



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

TESIS TITULADA:

Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes
con síndrome de Guillain Barré: un estudio comparativo

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DRA. JARUMI CRYSTAL DIESTEL BAUTISTA

TUTOR DE TESIS:

DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL

COTUTORES DE TESIS

DRA. LAURA MENDOZA OLIVAS

DR. JOSÉ DE JESÚS ACEVES BUENDÍA

CIUDAD DE MÉXICO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Secretaría de Salud. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán**

1. TÍTULO

Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con síndrome de Guillain Barré: un estudio comparativo

2. INVESTIGADORES

2.1. Investigador principal: Dr. Bruno Estañol Vidal.

Jefe del Departamento de Neurofisiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Profesor del posgrado de Neurofisiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

2.2 Investigador asociado principal: Dra. Jarumi Crystal Diestel Bautista

Residente de segundo año de la especialidad de Neurofisiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

2.3 Investigadores asociados:

Dra. Laura Mendoza Olivas.

Profesora del posgrado de Neurofisiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dr. José de Jesús Aceves Buendía

PhD Investigador del departamento de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

3. SEDE

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

TESIS TITULADA:

Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con síndrome de Guillain Barré: un estudio comparativo

AUTORIZACIONES



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DEL SALVADOR ZUBIRÁN
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. José Alberto Ávila Funes
Jefe de enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Bruno Estañol Vidal
Profesor titular del curso de Neurofisiología
Jefe del laboratorio de neurofisiología
Tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Laura Mendoza Olivas
Profesor titular del curso de Neurofisiología
Co tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. José de Jesús Aceves Buendía
PhD Investigador del departamento de Neurología
Co tutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Índice de contenido

1. RESUMEN	5
2.MARCO TEÓRICO	7
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
4. JUSTIFICACIÓN	21
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
6. HIPÓTESIS.....	22
7. OBJETIVOS.....	22
a. Objetivo general:.....	22
b. Objetivos específicos.....	22
8. RESULTADOS.....	23
9. DISCUSIÓN	35
10.CONCLUSIONES	36

1. RESUMEN

Introducción: El síndrome de Guillain Barré (SGB) representa la causa más frecuente de paresia flácida aguda en el mundo. Si bien los síntomas más prominentes y mejor descritos en la literatura son los motores y sensitivos hasta un 65% de los pacientes ha reportado síntomas de disfunción autonómica. En algunos casos persistentes a largo plazo.

Objetivos: Determinar si la disfunción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con síndrome de Guillain Barré persiste a largo plazo al comparar el estudio de los sujetos durante la etapa aguda de la enfermedad

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, comparativo respecto a un análisis similar en la etapa aguda de pacientes con SGB, con estudio control en promedio 49.6 meses después. Se estandarizó la prueba en todos los pacientes en posición supina, ortostatismo, con énfasis en los valores de altas frecuencias (HF) como reflejo cardiovagal principalmente y frecuencias bajas (LF) para la función simpática, así como la relación entre éstas y la potencia expresada en ms^2 , y la desviación estándar (DE) tanto de la FC como del IBI. Se adquirieron los datos a través de un equipo Finapres® "The Netherlands".

Resultados: Se contactó a 6 pacientes (4 mujeres y 2 hombres), pero únicamente aceptaron participar 4 pacientes (3 mujeres y un hombre), la edad varió entre los 23 y los 65 años, con un promedio de 38.5 años, dos de ellos con variante neurofisiológica AIDP, y los dos restantes con variante AMAN. Todos ellos con tratamiento (tres de ellos con PLEX y uno con IVIg), con escalas de discapacidad de Hughes de entre 3 y 4. Respecto a la desviación estándar del IBI (R-R) se

observa reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca tanto en la fase aguda como en el estudio realizado varios años después, no obstante, se observa mejoría respecto al basal, con valores muy cercanos a la normalidad. El promedio de la banda de frecuencias bajas fue de 145.79 ms^2 , de frecuencias altas de 108.86 ms^2 , y del LF/HF de 3.29 m^2

Conclusiones: La alteración del balance simpático/parasimpático cardiaco persiste al analizar el poder de LF y HF, así como el índice LF/HF y la variabilidad cardiaca evaluada a través de la desviación estándar del IBI.

2.MARCO TEÓRICO

El síndrome de Guillain Barré (SGB) es una enfermedad inmunomediada del sistema nervioso periférico que involucra tanto a nervios periféricos como a sus raíces nerviosas presentándose de forma aguda generando debilidad progresiva.(1) Si bien es considerada una enfermedad neurológica rara(2) representa la causa más frecuente de parálisis flácida aguda con aproximadamente 100000 casos nuevos cada año en el mundo.(1) Las tasas de incidencia de SGB han variado a través del tiempo y en relación con la geografía y el grupo etario.

La incidencia del SGB ha variado a través del tiempo, probablemente asociado a pandemias(3), esta asociación no se ha establecido contundentemente, existiendo controversia en múltiples estudios epidemiológicos. Si bien en los últimos 40 años se ha reportado la emergencia de múltiples virus que han amenazado la salud global, tal es el caso del ébola, el virus del Nilo occidental, el chikungunya virus del dengue y del zika, uno de los grandes retos sanitarios de nuestro tiempo ha sido la pandemia por SARS-CoV-2, las primeras series de casos fueron reportadas en diciembre del 2019 en la provincia de Hubei, China, el primer caso SGB asociado a este virus se reportaba de forma dubitativa entre la casualidad y la causalidad(4). Para el 11 de marzo del 2020 el SARS-CoV-2 fue declarada una pandemia mundial y en tan solo 2 años se reportaron más de 500 millones de decesos, con múltiples manifestaciones del sistema nervioso central, no obstante, no se ha podido establecer causalidad directa con el SGB dado que no se ha podido aislar partículas virales en el líquido cefalorraquídeo o en nervio periférico (5)En el caso de virus como el dengue, los casos asociados a SGB se producen aproximadamente 7 días

tras la infección, sin embargo dada la prevalencia del dengue en el mundo, la literatura mundial consiste principalmente en reportes de caso y series de casos, por lo que estadísticamente no es factible apoyar algo más que asociación casual, el ZIKV por otra parte, se ha asociado de forma más concluyente con neuropatía inflamatoria aguda, desde 1954 cuando se reportó por primera vez en Nigeria, tras lo cual se han presentado brotes : en el 2013 en la Polinesia Francesa, y en octubre del 2015 en Sudamérica, documentándose en ambos un incremento en los casos de SGB, a pesar de que se encontraron partículas virales séricas, orina y líquido cefalorraquídeo, llama la atención un periodo tan corto para un mecanismo postinfeccioso, por lo que podrían considerarse de causa parainfecciosa o neurotrópica como mecanismos alternativos (5)

Respecto a la distribución Geográfica, si bien la mayoría de los estudios se han realizado en Europa y América del Norte(6). se ha observado importante variación, en Finlandia se han reportado 0.38/100000/año (IC 95: 0.25-0.56)(7) en tanto que en Italia se han reportado 1,91/100000/año (IC 95: 0.33-0.47). Considerando el grupo etario, la incidencia incrementa 20% por cada 10 años(1), observándose en la mayoría de los estudios la mayor incidencia se ha encontrado en mayores de 50 años(8). Un rasgo peculiar respecto a la distribución por sexos es que, a diferencia de otras enfermedades autoinmunes, el SGB es mayor en hombres.(1)

Si bien los síntomas más prominentes y los mejor descritos en la literatura son los síntomas motores y sensitivos hasta un 65% de los pacientes ha reportado síntomas de disfunción autonómica. Esta asociación fue descrita por Osler en 1892 como “parálisis cardíaca” antes de la descripción completa del síndrome de Guillain Barré en 1916. Ya en 1936 Guillain postulaba la posibilidad de que el sustrato de esto se

encontrara en el tallo cerebral, para 1941 Roseman y Aring describieron lesiones patológicas presentes en los núcleos vagales o cercanas a ellos.(9) posteriormente en 1949 Haymaker y Kernohan informaron sobre 3 casos fatales de 50 estudiados atribuidos a insuficiencia circulatoria en lugar de la debilidad muscular respiratoria.(10). Una serie de 100 de pacientes publicada en 1988 por Winer y Hughes encontró que de 33 pacientes que precisaron soporte ventilatorio, 11 presentaron alteraciones del ritmo consistentes en taquicardia sinusal, arritmia sinusal, una variación anormalmente reducida del intervalo R-R en la respiración, así como presión arterial sistólica elevada, reportándose el deceso de 7 de estos pacientes. Llamó poderosamente la atención que únicamente los pacientes que requirieron asistencia ventilatoria presentaron arritmias graves que casi siempre se precedieron de fluctuaciones importantes del pulso y/o la presión arterial.(11).

