin, 62*(1), 8-14.
- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. (1996). *Neurology, 46*(5), 1470.
- Damon-Perriere, N., Foubert-Samier, A., De Cock, V. C., Gerdelat-Mas, A., Debs, R., Pavy-Le Traon, A., . . . Meissner, W. G. (2012). Assessment of the Scopa-Aut questionnaire in multiple system atrophy: relation to UMSARS scores and progression over time. *Parkinsonism Relat Disord, 18*(5), 612-615. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.12.009
- de Rijk, M. C., Launer, L. J., Berger, K., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Baldereschi, M., . . . Hofman, A. (2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology, 54*(11 Suppl 5), S21-23.
- de Rijk, M. C., Tzourio, C., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Amaducci, L., Lopez-Pousa, S., . . . Rocca, W. A. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 62*(1), 10-15.
- Efron, B. a. T., R. (1993). *An Introduction to the Bootstrap*. . Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC.
- Elbaz, A., Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Peterson, B. J., Ahlskog, J. E., . . . Rocca, W. A. (2002). Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol, 55*(1), 25-31.

- Forjaz, M. J., & Martinez-Martin, P. (2006). Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: part II, construct and content validity. *Mov Disord*, *21*(11), 1892-1898. doi: 10.1002/mds.21071
- Freed, D. M. (1990). On the involvement of the locus ceruleus in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *2*(1), 114-115.
- Furushima, H., Shimohata, T., Nakayama, H., Ozawa, T., Chinushi, M., Aizawa, Y., & Nishizawa, M. (2012). Significance and usefulness of heart rate variability in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord*, *27*(4), 570-574. doi: 10.1002/mds.24929
- Gai, W. P., Geffen, L. B., Denoroy, L., & Blessing, W. W. (1993). Loss of C1 and C3 epinephrine-synthesizing neurons in the medulla oblongata in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, *33*(4), 357-367. doi: 10.1002/ana.410330405
- Gamelin, F. X., Berthoin, S., & Bosquet, L. (2006). Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc*, *38*(5), 887-893. doi: 10.1249/01.mss.0000218135.79476.9c
- Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. A., Brooks, D. J., Mathias, C. J., Trojanowski, J. Q., . . . Vidailhet, M. (2008). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*, *71*(9), 670-676. doi: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., . . . Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, D. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*, *19*(9), 1020-1028. doi: 10.1002/mds.20213
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . Movement Disorder Society, U. R. T. F. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, *23*(15), 2129-2170. doi: 10.1002/mds.22340
- Goldstein, D. S. (2003). Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *The Lancet Neurology*, *2*(11), 669-676. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00555-6
- Goldstein, D. S. (2007). Cardiac denervation in patients with Parkinson disease. *Cleve Clin J Med*, *74* Suppl 1, S91-94.
- Goldstein, D. S. (2010). Neuroscience and heart-brain medicine: the year in review. *Cleve Clin J Med*, *77* Suppl 3, S34-39. doi: 10.3949/ccjm.77.s3.06
- Goldstein, D. S., Li, S. T., & Kopin, I. J. (2001). Sympathetic neurocirculatory failure in Parkinson disease: Evidence for an etiologic role of alpha-synuclein. *Ann Intern Med*, *135*(11), 1010-1011.
- Goldstein, D. S., Pechnik, S., Holmes, C., Eldadah, B., & Sharabi, Y. (2003). Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension*, *42*(2), 136-142. doi: 10.1161/01.HYP.0000081216.11623.C3
- Haapaniemi, T. H., Pursiainen, V., Korpelainen, J. T., Huikuri, H. V., Sotaniemi, K. A., & Myllyla, V. V. (2001). Ambulatory ECG and analysis of heart rate

- variability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70(3), 305-310.
- Haensch, C. A., Lerch, H., Jorg, J., & Isenmann, S. (2009). Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15(2), 134-137. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.04.031
- Halliday, G. M., Li, Y. W., Blumbergs, P. C., Joh, T. H., Cotton, R. G., Howe, P. R., . . . Geffen, L. B. (1990). Neuropathology of immunohistochemically identified brainstem neurons in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 27(4), 373-385. doi: 10.1002/ana.410270405
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *Eur Heart J*, 17(3), 354-381.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *Circulation*, 93(5), 1043-1065.
- Hillen, M. E., Wagner, M. L., & Sage, J. I. (1996). "Subclinical" orthostatic hypotension is associated with dizziness in elderly patients with Parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 77(7), 710-712.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-442.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(3), 181-184.
- Kallio, M., Haapaniemi, T., Turkka, J., Suominen, K., Tolonen, U., Sotaniemi, K., . . . Myllyla, V. (2000). Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 7(6), 667-672.
- Kempster, P. A., Frankel, J. P., Bovingdon, M., Webster, R., Lees, A. J., & Stern, G. M. (1989). Levodopa peripheral pharmacokinetics and duration of motor response in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52(6), 718-723.
- Kish, S. J., Shannak, K. S., Rajput, A. H., Gilbert, J. J., & Hornykiewicz, O. (1984). Cerebellar norepinephrine in patients with Parkinson's disease and control subjects. *Arch Neurol*, 41(6), 612-614.
- Kitae, S., Murata, Y., Tachiki, N., Okazaki, M., Harada, T., & Nakamura, S. (2001). Assessment of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple system atrophy. *Clin Auton Res*, 11(1), 39-44.
- Kyriakides, Z. S., Koukoulas, A., Paraskevidis, I. A., Chrysos, D., Tsiapras, D., Galiotos, C., & Kremastinos, D. T. (1994). Does passive leg raising increase cardiac performance? A study using Doppler echocardiography. *Int J Cardiol*, 44(3), 288-293.
- Lake, C. R., Ziegler, M. G., & Kopin, I. J. (1976). Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man. *Life Sci*, 18(11), 1315-1325.

- Magalhaes, M., Wenning, G. K., Daniel, S. E., & Quinn, N. P. (1995). Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease--a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand*, *91*(2), 98-102.
- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., & Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, *84*(2), 482-492. doi: 10.1161/01.cir.84.2.482
- Mann, H. B. W., D. R. . (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Annals of Mathematical Statistics*, *18*(1), 58-60.
- Marple, S. L. (1987). *Digital Spectral Analysis*.
- Martinez-Martin, P., & Forjaz, M. J. (2006). Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: Part I, feasibility, scaling assumptions, reliability, and precision. *Mov Disord*, *21*(8), 1182-1188. doi: 10.1002/mds.20916
- Martínez-Martín, P., JL, C. d. I. P., & Ramo, C. (1988). Estudio sobre la fiabilidad interobservador de escalas cualitativas en enfermedad de Parkinson (I). . *Archivos de neurobiología*, *51*(5), 287-291.
- Martínez-Martín, P., Peña, J. C. d. I., & Ramo, C. (1987). Estudio sobre la fiabilidad interobservador de escalas cualitativas en enfermedad de Parkinson *Archivos de neurobiología*, *50*(5), 309-314.
- Mastrocola, C., Vanacore, N., Giovani, A., Locuratolo, N., Vella, C., Alessandri, A., . . . Meco, G. (1999). Twenty-four-hour heart rate variability to assess autonomic function in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, *99*(4), 245-247.
- Matthews, M. (1992). Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the autonomic Nervous System. In M. C. Bannister R, editors (Ed.), *Autonomic ganglia in multiple system atrophy and pure autonomic failure* (pp. 593–621). oxford: Oxford Univ.
- Micieli, G., Martignoni, E., Cavallini, A., Sandrini, G., & Nappi, G. (1987). Postprandial and orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Neurology*, *37*(3), 386-393.
- Miwa, H., Kubo, T., Suzuki, A., & Kondo, T. (2006). Intra-gastric proteasome inhibition induces alpha-synuclein-immunopositive aggregations in neurons in the dorsal motor nucleus of the vagus in rats. *Neurosci Lett*, *401*(1-2), 146-149. doi: 10.1016/j.neulet.2006.03.003
- Moak, J. P., Goldstein, D. S., Eldadah, B. A., Saleem, A., Holmes, C., Pechnik, S., & Sharabi, Y. (2009). Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Cleve Clin J Med*, *76 Suppl 2*, S51-59. doi: 10.3949/ccjm.76.s2.11
- Monnet, X., Rienzo, M., Osman, D., Anguel, N., Richard, C., Pinsky, M. R., & Teboul, J. L. (2006). Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*, *34*(5), 1402-1407. doi: 10.1097/01.CCM.0000215453.11735.06
- Monnet, X., & Teboul, J. L. (2008). Passive leg raising. *Intensive Care Med*, *34*(4), 659-663. doi: 10.1007/s00134-008-0994-y

- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, D. (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*, *18*(7), 738-750. doi: 10.1002/mds.10473
- Niskanen JP, T. M., Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. (2004). Software for advanced HRV Analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *76*.
- Nunan, D., Donovan, G., Jakovljevic, D. G., Hodges, L. D., Sandercock, G. R., & Brodie, D. A. (2009). Validity and reliability of short-term heart-rate variability from the Polar S810. *Med Sci Sports Exerc*, *41*(1), 243-250. doi: 10.1249/MSS.0b013e318184a4b1
- Nunan, D., Sandercock, G. R., & Brodie, D. A. (2010). A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol*, *33*(11), 1407-1417. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x
- Oka, H., Mochio, S., Onouchi, K., Morita, M., Yoshioka, M., & Inoue, K. (2006). Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, *241*(1-2), 59-65. doi: 10.1016/j.jns.2005.10.014
- Okeh, U. M. (2009). Statistical analysis of the application of Wilcoxon and Mann-Whitney U test in medical research studies. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*, *4*, 128-131.
- Oppenheimer, D. R. (1980). Lateral horn cells in progressive autonomic failure. *J Neurol Sci*, *46*(3), 393-404.
- Orimo, S., Uchihara, T., Nakamura, A., Mori, F., Kakita, A., Wakabayashi, K., & Takahashi, H. (2008). Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain*, *131*(Pt 3), 642-650. doi: 10.1093/brain/awm302
- Paelinck, B. P., van Eck, J. W., De Hert, S. G., & Gillebert, T. C. (2003). Effects of postural changes on cardiac function in healthy subjects. *Eur J Echocardiogr*, *4*(3), 196-201.
- Parikh, S. M., Diedrich, A., Biaggioni, I., & Robertson, D. (2002). The nature of the autonomic dysfunction in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*, *200*(1-2), 1-10.
- Pavy-Le Traon, A., Amarenco, G., Duerr, S., Kaufmann, H., Lahrmann, H., Shaftman, S. R., . . . Rascol, O. (2011). The Movement Disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. *Mov Disord*, *26*(11), 1985-1992. doi: 10.1002/mds.23742
- Polinsky, R. (1992). Neuropharmacological investigation of autonomic failure. In M. C. Bannister S, editors. (Ed.), *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the autonomic Nervous System* (pp. 334). Oxford Oxford Univ. Press.
- Polinsky, R. J., Brown, R. T., Curras, M. T., Baser, S. M., Baucom, C. E., Hooper, D. R., & Marini, A. M. (1991). Central and peripheral effects of arecoline in patients with autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *54*(9), 807-812.

- Polinsky, R. J., Taylor, I. L., Chew, P., Weise, V., & Kopin, I. J. (1982). Pancreatic polypeptide responses to hypoglycemia in chronic autonomic failure. *J Clin Endocrinol Metab*, *54*(1), 48-52.
- Post, K. K., Singer, C., & Papapetropoulos, S. (2008). Cardiac denervation and dysautonomia in Parkinson's disease: a review of screening techniques. *Parkinsonism Relat Disord*, *14*(7), 524-531. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.03.008
- Pozzoli, M., Traversi, E., Cioffi, G., Stenner, R., Sanarico, M., & Tavazzi, L. (1997). Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation*, *95*(5), 1222-1230.
- Pradilla, A., B Vesga B, & F León-Sarmiento (2003). Estudio epidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *14*(2), 104-111.
- Pursiainen, V., Haapaniemi, T. H., Korpelainen, J. T., Huikuri, H. V., Sotaniemi, K. A., & Myllylä, V. V. (2002). Circadian heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol*, *249*(11), 1535-1540. doi: 10.1007/s00415-002-0884-0
- Rahman, F., Pechnik, S., Gross, D., Sewell, L., & Goldstein, D. S. (2011). Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clin Auton Res*, *21*(3), 133-141. doi: 10.1007/s10286-010-0098-y
- Reese, R., Pinsker, M. O., Herzog, J., Wodarg, F., Steigerwald, F., Potter-Nerger, M., . . . Volkmann, J. (2012). The atypical subthalamic nucleus--an anatomical variant relevant for stereotactic targeting. *Mov Disord*, *27*(4), 544-548. doi: 10.1002/mds.24902
- Robertson, D. (2008). The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*, *18 Suppl 1*, 2-7. doi: 10.1007/s10286-007-1004-0
- Rodriguez-Blazquez, C., Forjaz, M. J., Frades-Payo, B., de Pedro-Cuesta, J., Martinez-Martin, P., & Longitudinal Parkinson's Disease Patient Study, E. L. d. P. c. E. d. P. G. (2010). Independent validation of the scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic (SCOPA-AUT). *Eur J Neurol*, *17*(2), 194-201. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02788.x
- Senard, J. M., Rai, S., Lapeyre-Mestre, M., Brefel, C., Rascol, O., Rascol, A., & Montastruc, J. L. (1997). Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *63*(5), 584-589.
- Sriranjini, S. J., Ganesan, M., Datta, K., Pal, P. K., & Sathyaprabha, T. N. (2011). Effect of a single dose of standard levodopa on cardiac autonomic function in Parkinson's disease. *Neurol India*, *59*(5), 659-663. doi: 10.4103/0028-3886.86536
- Stefanova, N., Bucke, P., Duerr, S., & Wenning, G. K. (2009). Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol*, *8*(12), 1172-1178. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70288-1
- Takagi, S., Yokota, M., Iwase, M., Yoshida, J., Hayashi, H., Sotobata, I., . . . Saito, H. (1989). The important role of left ventricular relaxation and left atrial

- pressure in the left ventricular filling velocity profile. *Am Heart J*, 118(5 Pt 1), 954-962.
- Takatsu, H., Nishida, H., Matsuo, H., Watanabe, S., Nagashima, K., Wada, H., . . . Fujiwara, H. (2000). Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med*, 41(1), 71-77.
- Tarvainen Mika P. Niskanen, J.-P. (2008). Kubios HRV version 2.0 . Users Guide.
- Team, R. D. C. (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from <http://www.R-project.org/>.
- Tulppo, M. P., Makikallio, T. H., Takala, T. E., Seppanen, T., & Huikuri, H. V. (1996). Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol*, 271(1 Pt 2), H244-252.
- van Dijk, J. G., Haan, J., Zwinderman, K., Kremer, B., van Hilten, B. J., & Roos, R. A. (1993). Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease: relationships with age, medication, duration, and severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56(10), 1090-1095.
- Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & Van Hilten, J. J. (2004). Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*, 19(11), 1306-1312. doi: 10.1002/mds.20153
- Walter, B. L. (2008). Cardiovascular autonomic dysfunction in patients with movement disorders. *Cleve Clin J Med*, 75 Suppl 2, S54-58.
- Wallis, K. (1952). Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American Statistical Association*, 47(260), 583-621.
- Ward, D. G., & Gunn, C. G. (1976). Locus coeruleus complex: differential modulation of depressor mechanisms. *Brain Res*, 107(2), 407-411.
- Webster, D. D. (1968). Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Mod Treat*, 5(2), 257-282.
- Wenning, G. K., Granata, R., Krismer, F., Durr, S., Seppi, K., Poewe, W., . . . Mathias, C. J. (2012). Orthostatic hypotension is differentially associated with the cerebellar versus the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a comparative study. *Cerebellum*, 11(1), 223-226. doi: 10.1007/s12311-011-0299-5
- Wenning, G. K., Tison, F., Seppi, K., Sampaio, C., Diem, A., Yekhlef, F., . . . Multiple System Atrophy Study, G. (2004). Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord*, 19(12), 1391-1402. doi: 10.1002/mds.20255
- Wieling, W., & Schatz, I. J. (2009). The consensus statement on the definition of orthostatic hypotension: a revisit after 13 years. *J Hypertens*, 27(5), 935-938. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832b1145
- Wilcoxon, F. (1945). Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bulletin*, 1(6), 80-83. doi: 10.2307/3001968. JSTOR 3001968.
- Zhang, R., Iwasaki, K., Zuckerman, J. H., Behbehani, K., Crandall, C. G., & Levine, B. D. (2002). Mechanism of blood pressure and R-R variability:

insights from ganglion blockade in humans. *The Journal of Physiology*, 543(1), 337-348. doi: 10.1113/jphysiol.2001.013398

Ziemssen, T., & Reichmann, H. (2010). Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 289(1-2), 74-80. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.031

Anexos

Anexo A Cr terios diagnósticos Enfermedad de Parkinson

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria

Step 1 Diagnosis of Parkinsonian syndrome

- Bradykinesia (slowness of initiation of voluntary movement with progressive reduction in speed and amplitude of repetitive actions)
- And at least one of the following:
 - muscular rigidity
 - 4-6 Hz rest tremor
 - postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction.

Step 2 Exclusion criteria for Parkinson's disease

- History of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- History of repeated head injury
- History of definite encephalitis
- Oculogyric crises
- Neuroleptic treatment at onset of symptoms
- More than one affected relative
- Sustained remission
- Strictly unilateral features after 3 years
- Supranuclear gaze palsy
- Cerebellar signs
- Early severe autonomic involvement
- Early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- Presence of cerebral tumour or communicating hydrocephalus on CT scan
- Negative response to large doses of levodopa (if malabsorption excluded)
- MPTP exposure

Step 3 Supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

(Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease)

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting side of onset most
- Excellent response (70-100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of 10 years or more

Anexo Critérios diagnósticos Atrofia multisistêmica

Panel 2: Diagnostic criteria for MSA

Probable MSA

A sporadic, progressive, adult-onset (>30 years) disease characterised by:

- Autonomic failure involving urinary incontinence (with erectile dysfunction in males) or
- Orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic and either
 - Poorly levodopa-responsive parkinsonism (bradykinesia with rigidity, tremor, or postural instability) or
 - A cerebellar syndrome (gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction)

Possible MSA

A sporadic, progressive, adult-onset (>30 years) disease characterised by:

- Parkinsonism (bradykinesia with rigidity, tremor, or postural instability) or
- A cerebellar syndrome (gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction) and
- At least one feature suggesting autonomic dysfunction (otherwise unexplained urinary urgency, frequency or incomplete bladder emptying, erectile dysfunction in males, or significant orthostatic blood pressure decline that does not meet the level required in probable MSA) and
- At least one of the additional features:
 - Possible MSA-P or MSA-C
 - Babinski sign with hyper-reflexia
 - Stridor
 - Possible MSA-P
 - Rapidly progressive parkinsonism
 - Poor response to levodopa
 - Postural instability within 3 years of motor onset
 - Gait ataxia, cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction
 - Dysphagia within 5 years of motor onset
 - Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, pons, or cerebellum
 - Hypometabolism on FDG-PET in putamen, brainstem, or cerebellum
 - Possible MSA-C
 - Parkinsonism (bradykinesia and rigidity)
 - Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, or pons
 - Hypometabolism on FDG-PET in putamen
 - Presynaptic nigrostriatal dopaminergic denervation on SPECT or PET

Reproduced from Gilman and colleagues,⁸ with permission of Lippincott Williams & Wilkins Publishers. FDG=18F-2-fluoro-deoxy-D-glucose. MSA= multiple system atrophy. SPECT=single photon emission computed tomography.

Anexo C. Protocolo de estudio.

Evaluación de la prueba de elevación pasiva de miembros inferiores en el diagnóstico de disfunción autonómica cardiovascular, mediante la variabilidad de frecuencia cardiaca, en pacientes con enfermedad de Parkinson y Atrofia multisistémica en estadios tempranos

Fecha y hora

Nombre

CC

Edad

Género

Fecha nacimiento

Lugar nacimiento

Dirección

Teléfono

Acompañante

Teléfono

DIAGNOSTICO

Tiempo de enfermedad

TRATAMIENTO

Levodopa carbidopa : tiempo de uso

Dosis

Otros medicamentos:

Dosis

tiempo uso

ULTIMA DOSIS

LEVODOPA HACE

COMORBILIDADES

TRATAMIENTO

ABC		Temblor		Postura	
Facies		Rigidez		Equilibrio	
Habla		Bradiquinesia		Marcha	
Seborrea		Incorporación		Braceo	

WEBSTER /36

HOEHN AND YAHR

MINIMENTAL

EXAMEN CARDIOVASCULAR

NORMAL ANORMAL

		TA Y FC bipedestación INMEDIATA	
supino		1 minuto	
TA Y FC		3 minutos	
		5 minutos	

UPDRS III

1.trastornos intelectuales		23. rigidez axial	cuello	
2. desordenes del pensamiento		24 MMSS	derecho	
3. depresión			izquierdo	
4. motivación /iniciativa		25 rigidez mmii	derecho	
subtotal: (Max 16)			izquierdo	
5.lenguaje		26.golpeteo dedos	derecho	
6. salivación			izquierdo	
7.tragar		27.movimientoS alternantes en manos	derecho	
8. escribir			izquierdo	
9.uso de cubiertos		28.alternancia MMSS	derecho	
10.vestido			izquierdo	
11.higiene		29.agilidad de piernas	derecho	
12.moviemintos en la cama			izquierdo	
13. caídas		30 levantarse de una silla		
14. congelamientos		31.postura		
15.caminar		32. estabilidad postural		
16. temblor		33. marcha		
17.sintomas sensitivos		34bradiquinesia		
18.lenguaje		subtotal (Max. 108)		
19.expresion facial		total (Max 176)		
20. temblor en reposo: cara		35.disquinesia (duracion)		
manos	derecha	36. disquinesia (incapacidad)		
	izquierda	37.disquinesia (dolor)		
21. temblor reposo en mmii	derecha	38. distonía de la mañana		
	izquierda	39.Offs predecibles		
22 temblor en acción o postural manos	derecha	40 Off impredecibles		
	izquierda	41. Off súbitos		
		42 Off duracion		
		43 anorexia , nauseas , vomito		
		44. alteraciones del sueño		
		45. ortostatismo		

Resultados

Webster

Hoehn and Yahr

Minimental

Hipotensión Ortostática

si

no

UPDRS I

UPDRS II

UPDRS III

UPDRS IV

SCOPA AUT

	reposo	Elevación mmii
Lf		
Hf		
Lf/hf		

CONTROLES

FECHA Y HORA

NOMBRE

EDAD

FECHA NACIMIENTO

DIRECCION

ACOMPAÑANTE

CC

GENERO

LUGAR NACIMIENTO

TELEFONO

TELEFONO

Antecedentes patológicos

Medicamentos

Antecedentes familiares

Examen físico : TA DECUBITO bipedestación 5 minutos FC FR

Examen cardiovascular Normal Anormal hallazgos

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años sin diagnóstico de enfermedad de Parkinson y Atrofia multisistémica de acuerdo a criterios internacionales.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Limitación física que imposibilite la elevación de los miembros inferiores.
2. Pacientes con marcapasos o trasplante cardíaco.
3. Ingesta de cafeína o nicotina en las 12 horas previas a la realización de la prueba.
4. Falla cardíaca aguda y enfermedad coronaria aguda.
5. Trastorno cognoscitivo o psiquiátrico que altere el seguimiento de órdenes de las pruebas a realizar.
6. Diabetes mellitus.
7. Arritmias cardíacas conocidas
8. Uso de medicamentos que afecten la variabilidad cardíaca

Resultados

	Reposo	Elevación mmii
Lf		
Hf		
Lf/hf		

Anexo D. Clasificación por estadios Hoehn and Yahr

Clasificación por Estadios de Hoehn y Yahr (Hoehn MM, Yahr MD. Neurology;17:427-442.1967)

- 0 - No hay signos de enfermedad.
- 1.0 - Enfermedad exclusivamente unilateral.
- 1.5 - Afectación unilateral y axial.
- 2.0 - Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
- 2.5 - Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión. (Test del empujón)
- 3.0 - Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.
- 4.0 - Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
- 5.0 - Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

Anexo E. Escala SCOPA-AUT



Escala de evaluación autonómica

A través de este cuestionario nos gustaría saber hasta qué punto ha tenido problemas funcionales en diferentes partes de su cuerpo durante el mes pasado, por ejemplo al orinar, o por excesiva sudoración. Para contestar debe poner una cruz en el recuadro que mejor refleje su situación. Si usted quiere cambiar una respuesta, debe tachar la casilla equivocada y poner una cruz en el recuadro correcto. Si usted ha recibido durante el mes pasado medicación para alguno/s de los problemas que más adelante se mencionan, entonces la pregunta se refiere a cómo estaba usted mientras estaba tomando la medicación. Usted puede poner la medicación que usa en la última página.

1. Durante el mes pasado, ¿ha presentado usted dificultades para tragar o se ha atragantado?

Nunca
 Rara vez
 Ocasionalmente
 Frecuentemente

2. Durante el mes pasado, ¿ha presentado babeo?

Nunca
 Rara vez
 Ocasionalmente
 Frecuentemente

3. Durante el mes pasado, ¿se le ha quedado la comida “atravesada” en la garganta?

Nunca
 Rara vez
 Ocasionalmente
 Frecuentemente

4. Durante el mes pasado, ¿alguna vez ha tenido mientras comía la sensación de que se “llenaba” rápidamente?

Nunca
 Rara vez
 Ocasionalmente
 Frecuentemente

5. *El estreñimiento es un trastorno intestinal que significa defecar (hacer de vientre) dos veces por semana o incluso menos.*

Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted problemas de estreñimiento?

Nunca
 Rara vez
 Ocasionalmente
 Frecuentemente

6. Durante el mes pasado, ¿tuvo usted que hacer fuerza para defecar (hacer de vientre)?

Nunca
 Rara vez
 Ocasionalmente
 Frecuentemente

7. Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted incontinencia fecal (se le han escapado las heces involuntariamente)?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

Las preguntas del 8 al 13 se refieren a problemas al orinar. Si usted usa sonda puede indicarlo poniendo una cruz en el recuadro "uso sonda"

8. Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted dificultad para retener la orina?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *Uso sonda*

9. Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted pérdidas involuntarias de orina?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *Uso sonda*

10. Durante el mes pasado, ¿hasta tenido usted la sensación de que, tras orinar, la vejiga no se vaciaba completamente?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *Uso sonda*

11. Durante el mes pasado, ¿era débil el chorro de la orina?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *Uso sonda*

12. Durante el mes pasado, ¿ha tenido que orinar de nuevo habiendo pasado menos de 2 horas de la vez anterior?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *Uso sonda*

13. Durante el mes pasado, ¿ha tenido que orinar durante la noche?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *Uso sonda*

14. Durante el mes pasado, al ponerse en pie ¿ha tenido sensación de mareo, alteración de la visión o dificultad para pensar con claridad?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

15. Durante el mes pasado, ¿se sintió mareado tras permanecer de pie durante algún tiempo?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

16. ¿Se ha desmayado en los últimos 6 meses?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

17. Durante el mes pasado, ¿ha sudado excesivamente durante el día?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

18. Durante el mes pasado, ¿ha sudado usted alguna vez excesivamente durante la noche?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

19. Durante el mes pasado, ¿notó sus ojos muy sensibles a la luz brillante?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

20. Durante el mes pasado, ¿ha tenido problemas para tolerar el frío?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

21. Durante el mes pasado, ¿ha tenido problemas para tolerar el calor?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

Las siguientes preguntas son acerca del sexo. Aunque nos damos cuenta de que la sexualidad es un tema muy íntimo, nos gustaría que respondiese a estas preguntas. Con respecto a las preguntas sobre actividad sexual, considere contacto sexual a las relaciones sexuales con una pareja o a la masturbación. Una opción extra se añade a estas preguntas, donde puede indicar usted que la situación descrita no ha tenido lugar durante el mes pasado, por ejemplo, porque usted no haya tenido relaciones sexuales. Las preguntas 22 y 23 son específicas para los hombres, y las preguntas 24 y 25 para mujeres.

Las siguientes 3 preguntas son **SOLO PARA HOMBRES**

22. Durante el mes pasado, ¿ha presentado usted impotencia (incapaz de tener o mantener una erección)?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *No ha lugar*
No aplicable

23. Durante el mes pasado, ¿con qué frecuencia ha sido incapaz de eyacular?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *No ha lugar*
No aplicable

23a. Durante el mes pasado, ¿ha tenido que tomar alguna medicación para trastornos de la erección?

(Si es el caso, ¿qué medicación?)

No Sí _____

Siga con la pregunta 26

Las siguientes 2 preguntas son **SOLO PARA MUJERES**

24. Durante el mes pasado, ¿ha presentado sequedad vaginal durante la relación sexual?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *No ha lugar*
No aplicable

25. Durante el mes pasado, ¿ha tenido dificultad para alcanzar el orgasmo?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente *No ha lugar*
No aplicable

Las siguientes preguntas son para TODOS

Las preguntas que figuran a continuación se refieren al uso de medicación, hayan sido o no prescritas por un médico. Si usted utiliza medicación, por favor escriba el nombre del medicamento.

26. Durante el mes pasado ¿ha tomado usted medicación para?.

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| a. Estreñimiento | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | No | Sí _____ |
| b. Problemas urinarios | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | No | Sí _____ |
| c. Tensión arterial | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | No | Sí _____ |
| d. Otros síntomas* | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <i>* (No relacionados con la enfermedad de Parkinson)</i> | No | Sí _____ |

Anexo F Prueba de elevación pasiva de miembros inferiores



Anexo G. Ejemplo de análisis VFC en un paciente control.