De forma general durante la fase aguda podría describirse hiperactividad simpática, la cual se manifiesta por hiperhidrosis, hipertensión y taquicardia, mientras que la falla parasimpática ocurre durante la fase de recuperación(12). Es importante comentar que estos no siempre son característicos, por lo que realizar métodos de evaluación autonómica es esencial, si bien la disfunción autonómica más prominente se produce en las primeras 2 a 4 semanas coincidente con el acmé de la debilidad, aun es controversial la relación entre la disfunción autonómica y el grado de alteraciones motoras, entre los estudios que apoyan esta relación se encuentran el estudio de Davies y Dingle en 1972 en el que se estudiaron 5 pacientes con diagnóstico de SGB con mayores manifestaciones motoras que sensitivas así como requerimiento de ventilación mecánica, estableciendo que las manifestaciones autonómicas se volvieron más aparentes a medida que la debilidad

avanzaba.(13) A su vez en 1984 Bradley y Truax realizaron un estudio con una muestra más grande de 169 pacientes identificando la tendencia de mayor disfunción autonómica en aquellos con déficits motores más prominentes y falla respiratoria.(14) Esta relación también fue establecida por un estudio retrospectivo de Greenland y Griggs en Rochester en 1980 con 16 pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos (15) y por Durocher y col. en Francia en 1980.(16). Por otra parte otros estudios no encontraron una relación significativa entre los déficits motores y el advenimiento de alteraciones autonómicas, tal es el caso del estudio de casos y controles publicado por Kazemi y cols. en el 2013 en el que se estudiaron 28 casos pediátricos evaluándose la variabilidad de la frecuencia cardíaca así como los subtipos de SGB a través de electromiografía, sin encontrarse una relación entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca con mayores escalas de discapacidad.(17) Otro ejemplo de estudios en donde no se encontró esta relación es el estudio de casos y controles de Tuck y McLeod en 1981 en donde se estudiaron la frecuencia cardíaca y la presión arterial en posición supina y erecta, la sensibilidad del baroreceptor, maniobra de Valsalva y pruebas de sudoración en 7 pacientes. (17). Un estudio transversal más reciente de Jannat y cols en el 2022 con 43 pacientes con diagnóstico de SGB y 35 controles sanos, en los que se estudiaron la frecuencia cardíaca y la presión arterial en posición supina y erecta, maniobra de Valsalva, respiración rítmica y la presencia de alteraciones en la continencia de esfínteres a través de un cuestionario, tampoco encontró una relación significativa estadísticamente entre las escalas de discapacidad y las alteraciones autonómicas.(12) Es posible que se requieran estudios con mejor diseño metodológico para esclarecer dicha controversia, entre las limitaciones de

algunos de estos estudios se encuentran el tamaño de la muestra y el seguimiento más estrecho de variables autonómicas en pacientes que se encuentran en unidades de Cuidados Intensivos, lo que podría significar un sesgo de selección, especialmente en estudios que han establecido esta relación. Esta discusión cobra relevancia, dado que aun no se cuenta con directrices claras sobre si el cribado de alteraciones autonómicas debiera realizarse en todos los pacientes son diagnóstico de SGB o si fuera factible destinar estos recursos a pacientes con escalas de severidad mayores.

Como ya se mencionó anteriormente, las alteraciones autonómicas se observan en un 65% de los pacientes con SGB(12) No obstante de acuerdo con algunos otros estudios, cuando se realiza el cribado con test cuantitativos en todos los pacientes este porcentaje se incrementa hasta en un 90%(18) A pesar de esto, estas alteraciones son generalmente transitorias y no fatales. De acuerdo con algunos estudios la taquicardia sinusal es la complicación cardiovascular más frecuente(14)(19)(20,21) no obstante, en un estudio de Pfeiffer y cols. en 1999 encontró que la hipertensión persistente era incluso más común. (22) La frecuencia cardiaca media se encuentra por arriba de 125 latidos por minuto en aproximadamente el 25% de los sujetos. (19) Truax postuló que esta taquicardia no se explicaba enteramente por la denervación vagal, y propuso un “bloqueo dependiente de fase” basado en la desmielinización de la vía aferente y/o eferente del reflejo vagal del circuito baroreflejo, lo que generaría que los impulsos lleguen al nodo sinusal durante un periodo relativamente refractario, generando consecuentemente taquicardia. La taquicardia sinusal puede aparecer tempranamente e incluso desaparecer en el acmé de la debilidad, se ha observado

incluso en pacientes en los que el único hallazgo neurológico era la hiporreflexia, se ha reportado que regularmente persiste entre una a tres semanas.(14) Las bradiarritmias se presentan en más del 50% de los pacientes, y en casos muy raros se ha reportado la presencia de asistolia irreversible que requirió incluso la colocación de marcapasos permanente. Respecto a la presión arterial, en el estudio de Pfeiffer del 1999 se encontró que un 44% de los pacientes presentaron hipertensión de difícil control, 41% presentó hipotensión arterial no relacionada a administración de analgésicos o sedantes, con un 36% de los pacientes que cumplieron criterios de volatilidad de la presión arterial fluctuando entre la hipertensión y la hipotensión, esta volatilidad no solo es un sello distintivo del SGB y un indicador sensible de disautonomía, sino también un importante factor de riesgo para la falla cardíaca.(22) Si bien en otros estudios no se reportó dificultad en el control de la hipertensión arterial en pacientes con SGB, paradójicamente si se presentó un caso fatal por hemorragia intracraneal secundaria. (14)Por otra parte en otros reportes, la hipertensión se ha vinculado a hemorragia subaracnoidea,(13) crisis epilépticas, edema pulmonar, incremento de la presión intracraneal o papiledema, e incluso algunos investigadores han reportado casos de muerte súbita en SGB precedidas por hipertensión severa(23) Múltiples mecanismos pueden jugar un rol en la hipertensión. Una lesión de la vía aferente del circuito baroreflejo puede explicar muchos casos de hipertensión paroxística, especialmente aquellos con hipotensión ortostática concomitante.(14) Algunos estudios han documentado incremento de excreción urinaria de metabolitos de catecolaminas, mientras otros encontraron niveles normales y en dos estudios se reportaron niveles de renina sérica elevados. (13), recordar no obstante que los órganos con denervación son