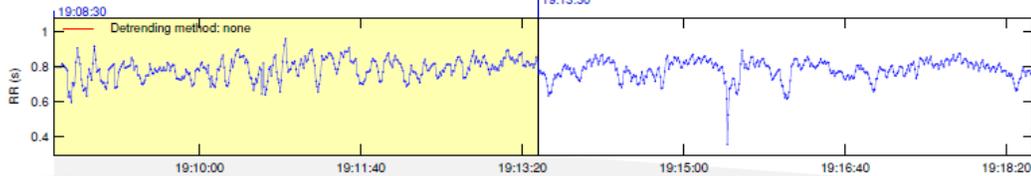
HRV Analysis Results

13091001.hrm - 20130910 - 19:08:30.0

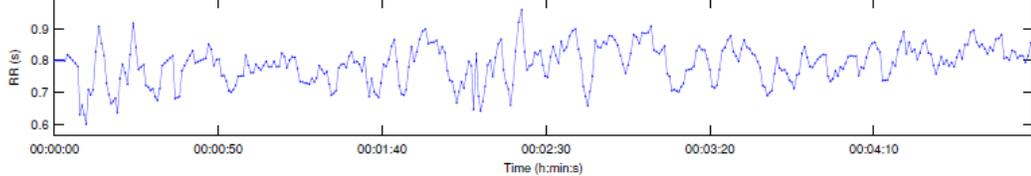
Page 1/2

RR Interval Time Series

Results for single samples: sample 1/2



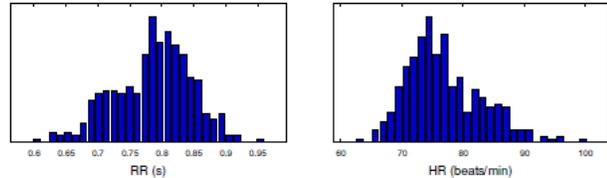
Selected RR Series



Time-Domain Results

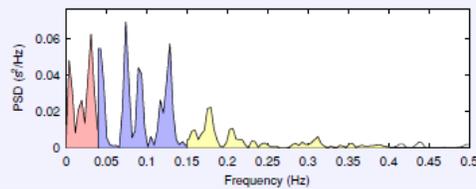
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	786.2
STD RR (SDNN)	(ms)	59.6
Mean HR*	(1/min)	76.77
STD HR	(1/min)	6.05
RMSSD	(ms)	39.7
NN50	(count)	61
pNN50	(%)	16.1
RR triangular index		13.607
TINN	(ms)	290.0

Distributions*



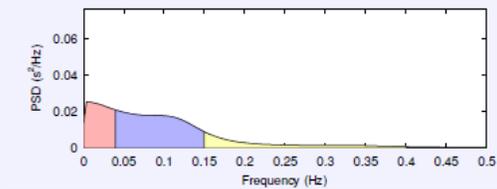
Frequency-Domain Results

FFT spectrum (Welch's periodogram: 256 s window with 50% overlap)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0313	1122	28.2	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0742	2045	51.3	71.5
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1797	816	20.5	28.5
Total		3983		
LF/HF		2.508		

AR Spectrum (AR model order = 16, not factorized)

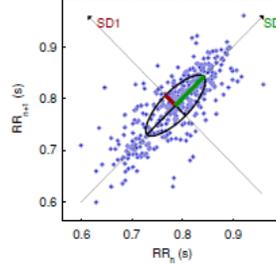


Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	916	28.0	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0430	1816	55.5	77.1
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1523	539	16.5	22.9
Total		3271		
LF/HF		3.368		

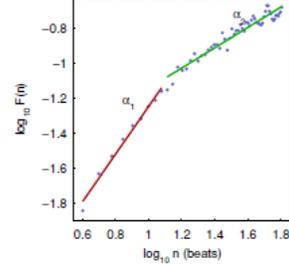
Nonlinear Results*

Variable	Units	Value
Poincare plot		
SD1	(ms)	28.1
SD2	(ms)	79.5
Recurrence plot		
Mean line length (Lmean)	(beats)	9.27
Max line length (Lmax)	(beats)	187
Recurrence rate (REC)	(%)	26.69
Determinism (DET)	(%)	97.68
Shannon Entropy (ShanEn)		2.974
Other		
Approximate entropy (ApEn)		1.136
Sample entropy (SampEn)		1.471
Detrended fluctuations (DFA): α_1		1.358
Detrended fluctuations (DFA): α_2		0.579
Correlation dimension (D2)		3.464

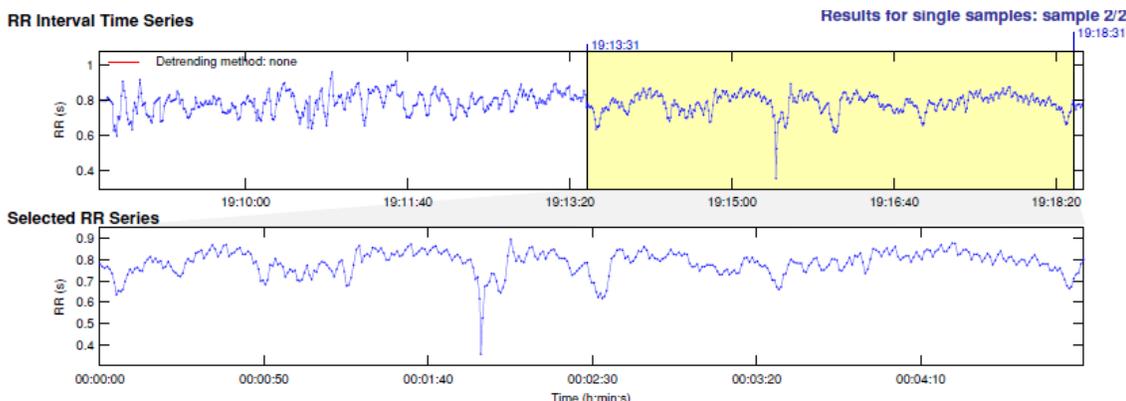
Poincare Plot



Detrended fluctuations (DFA)



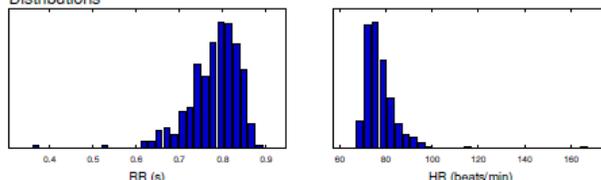
*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.



Time-Domain Results

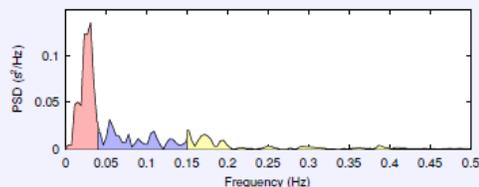
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	780.1
STD RR (SDNN)	(ms)	58.8
Mean HR*	(1/min)	77.45
STD HR	(1/min)	7.48
RMSSD	(ms)	31.5
NN50	(count)	24
pNN50	(%)	6.3
RR triangular index		13.750
TINN	(ms)	405.0

Distributions*



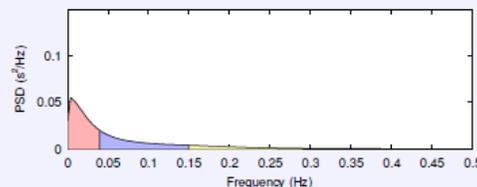
Frequency-Domain Results

FFT spectrum (Welch's periodogram: 256 s window with 50% overlap)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0313	2441	55.9	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0547	1176	26.9	61.0
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1523	752	17.2	39.0
Total		4368		
LF/HF		1.563		

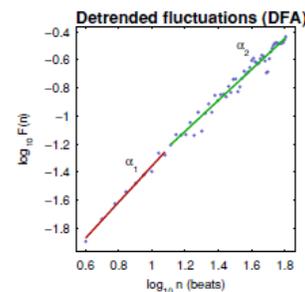
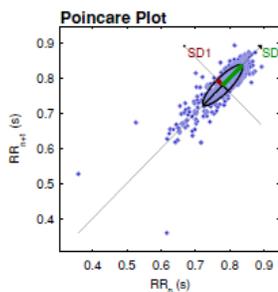
AR Spectrum (AR model order = 16, not factorized)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	1482	53.0	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0430	918	32.9	70.0
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1523	394	14.1	30.0
Total		2794		
LF/HF		2.328		