más sensibles a los efectos de las catecolaminas. De forma muy interesante respecto a la hipotensión, en un 57 % de estos pacientes se presenta de forma episódica, se ha postulado que estos pacientes no pueden mantener la presión arterial media con cambios de posición debido a que a diferencia de pacientes sanos en los que la actividad nerviosa simpática en el músculo incrementa, en el paciente con SGB no se produce un incremento de la resistencia, por ello es posible que esto mejore con el incremento de la movilidad del paciente.(24) Cabe mencionar que la hipotensión puede persistir por lo que debe mantenerse a estos pacientes bajo supervisión.(25) Otra complicación cardiovascular rara que ha sido reportada es la encefalopatía posterior reversible (PRES). Todos estos pacientes presentaban hipertensión, que probablemente fue asociada a disautonomía. Generalmente se presenta una media de 6 días después de los síntomas de SGB. Su fisiopatología no ha sido completamente entendida, pero se ha propuesto como responsables, la disfunción autonómica, la respuesta inflamatoria sistémica y el tratamiento con inmunoglobulina. La inestabilidad de la presión arterial, especialmente un incremento súbito, puede precipitar una mayor presión de filtrado en los vasos cerebrales, edema vasogénico por fuga de líquido resultando en daño endotelial secundario. Una teoría alternativa propone que la secreción de citocinas inflamatorias anormales y quimiocinas contribuyen al incremento de la permeabilidad capilar y de la barrera hematoencefálica. (26) Otras complicaciones cardiovasculares que se han descrito en el SGB son la cardiomiopatía y la disfunción del ventrículo izquierdo, si bien estos hallazgos son poco frecuentes, debe considerarse que el ecocardiograma no forma parte del tamizaje de rutina en

pacientes con SGB. Estos hallazgos se han asociado con un elevado nivel de catecolaminas.(25)

Si bien las complicaciones cardiovasculares son las más prominentes y las que podrían comprometer la vida de los pacientes con SGB, podemos encontrar complicaciones a muchos otros niveles. En el caso del sistema gastrointestinal, en un estudio de Burns del 2001, se describieron íleo parálitico, gastroparesia, vaciamiento gástrico retrasado, diarrea e incontinencia fecal, llamó bastante la atención que estos pacientes también habían desarrollado síntomas cardiovasculares así como retención urinaria lo que podría sugerir como mecanismo la hiperactividad simpática y disfunción vagal (íleo) (27) aquí será importante considerar otras posibilidades, como la inmovilidad, uso de ventilación mecánica y el uso de fármacos que podrían relacionarse a estos síntomas.

Otra complicación poco abordada del SGB son las alteraciones urinarias. Un estudio que es importante comentar es el de Reitz en el 2017, en el que estudió 189 pacientes con SGB, realizando tamizaje para alteraciones del tracto urinario inferior, así como estudios urodinámicos, reportando que el 61% d ellos pacientes presentó síntomas del tracto urinario inferior durante el curso de la enfermedad, al momento de la asistencia 87 pacientes tenían síntomas del tracto urinario inferior, para el fin de la rehabilitación 37 no tenían más síntomas y 20 eran capaces de controlar la micción de forma moderada y 30 no tenían control en absoluto del tracto urinario, encontrándose una importante correlación con la medición del volumen urinario residual y de el índice de Barthel global.(28) El mecanismo subyacente puede ilustrarse a través de un reporte de caso en el que se realizaron estudios urodinámicos en una paciente de 62 años con antecedente de SGB y retención

urinaria durante 10 meses, al efectuar los estudios urodinámicos, se demostró que la obstrucción del esfínter uretral interno por nervios simpáticos hiperactivos era la causa de la sintomatología y no la parálisis vesical con posterior mejoría tras la administración de antagonista alfa adrenérgico, lo cual apoya la etiología por hiperactividad simpática. (29) Ante este caso con datos de hiperactividad simpática tras 10 meses de evolución y la frecuente coexistencia de alteraciones cardiovasculares y urinarias/gastrointestinales, vale la pena plantear datos subclínicos de disautonomía en pacientes con antecedente de SGB.

Entre las manifestaciones de disfunción autonómica en pacientes con SGB también se encuentran las alteraciones de la sudoración, Tuck y McLeod realizaron pruebas formales en 6 pacientes con SGB encontrando alteraciones en todos los pacientes desde áreas de sudoración alterada en el tronco, así como parches de anhidrosis en extremidades. (30)

Dada la importante morbilidad y la relevancia clínica de las alteraciones autonómicas, debe enfatizarse en la instauración de pruebas de tamizaje de forma temprana en pacientes con SGB. Como ya se comentó previamente en esta revisión en general los estudios revelan una hiperactividad simpática en la fase aguda del SGB, lo cual puede observarse a través de la elevación de niveles plasmáticos o urinarios de catecolaminas (norepinefrina y epinefrina) o sus metabolitos y cortisol. (31) Este enfoque fue empleado en estudios más antiguos y debe considerarse que estas mediciones están limitadas por una serie de variables de confusión, como la edad, el estrés causado por la enfermedad, la inestabilidad del neurotransmisor y diferencias técnicas en la medición. Los resultados de estos estudios fueron controversiales, ya que en algunos estudios no se demostró una correlación entre

estos metabolitos y los episodios de hipertensión.(16) Sin embargo si se observa una normalización de los valores de estos neurotransmisores tras la recuperación del SGB, lo que concuerda con la recuperación en general del equilibrio autonómico en general. (25) Otro estudio que ha resultado interesante ha sido la medición directa de la actividad nerviosa de las fibras simpáticas que inervan los músculos o la piel. Esta técnica fue introducida en 1966 por Vallbo y Hagbarth interesados en el estudio de los mecanismos somatosensoriales y propioceptivos en los organismos, especialmente humanos.(32)Este tipo de registros demostró que el flujo simpático vasoconstrictor a los músculos participa en el control de la presión arterial y consiste en descargas de impulsos sincrónicos con el pulso, el cual ocurre predominantemente durante las reducciones de presión arterial y que el nivel de actividad al reposo varía considerablemente entre individuos pero es marcadamente constante para un determinado individuo aun con años entre los registros. En un estudio hecho por Fagius en 1983 se realizaron registros seriados con microelectrodos de la actividad nerviosa muscular en tres pacientes con SGB de moderado a grave durante la fase aguda de la enfermedad cuando presentaban hipertensión transitoria y taquicardia observándose que la actividad simpática estaba significativamente mayor que en los sujetos sanos, y en 4 pacientes son SGB sin síntomas autonómicos.(33) Con toda probabilidad esta hiperactividad de las fibras nerviosas simpáticas es secundaria a la falta de inhibición de los nervios vagos, lo que está comúnmente involucrado en el SGB.(25)

Otras investigaciones han estudiado el patrón y la extensión del involucramiento en varias formas de SGB usando una batería de test de fisiología cardiovascular para extraer datos indirectamente del sistema nervioso autónomo.(34) Estos test tienen

la ventaja de no ser invasivos, ser cuantitativos, reproducibles e incluyen variabilidad cardiaca (VFC) durante la respiración profunda, maniobra de Valsalva para test parasimpáticos, y cambios en la presión arterial sistólica y diastólica ante cambios posturales (test de la mesa de inclinación), prensión de la mano, compresión ocular, y tareas mentales para respuestas simpáticas.(34) Otros test empleados para evaluar la integridad de las fibras nerviosas simpáticas son la respuesta de la sudoración a la acetilcolina, estimulación mental o táctil, medición del flujo sanguíneo en la piel a través de Doppler (vasomotora), entre estas pruebas la respuesta de sudoración a la acetilcolina es una herramienta valiosa para diferenciar involucramiento pre gangliónico y postgangliónico. Parece ser que los patrones y la extensión del involucramiento autonómico puede variar dependiendo del subtipo de SGB.

En un estudio de Asahina y cols en el 2002 en China, se estudió la función autonómica de 15 pacientes con diagnóstico de SGB y 14 controles sanos, se clasificaron los pacientes con SGB de acuerdo con su variante neurofisiológica (AIDP, AMAN, AMSAN) clínicamente 3 pacientes manifestaron hipohidrosis general (2 con AIDP y 1 con AMAN), mientras que en un paciente con AIDP se observó hiperhidrosis en la mitad superior del cuerpo, respecto a alteraciones urinarias se observó retención en uno de los pacientes. Se realizó monitoreo de presión arterial en posición supina y durante tilt test, intervalo RR, niveles plasmáticos de noradrenalina tras 15 minutos de reposo y durante la respiración profunda, tareas mentales, ejercicio y estimulación táctil se evaluaron la respuesta simpática de sudoración a través de un hidrógrafo capsular, el reflejo vasomotor cutáneo a través de un flujómetro Doppler, realizando esta secuencia de procedimientos dos veces.

Tras el análisis estadístico se identificó un significativo incremento de la frecuencia cardiaca media en pacientes del grupo con la variante AIDP respecto a los pacientes con variante AMAN, uno de los pacientes manifestó síndrome de taquicardia postural, otro paciente con un coeficiente de variación R-R medianamente reducido. Respecto a los valores de noradrenalina sérica, los pacientes con AIDP manifestaron una concentración media significativamente mayor que los pacientes del grupo con variante AMAN. Los índices que sugieren hiperactividad simpática (frecuencia cardiaca y concentración de noradrenalina) se encontraron elevados en pacientes con AIDP (polirradiculoneuropatía desmielinizante aguda) pero no en pacientes con AMAN (neuropatía axonal motora aguda). Inversamente el flujo sanguíneo generalmente se encontraba preservado en ambos grupos mientras que las respuestas cutáneas de sudoración fueron afectadas severamente en ambas variantes. En las manos el flujo sanguíneo se encontró disminuido mientras que la respuesta de sudoración se encontró incrementada en los procedimientos de activación simpática.(34)

En un estudio de Fagius y Wallin en 1983 se reportó que las descargas nerviosas simpáticas musculares incrementan transitoriamente durante la fase aguda del SGB. Ellos consideraron que el incremento del impulso simpático en pacientes con SGB se puede deber al daño de las vías aferentes con función disminuida pero no enteramente ausente del barorreceptor y que alteraciones de los reflejos del barorreceptor y quimiorreceptores debido al proceso desmielinizante puede resultar en un sobre flujo simpático eferente. (33) En un estudio de Truax en 1984 se observó como ya se mencionó previamente en esta revisión paroxismos de hipertensión en hasta el 24% de los pacientes(14), correlacionando esto con los hallazgos de

Asahina y cols esto podría ser explicado por los altos niveles de noradrenalina encontrados en los pacientes.(34) Con respecto a la actividad simpática de la piel, un estudio de Yamamoto y cols. en 1997 registró la actividad nerviosa simpática basal en 4 pacientes con SGB con hiperhidrosis reportando que la actividad simpática se encontraba incrementada en la fase aguda del SGB,(35) lo que es congruente con los hallazgos de Asahina (34) Los hallazgos descritos previamente sugieren que los patrones de disfunción autonómica son distintos de acuerdo con la variante de la enfermedad de tal forma que los pacientes con AIDP revelaron hiperactividad en sistema cardio-simpático, hipo o hiperactividad en la función sudomotora y función vasomotora cutanea preservada, en tanto que los pacientes con AMAN presentaron una función autonómica cardiovascular normal pero hipoactividad en las funciones sudomotora y vasomotora de la piel. Persson and Solders en un estudio hecho en 1983 en 6 pacientes en diferentes momentos durante el curso de la enfermedad, con un seguimiento de 18 meses, en el que reportaron una afección máxima entre las 2 y 6 semanas de evolución después del inicio de los síntomas con mejoría gradual sin embargo no se compararon con controles sanos. (36)

Otros estudios como el de Singh y Cols en 1987 en la India reportaron un índice cardiaco espiración/inspiración anormal en el 31.6% de sus pacientes y un radio de Valsalva anormal en el 28.6% de los pacientes.(37)

Un estudio importante para describir es el de Flachenecker y cols. en Alemania en el que evaluaron 13 pacientes con SGB 25 pacientes control sanos y 13 pacientes con otras enfermedades neurológicas a través de test cuantitativos para la función autonómica (parasimpática a través de respuesta de la frecuencia cardiaca a la

maniobra de Valsalva, respiración profunda, cambios activos posturales y simpática vasomotora a través de presión arterial al esfuerzo por presión y postural)con seguimiento durante 1 año, encontrando que había una reducción significativa de los índices cardiovagales en el acmé de la enfermedad con una recuperación subsecuente tras 1 año con valores similares a los pacientes control(38)

Cabe mencionar que si bien en el estudio de Asahina y cols. hubo una representación equitativa de la variante AMAN (8/15), la mayoría de los estudios se han hecho en Europa y Norteamérica, donde presumiblemente la mayoría de los pacientes padecen la variante AIDP, dado que la variante AMAN es más prevalente en México será necesario reproducir estos estudios en nuestro país. Por otra parte llama la atención de síntomas autonómicos hasta 10 meses después del evento agudo en algunos estudios, por lo que en la presente investigación se plantea realizar una nueva evaluación de pacientes tras años del evento agudo.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La evaluación autonómica en los pacientes con Síndrome de Guillain Barré (SGB), si bien ha tomado más relevancia con el advenimiento de nuevos métodos no invasivos de evaluación, aún no se ha dilucidado completamente, por otra parte, la atención a este respecto se orienta principalmente a la evaluación de la fase aguda de los pacientes. Hasta el momento no existen directrices claras sobre cómo, con qué métodos diagnósticos, con qué frecuencia ni hasta cuando debería indicarse el seguimiento de estos pacientes, de tal forma que buscamos una forma objetiva, asequible de determinar si hay persistencia de alteraciones cardiovasculares en estos pacientes. Llama la atención la persistencia clínica de datos de disautonomía a través del tiempo que se han correlacionado con la presencia de síntomas de disfunción cardio-autonómica y no obstante no se realice como parte del monitoreo de los pacientes con secuelas por SGB. Es importante realizar estudios en pacientes de nuestra población ya que la mayoría de los reportes hechos a este respecto se han realizado en poblaciones con menor incidencia de la variante neurofisiológica AMAN, más prevalente en nuestro país. Proponemos un estudio cuantitativo, no invasivo, asequible para el seguimiento de estos pacientes.

4. JUSTIFICACIÓN

La disfunción autonómica es una complicación frecuente que amenaza la vida en pacientes con síndrome de Guillain Barré, reportada hasta en el 65% de los pacientes admitidos hospitalariamente(12), sin embargo, ha sido subdiagnosticada. En el seguimiento a largo plazo de pacientes que presentaron síndrome de Guillain Barré se ha observado queja persistente respecto a síntomas cardiovasculares, por lo que, si bien se describe que estas alteraciones son generalmente transitorias, la mayoría de estos estudios se han realizado en Europa y Estados Unidos,(26) en donde presumiblemente la mayoría de los pacientes reclutados presentaban la variedad AIDP, sin una representación adecuada de la variante AMAN más prevalente en pacientes como México . Se ha considerado relevante evaluar la función del baroreceptor a través de estudios neurofisiológicos asequibles y fáciles de analizar. Con ello se espera aportar a la literatura no solo valor teórico sino añadir de ser necesario este tipo de pruebas al seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La variabilidad de la frecuencia cardiaca permanece reducida en pacientes con secuelas por síndrome de Guillain Barré?

6. HIPÓTESIS

Al comparar la variabilidad de la FC en pacientes con SGB respecto a su estudio de variabilidad de la FC en la fase aguda, esta será mayor pero anormal.

7. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar si la disfunción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con síndrome de Guillain Barré persiste a largo plazo al comparar el estudio de los sujetos durante la etapa aguda de la enfermedad

Objetivos específicos

- Demostrar la persistencia en la reducción del intervalo inter-latido en pacientes con antecedente de SGB comparados con sus estudios durante la etapa aguda.
- Comparar la variabilidad de la FC usando la FC de los pacientes con antecedente de SGB y sus estudios durante la etapa aguda.
- Comparar la variabilidad de IBI usando el IBI de los pacientes con antecedente de SGB y sus estudios durante la etapa aguda.
- Calcular la desviación estándar de la FC y del IBI de los pacientes con antecedente de SGB respecto a sus estudios durante la fase aguda.

8. RESULTADOS

Se estudiaron 4 pacientes con antecedente de SGB tanto clínico como neurofisiológico, así como alteraciones de la variabilidad cardíacas documentados a través del estudio de las frecuencias en el tiempo durante el momento agudo, comparándose con el estudio de la variabilidad cardíaca tras años de haber presentado el evento agudo.

Paciente	Edad actual	Variante NF	Tiempo de evolución	Escala discapacidad Hughes	Tratamiento en la fase aguda
1	23	AMAN	54 meses	3	IVIg
2	24	AMAN	48 meses, 20 días (48.66)	4	PLEX
3	42	AIDP	54 meses, 22 días (54.73)	4	PLEX
4	65	AIDP	41 meses, 2 días (41.06)	4	PLEX

El tiempo promedio tras el evento agudo fue de 49.6 meses (entre 41.06 y 54.73 meses).En la **tabla 1** se ilustran las principales características de los pacientes estudiados, la edad de los pacientes fue bastante variable, con edades entre los 23 y los 65 años, respecto a las variantes neurofisiológicas, el 50% con variante AIDP y 50% con variante AMAN, respecto a la discapacidad en el momento agudo, todos los pacientes presentaron una escala de discapacidad de Hughes entre 3 y 4, y todos recibieron tratamiento inmunomodulador en la etapa aguda.

	Promedio FC		Promedio IBI		DE FC		DE IBI	
	Inicial	Control	Inicial	Control	Inicial	Control	Inicial	Control
Paciente 1	74,7123	101,2453	807,3382	593,6547	5,1203	3,9845	46,3759	20,4325
Paciente 2	95,8848	73,7134	626,3243	815,6767	2,4701	2,895	14,3828	24,4176
Paciente 3	120,0344	86,5721	500,6614	694,1365	3,5908	2,7777	13,8561	16,9333
Paciente 4	90,4333	74,3943	664,6657	808,0081	3,2045	3,0451	15,3667	26,1857

Respecto a las variables simples en posición supina (**tabla 2**) se observó una reducción de la frecuencia cardiaca media en el paciente 2: 23.12%, paciente 3: 27.87%, paciente 4: 17%. Llama la atención que durante la etapa aguda solo se manifestó taquicardia en el sentido estricto en 1 de los pacientes (paciente 3) y en la cual la frecuencia cardiaca media permanece por encima de los pacientes 2 y 3. Paradójicamente en el paciente 1 la frecuencia cardiaca media en posición supina incrementó un 35.5% respecto al estudio inicial, y a su vez fue el paciente con mayor FC media La reducción promedio de la frecuencia cardiaca media en los pacientes 2,3 y 4 fue del 22.90%. Llama la atención que la única paciente que cumplió el criterio de taquicardia durante la evaluación inicial fue la paciente 3 con variante neurofisiológica AIDP (descrito con mayor afectación cardiovascular). Respecto a la desviación media de la desviación estándar del IBI (R-R) se observa reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca tanto en la fase aguda como en el estudio control.

Tabla 3. Variables simples en ortostatismo								
	Promedio FC		Promedio IBI		DE FC		DE IBI	
	Inicial	Control	Inicial	Control	Inicial	Control	Inicial	Control
Paciente 1	86,9033	119,4434	694,3403	503,2662	4,115	4,7196	25,2124	19,1858
Paciente 2	129,1274	85,1809	465,0723	706,8415	2,8676	4,0443	9,415	30,6328
Paciente 3	126,8681	102,5286	473,4518	586,5465	3,2462	4,2225	10,8058	20,1787
Paciente 4	89,7097	85,164	669,3953	708,1064	2,083	5,3413	12,7183	40,6006

En una comparación de la FC de la evaluación en supino y en ortostatismo (**tablas 2 y 3**) en el estudio control de los pacientes, el incremento promedio de la FC media fue del 16,6% (paciente 1:17.97%, paciente 2: 15.55%,paciente 3: 18.43% y paciente 4 14.47%).

Con respecto a las variables en el dominio de la frecuencia en posición supina (**tabla 4**), puede observarse un decremento del índice LF/HF en los pacientes con SGB variante AMAN (pacientes 1 y 2) la reducción promedio fue del 59.96% (paciente 1:55.5%, paciente 2:64.870%), dos de ellos sin alcanzar aún valores normales, no obstante en pacientes con SGB variante AIDP se encontró que el LF/LH estaba normal, o cercano a valores normales en el estudio inicial, sin embargo con un incremento promedio del índice LH/HF del 70.04%(paciente 3:76.70% y paciente 4: 63.38%). Cuando se compara el índice LF/HF entre posición supina y ortostatismo puede observarse de forma consistente un incremento en todos los pacientes.

Al analizar los valores de LF en términos de potencia (ms²) (**tabla 6**) los pacientes 2,3 y 4 presentaron valores por debajo de lo normal, en tanto que el paciente 1 presentó valores muy por encima del rango de la normalidad.

Tabla 4. Variables en dominio de frecuencia en posición supina						
	LF		HF		LF/HF	
	Inicial	Control	Inicial	Control	Inicial	Control
Paciente 1	0,070313	0,058594	0,265625	0,183594	9,4625	4,2512
Paciente 2	0,050781	0,113281	0,160156	0,15625	4,6738	1,6419
Paciente 3	0,066406	0,042969	0,339844	0,15625	2,5358	4,481
Paciente 4	0,054688	0,078125	0,191406	0,222656	1,7501	2,8244

Tabla 5. Variables en dominio de frecuencia en ortostatismo						
	LF		HF		LF/HF	
	Inicial	Control	Inicial	Control	Inicial	Control
Paciente 1	0,078125	0,046875	0,207031	0,199219	1,0429	4,7797
Paciente 2	0,082031	0,0625	0,394531	0,179688	7,0346	10,0032
Paciente 3	0,078125	0,09375	0,332031	0,398438	1,4575	4,7983
Paciente 4	0,046875	0,078125	0,175781	0,175781	2,9137	8,9383

Por otra parte, en HF, todos los pacientes tuvieron valores por debajo de lo normal, tanto en la evaluación inicial como en el estudio control. Al observar el periodograma de Welch en el espectro FFT llama la atención que en los pacientes 1 y 3 no se presenta el pico característico en HF tanto en posición supina como en ortostatismo, lo que si se observa en el paciente 2 y 4.

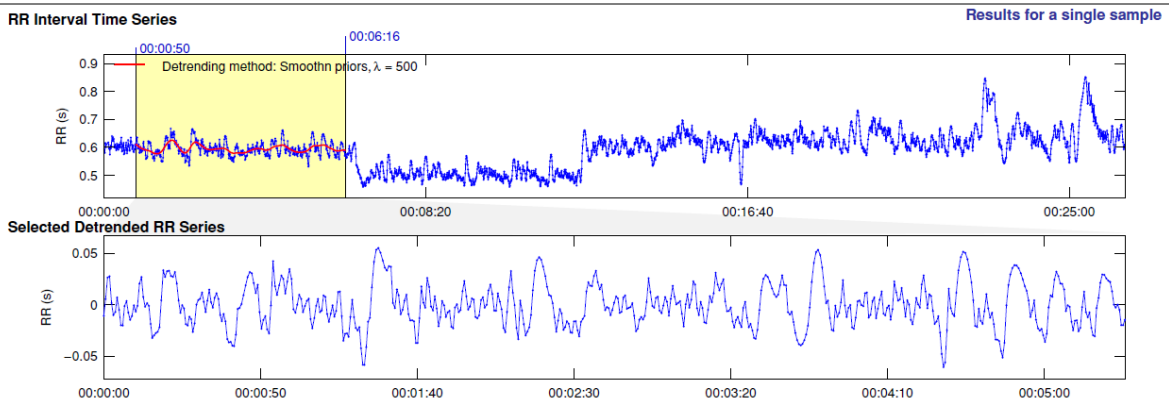
A continuación se presentan los tacogramas, los resultados en el dominio del tiempo y la frecuencia por cada pacientes a través de histogramas (RR, FC), periodogramas de Welch para los resultados en el dominio de la frecuencia (LF, HF) así como diagramas de Poincaré tanto en posición supina como al ortostatismo.