Nonlinear Results*

Variable	Units	Value
Poincare plot		
SD1	(ms)	22.3
SD2	(ms)	80.3
Recurrence plot		
Mean line length (Lmean)	(beats)	15.64
Max line length (Lmax)	(beats)	225
Recurrence rate (REC)	(%)	44.80
Determinism (DET)	(%)	99.52
Shannon Entropy (ShanEn)		3.584
Other		
Approximate entropy (ApEn)		1.100
Sample entropy (SampEn)		1.295
Detrended fluctuations (DFA): α_1		1.283
Detrended fluctuations (DFA): α_2		1.098
Correlation dimension (D2)		1.988



*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

Anexo H. Ejemplo de análisis VFC en un paciente con enfermedad de Parkinson

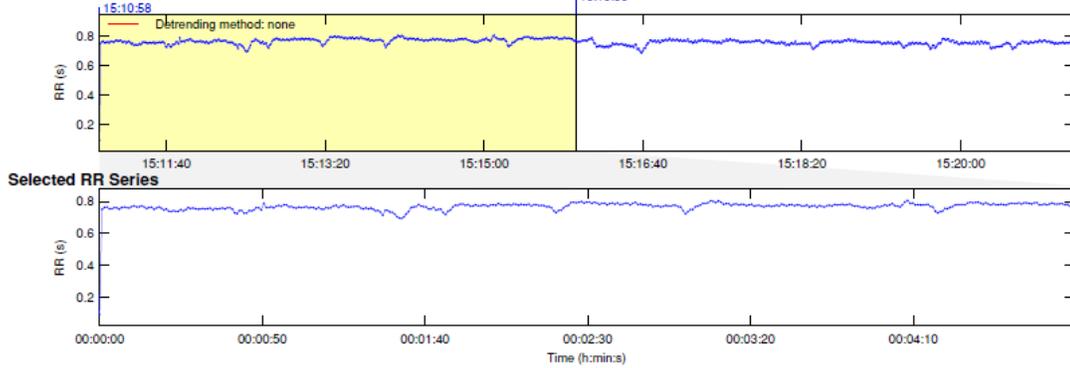
HRV Analysis Results

12111401.hrm - 20121114 - 15:10:58.0

Page 1/2

RR Interval Time Series

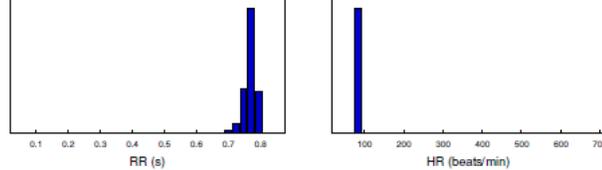
Results for single samples: sample 1/2



Time-Domain Results

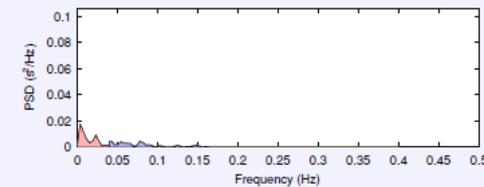
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	766.7
STD RR (SDNN)	(ms)	38.8
Mean HR*	(1/min)	79.61
STD HR	(1/min)	29.45
RMSSTD	(ms)	34.4
NN50	(count)	1
pNN50	(%)	0.3
RR triangular index		4.888
TINN	(ms)	490.0

Distributions*



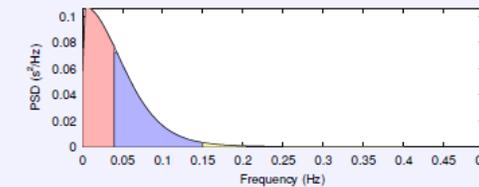
Frequency-Domain Results

FFT spectrum (Welch's periodogram: 256 s window with 50% overlap)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	231	58.0	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0430	151	38.0	90.6
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1523	16	4.0	9.4
Total		397		
LF/HF		9.603		

AR Spectrum (AR model order - 16, not factorized)

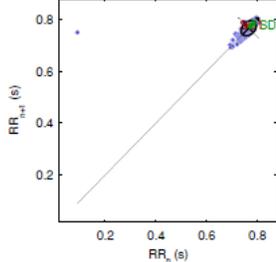


Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	3760	55.4	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0430	2899	42.7	95.7
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1523	129	1.9	4.3
Total		6789		
LF/HF		22.408		

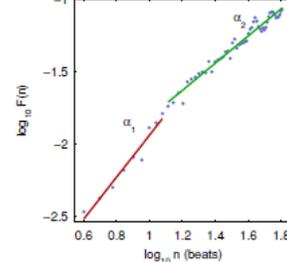
Nonlinear Results*

Variable	Units	Value
Poincare plot		
SD1	(ms)	24.4
SD2	(ms)	35.3
Recurrence plot		
Mean line length (Lmean)	(beats)	55.41
Max line length (Lmax)	(beats)	380
Recurrence rate (REC)	(%)	88.58
Determinism (DET)	(%)	99.97
Shannon Entropy (ShanEn)		4.687
Other		
Approximate entropy (ApEn)		0.711
Sample entropy (SampEn)		0.632
Detrended fluctuations (DFA): α_1		1.453
Detrended fluctuations (DFA): α_2		0.940
Correlation dimension (D2)		0.146