Paciente 1:

Posición supina

Tabla 6. Variables en el dominio de la frecuencia (potencia) en posición supina

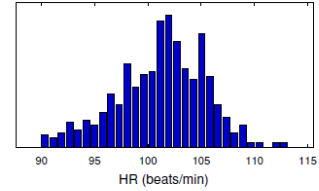
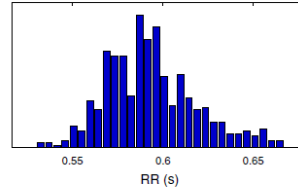
	LF		HF	
	Inicial	Control	Inicial	Control
Paciente 1	2612.1186	257.6853	276.0491	60.6145
Paciente 2	216.1171	293.9948	46.2402	179.0579
Paciente 3	118.5862	192.7403	46.765	43.0128
Paciente 4	102.6756	431.5526	58.6669	152.7927



Time-Domain Results

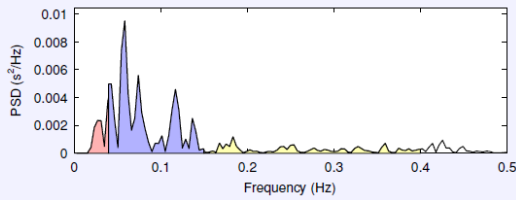
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	593.7
STD RR (SDNN)	(ms)	20.4
Mean HR*	(1/min)	101.25
STD HR	(1/min)	3.98
RMSSD	(ms)	12.4
NN50	(count)	0
pNN50	(%)	0.0
RR triangular index		5.698
TINN	(ms)	95.0

Distributions*



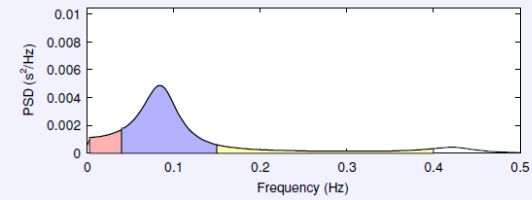
Frequency-Domain Results

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



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0.003-0.04 Hz)	0.0352	40	11.2	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0586	258	71.8	80.8
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1836	61	16.9	19.0
Total		359		
LF/HF		4.251		

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

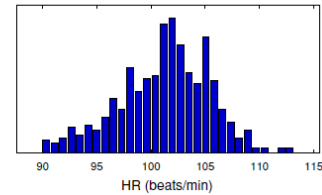
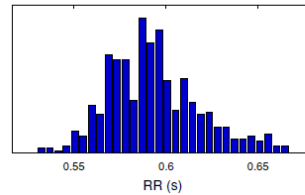


Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0.003-0.04 Hz)	0.0352	49	12.4	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0859	288	73.2	83.5
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1523	54	13.7	15.6
Total		393		
LF/HF		5.360		

Time-Domain Results

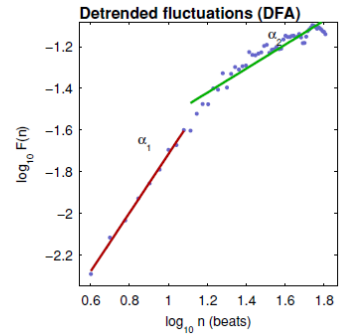
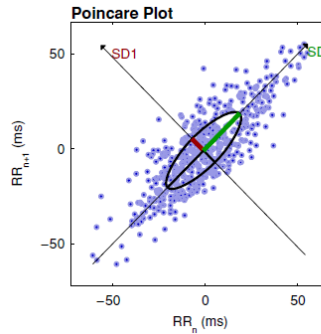
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	593.7
STD RR (SDNN)	(ms)	20.4
Mean HR*	(1/min)	101.25
STD HR	(1/min)	3.98
RMSSD	(ms)	12.4
NN50	(count)	0
pNN50	(%)	0.0
RR triangular index		5.698
TINN	(ms)	95.0

Distributions*



Nonlinear Results

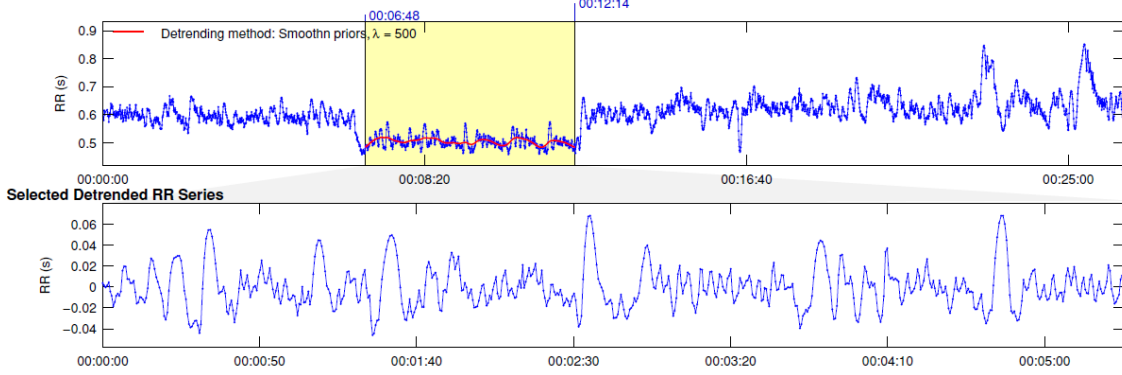
Variable	Units	Value
Poincare plot		
SD1	(ms)	8.8
SD2	(ms)	27.6
Recurrence plot		
Mean line length (Lmean)	(beats)	10.68
Max line length (Lmax)	(beats)	363
Recurrence rate (REC)	(%)	32.72
Determinism (DET)	(%)	98.58
Shannon Entropy (ShanEn)		3.185
Other		
Approximate entropy (ApEn)		1.247
Sample entropy (SampEn)		1.500
Detrended fluctuations (DFA): α_1		1.411
Detrended fluctuations (DFA): α_2		0.577
Correlation dimension (D2)		0.209
Multiscale entropy (MSE)		0.850 - 1.759



Ortostatismo

RR Interval Time Series

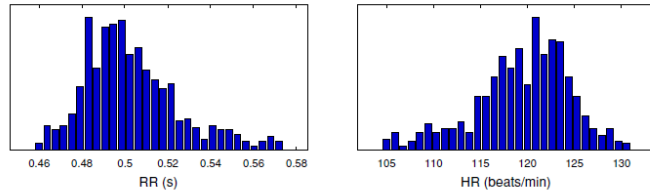
Results for a single sample



Time-Domain Results

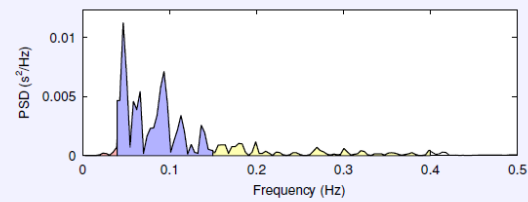
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	503.3
STD RR (SDNN)	(ms)	19.2
Mean HR*	(1/min)	119.44
STD HR	(1/min)	4.72
RMSSD	(ms)	9.8
NN50	(count)	0
pNN50	(%)	0.0
RR triangular index		5.202
TINN	(ms)	90.0

Distributions*



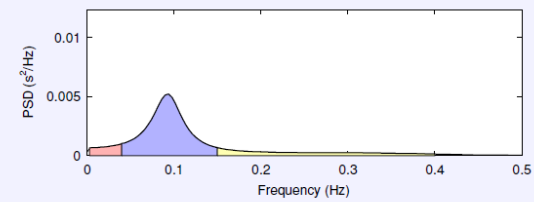
Frequency-Domain Results

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



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0.003-0.04 Hz)	0.0352	5	1.3	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0469	315	81.4	82.5
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1992	66	17.0	17.3
Total		387		
LF/HF		4.780		

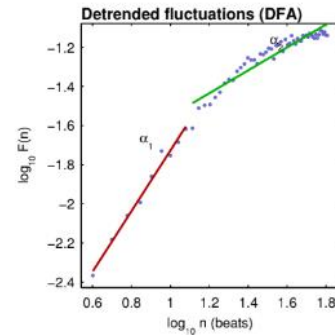
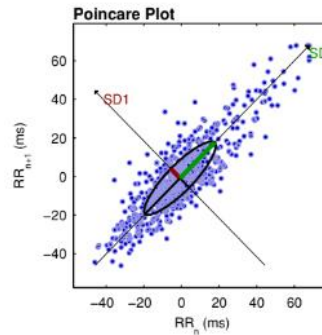
AR Spectrum (AR model order = 16, not factorized)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0.003-0.04 Hz)	0.0352	28	7.7	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0938	273	74.0	80.2
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1523	66	17.8	19.3
Total		368		
LF/HF		4.151		

Nonlinear Results

Variable	Units	Value
Poincare plot		
SD1	(ms)	7.0
SD2	(ms)	26.2
Recurrence plot		
Mean line length (Lmean)	(beats)	13.33
Max line length (Lmax)	(beats)	635
Recurrence rate (REC)	(%)	40.17
Determinism (DET)	(%)	99.23
Shannon Entropy (ShanEn)		3.427
Other		
Approximate entropy (ApEn)		1.156
Sample entropy (SampEn)		1.315
Detrended fluctuations (DFA): α_1		1.550
Detrended fluctuations (DFA): α_2		0.585
Correlation dimension (D2)		0.175
Multiscale entropy (MSE)		0.651 - 1.738

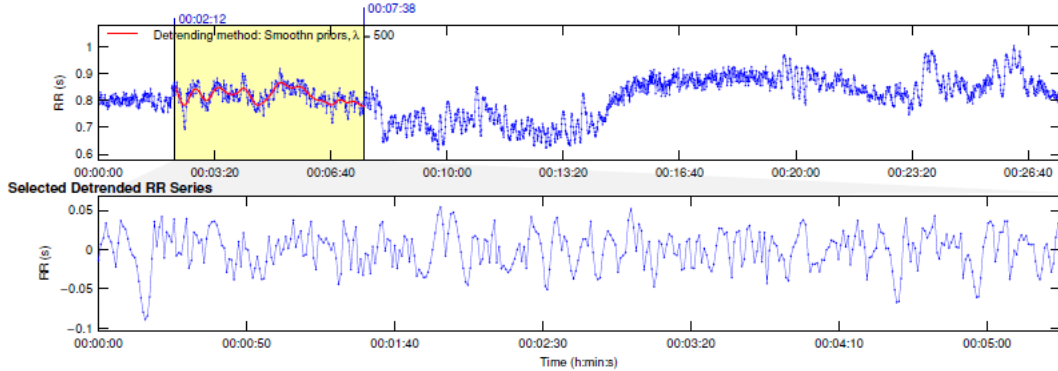


*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

Paciente 2:

Posición supina

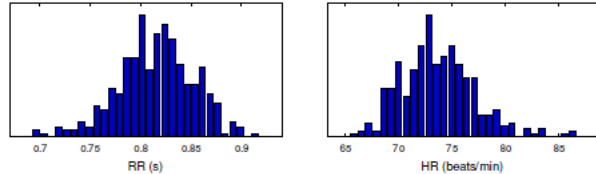
RR Interval Time Series Results for a single sample



Time-Domain Results

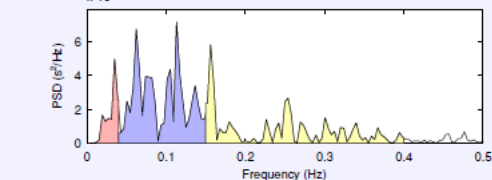
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	815.7
STD RR (SDNN)	(ms)	24.4
Mean HR*	(1/min)	73.71
STD HR	(1/min)	2.90
RMSSD	(ms)	22.3
NN50	(count)	10
pNN50	(%)	2.5
RR triangular index		7.273
TINN	(ms)	120.0

Distributions*



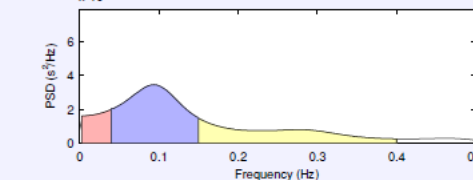
Frequency-Domain Results

FFT spectrum⁻³ (Welch's periodogram: 256 s window with 50% overlap)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0.003-0.04 Hz)	0.0313	50	9.5	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.1133	294	56.1	62.1
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1563	179	34.2	37.8
Total		524		
LF/HF		1.642		

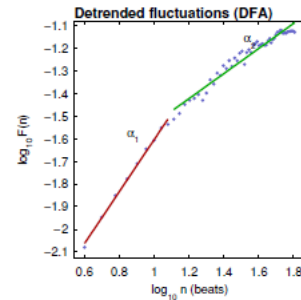
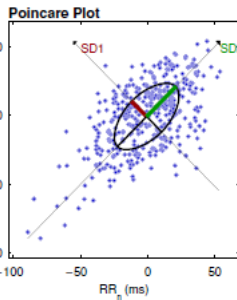
AR Spectrum⁻³ (AR model order = 16, not factorized)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0.003-0.04 Hz)	0.0352	64	12.1	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0938	292	55.1	62.7
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1523	170	32.0	36.4
Total		530		
LF/HF		1.721		

Nonlinear Results

Variable	Units	Value
Poincare plot		
SD1	(ms)	15.8
SD2	(ms)	30.7
Recurrence plot		
Mean line length (Lmean)	(beats)	6.18
Max line length (Lmax)	(beats)	52
Recurrence rate (REC)	(%)	18.54
Determinism (DET)	(%)	94.04
Shannon Entropy (ShanEn)	(%)	2.524
Other		
Approximate entropy (ApEn)		1.270
Sample entropy (SampEn)		1.955
Detrended fluctuations (DFA): α_1		1.147
Detrended fluctuations (DFA): α_2		0.553
Correlation dimension (D2)		0.358
Multiscale entropy (MSE)		0.526 - 1.981