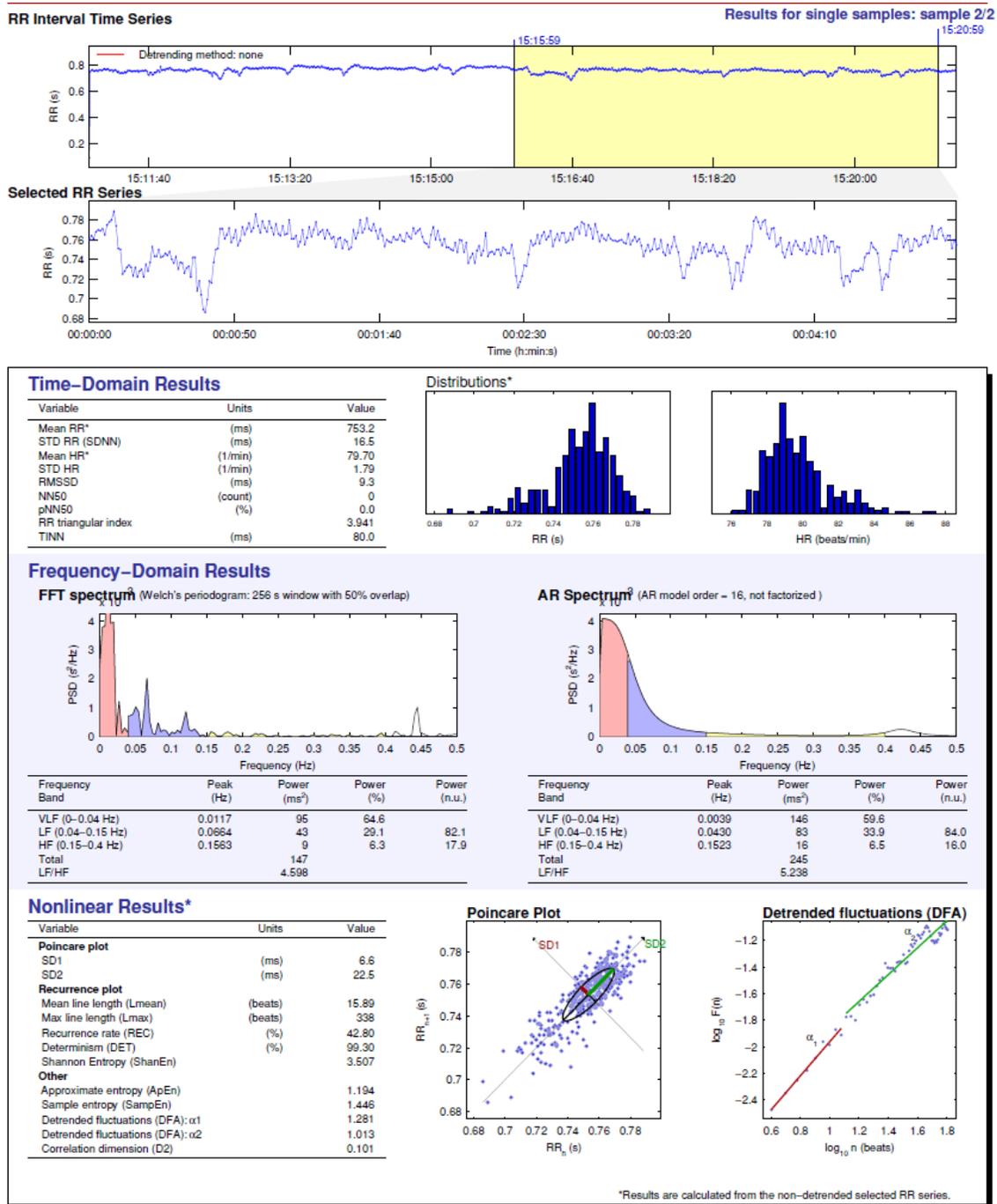
Poincare Plot



Detrended fluctuations (DFA)



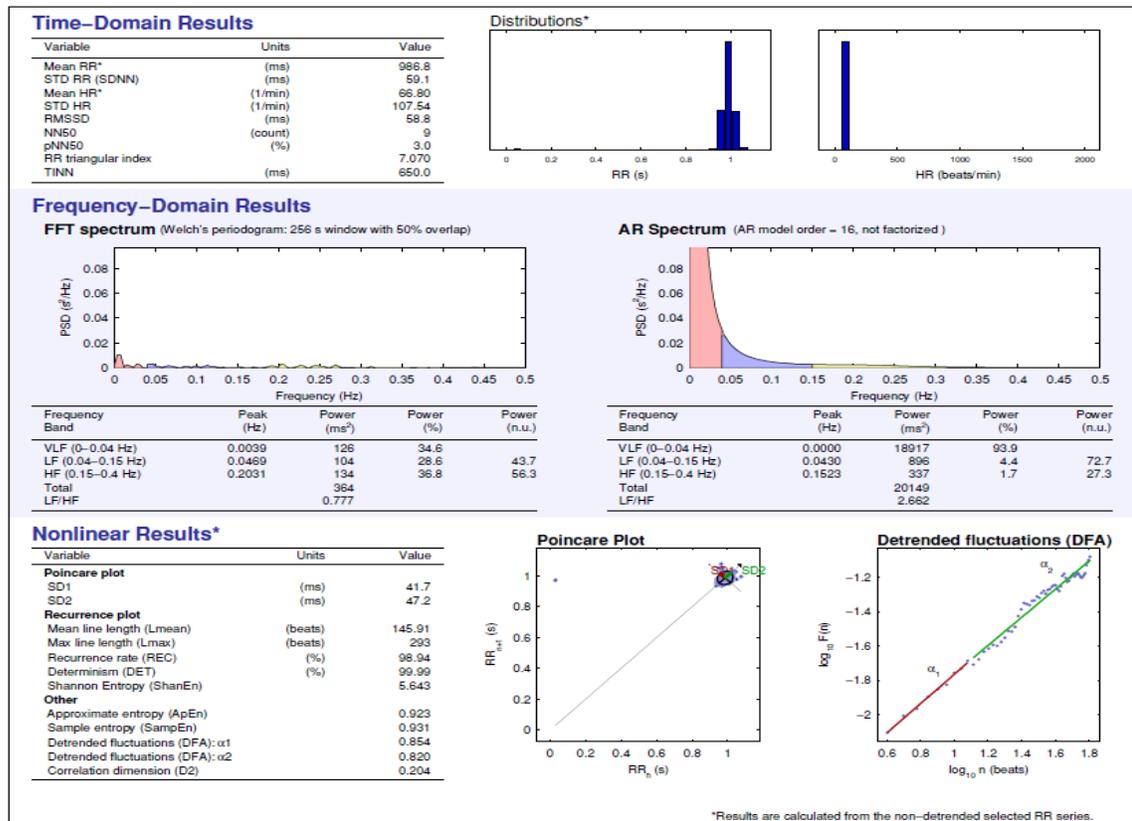
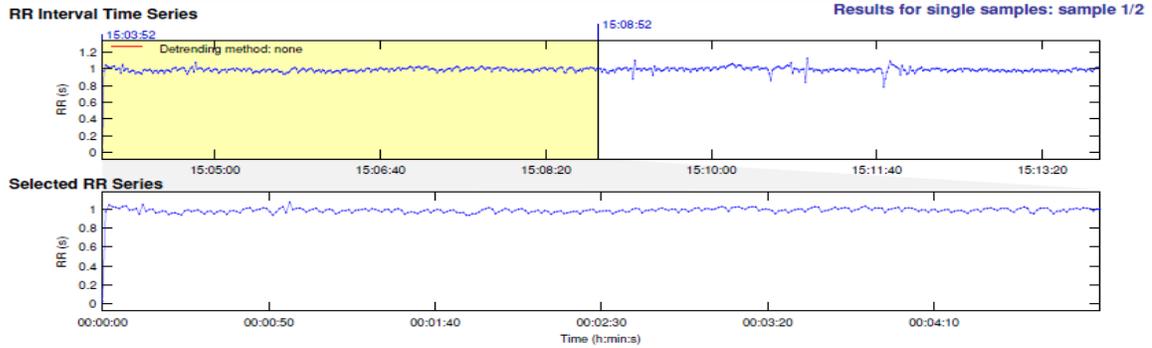
*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.



Anexo I. Ejemplo de análisis VFC en un paciente con Atrofia multisistémica

HRV Analysis Results

13052003.hrm - 20130520 - 15:03:52.0
Page 1/2



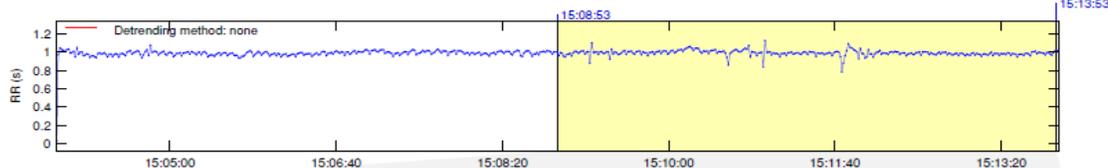
HRV Analysis Results

13052003.hrm - 20130520 - 15:03:52.0

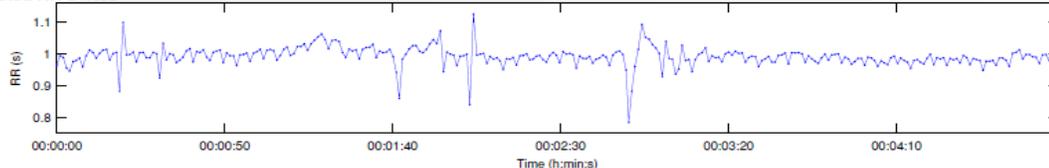
Page 2/2

RR Interval Time Series

Results for single samples: sample 2/2



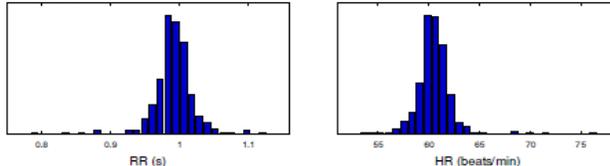
Selected RR Series



Time-Domain Results

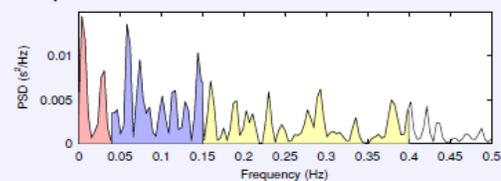
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	991.6
STD RR (SDNN)	(ms)	31.0
Mean HR*	(1/min)	60.57
STD HR	(1/min)	2.01
RMSSD	(ms)	38.3
NN50	(count)	22
pNN50	(%)	7.3
RR triangular index		5.808
TINN	(ms)	150.0

Distributions*



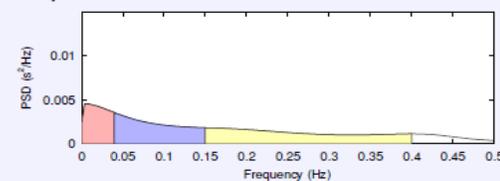
Frequency-Domain Results

FFT spectrum (Welch's periodogram: 256 s window with 50% overlap)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	208	17.8	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0586	474	40.5	49.3
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1602	488	41.7	50.7
Total		1169		
LF/HF		0.971		

AR Spectrum (AR model order = 16, not factorized)

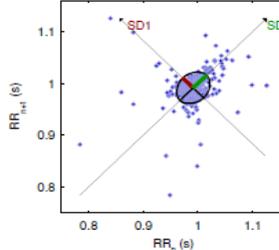


Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	162	22.1	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0430	257	35.0	44.9
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1523	315	42.9	55.1
Total		734		
LF/HF		0.816		

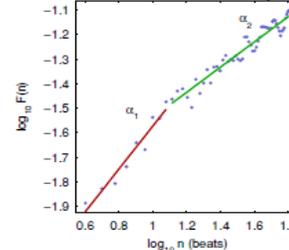
Nonlinear Results*

Variable	Units	Value
Poincare plot		
SD1	(ms)	27.1
SD2	(ms)	34.6
Recurrence plot		
Mean line length (Lmean)	(beats)	17.22
Max line length (Lmax)	(beats)	109
Recurrence rate (REC)	(%)	47.17
Determinism (DET)	(%)	98.75
Shannon Entropy (ShanEn)		3.376
Other		
Approximate entropy (ApEn)		1.035
Sample entropy (SampEn)		1.400
Detrended fluctuations (DFA): α_1		0.873
Detrended fluctuations (DFA): α_2		0.513
Correlation dimension (D2)		0.699

Poincare Plot



Detrended fluctuations (DFA)



*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

Anexo J Consentimiento informado

Evaluación de la prueba de elevación pasiva de miembros inferiores en el diagnóstico de disfunción autonómica cardiovascular, mediante la variabilidad de frecuencia cardiaca, en pacientes con enfermedad de Parkinson y Atrofia multisistémica en estadios tempranos

UNIDAD DE NEUROLOGÍA – UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
INVESTIGADORES: VIVIANA MARTINEZ,

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Propósito del estudio

El síndrome clínico de Parkinsonismo, que consiste en lentitud de movimiento y sensación de rigidez muscular, hace parte de varias enfermedades como la enfermedad de Parkinson y Atrofia multisistémica variedad parkinsoniana y mixta. En estadios tempranos de la enfermedad las manifestaciones clínicas pueden ser iguales, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial entre estas entidades. Una de las pruebas que ayuda a diferenciar entre estas enfermedades son las pruebas de alteraciones del sistema nervioso autonómico (sistema que regula las funciones vitales ej.: respirar, pulso, tensión arterial) que se alteran de forma más temprana en atrofia multisistémica. Nuestro propósito es evaluar la disfunción del sistema autonómico en la función cardiaca, mediante la elevación pasiva de los miembros inferiores, en pacientes con enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica para tratar de establecer si la prueba permite hacer un diagnóstico diferencial entre las dos enfermedades.

Importancia del consentimiento informado

Toda la información que se recogerá en este estudio es muy importante para los Investigadores de este trabajo. Les permitirá establecer si la prueba de elevación pasiva de los miembros inferiores, y los datos obtenidos sobre variabilidad de la frecuencia cardiaca podrían servir como diagnóstico diferencial en estadios tempranos. Si usted desea hacer parte del estudio hay unas algunas cosas que debe conocer. Mediante este consentimiento, usted decide participar en el estudio, dando autorización al investigador de realizar esta prueba, realizar una evaluación clínica y la monitorización de los signos vitales, y realización de la prueba de variabilidad de frecuencia cardiaca con elevación pasiva de miembros inferiores.

Beneficios

Recibirá el beneficio de una evaluación neurológica del estado motor, no motor, de las actividades de la vida diaria y de la severidad de su enfermedad mediante la aplicación de varias escalas e índices, en la Unidad especializada de Movimientos Anormales de la Universidad Nacional de Colombia, y en los casos que se requiera se entregara sugerencias de pruebas diagnósticas o cambios de tratamientos.

Confidencialidad

En relación con los resultados del estudio se le asegura que serán realizados en forma confidencial y se le comunicarán a usted personalmente en caso de que usted lo solicite. No se le

entregará ningún informe escrito. Asimismo se le indica que estos resultados no serán comunicados a otros miembros de su familia o a terceras partes sin su consentimiento expreso por escrito con su firma en señal de conformidad... Si la Información de este estudio es publicada los reportes serán escritos de tal manera que no puedan ser identificados sus datos personales.

Pagos y Costos para los Pacientes

Usted no tendrá que pagar por su participación en este estudio, ni recibirá compensación económica.

Realización de la prueba

Si usted es escogido para participar en este estudio y está de acuerdo en tomar parte de él se procederá a realizar una evaluación clínica completa, se evaluará los aspectos motores y no motores de la enfermedad, el efecto de los medicamentos, se realizarán escalas sobre sus síntomas motores y de función autonómica, y se evaluará la tensión arterial acostado, y posteriormente en bipedestación.

Posteriormente se realizará la prueba de elevación pasiva de los miembros inferiores la cual consiste en colocar una banda de transferencia del ritmo cardíaco en el tórax, en posición acostado, y se iniciará el registro durante 5 minutos en reposo, posteriormente se realizará elevación de los miembros inferiores a 45 grados por 5 minutos. Mediante una mesa diseñada para tal fin. El procedimiento no genera dolor y tampoco se ha asociado con efectos secundarios.

Usted se puede retirar del estudio en cualquier momento

Tomar parte de este estudio es enteramente voluntario, usted no será penalizado si no decide hacer parte de este estudio. Usted se puede retirar en cualquier momento y ninguno de sus datos personales serán publicados después que el consentimiento es retirado. Sus reportes médicos serán mantenidos confidencialmente.

Firmando el formato de consentimiento

Al firmar este consentimiento usted está permitiendo a los investigadores del Estudio evaluación de la prueba de elevación pasiva de los miembros inferiores en el diagnóstico de disfunción autonómica cardiovascular en variabilidad r-r en pacientes con enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica, para que recolecten la información en el momento en que usted ingrese al estudio, realicen la prueba de elevación de los miembros inferiores. Este estudio no limitará ninguna acción de tipo médico ni modificará la actuación de su médico tratante.

Si usted tiene cualquier duda acerca del estudio por favor contacte a cualquiera de los investigadores. Usted encontrará el número telefónico del investigador al terminar este formulario. Usted tendrá copia de este consentimiento informado.

Declaro que Yo he leído toda la información anteriormente escrita y voluntariamente acepto participar en el estudio evaluación de la prueba de elevación pasiva de los miembros inferiores en el diagnóstico de disfunción autonómica cardiovascular en variabilidad R-R en pacientes con enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica, y permito a los investigadores usar la información acerca de mí. El consentimiento es efectivo desde la fecha que es firmado y es válido hasta diciembre de 2013 a menos que decida retirarse.