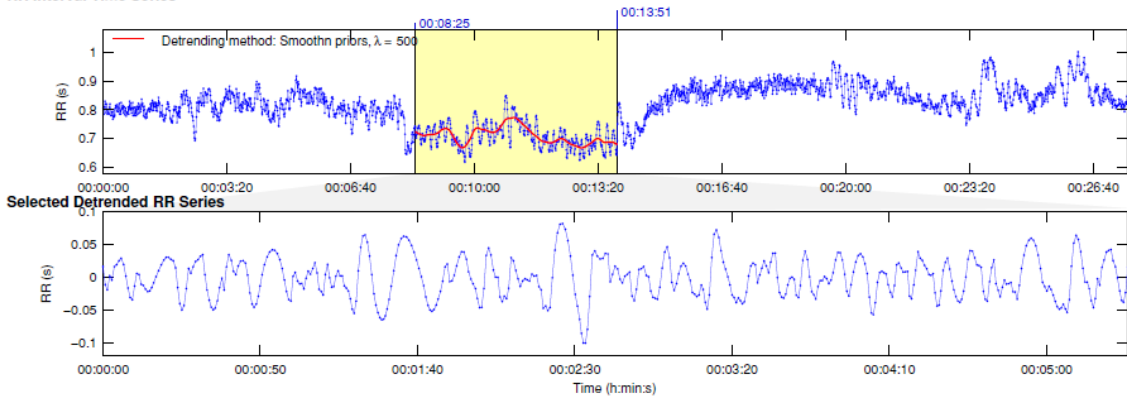


*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

Ortostatismo

RR Interval Time Series

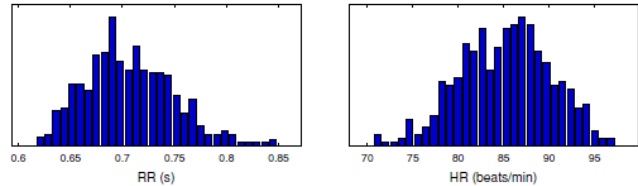
Results for a single sample



Time-Domain Results

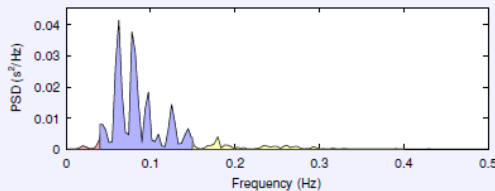
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	706.8
STD RR (SDNN)	(ms)	30.6
Mean HR*	(1/min)	85.18
STD HR	(1/min)	4.04
RMSSD	(ms)	16.6
NN50	(count)	5
pNN50	(%)	1.1
RR triangular index		9.851
TINN	(ms)	155.0

Distributions*



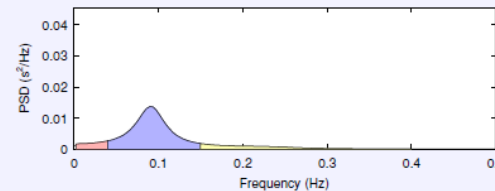
Frequency-Domain Results

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



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0.003–0.04 Hz)	0.0352	22	1.7	
LF (0.04–0.15 Hz)	0.0625	1134	89.4	90.9
HF (0.15–0.4 Hz)	0.1797	113	8.9	9.1
Total		1269		
LF/HF		10.003		

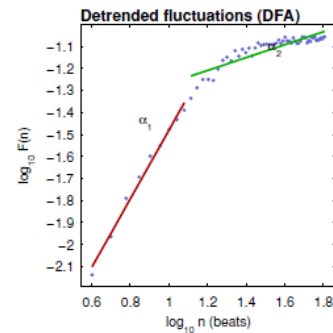
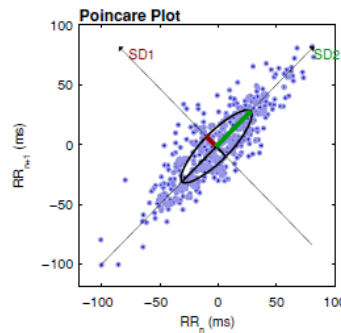
AR Spectrum (AR model order = 16, not factorized)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0.003–0.04 Hz)	0.0352	75	8.0	
LF (0.04–0.15 Hz)	0.0898	719	77.0	83.7
HF (0.15–0.4 Hz)	0.1523	137	14.6	15.9
Total		934		
LF/HF		5.263		

Nonlinear Results

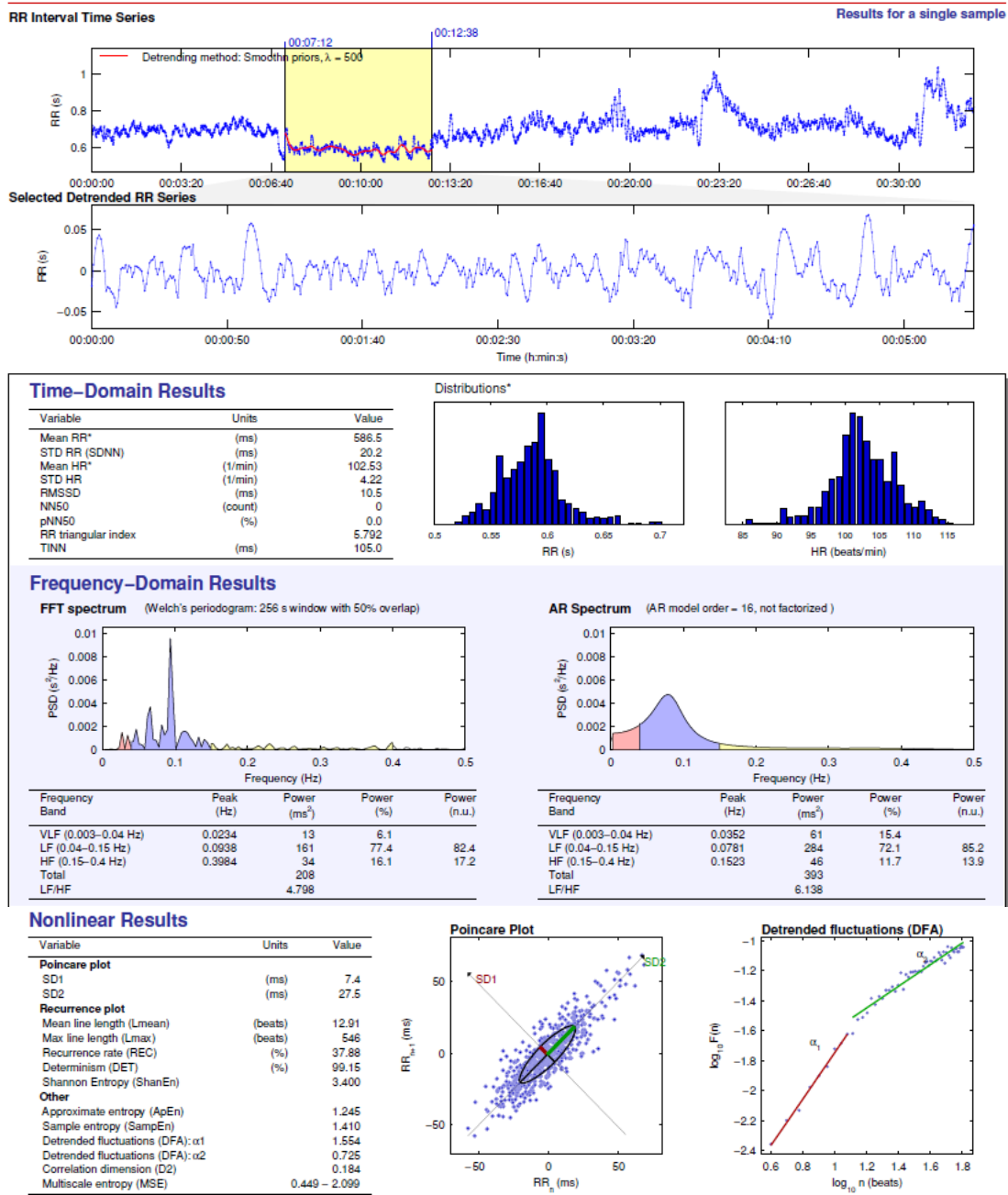
Variable	Units	Value
Poincare plot		
SD1	(ms)	11.8
SD2	(ms)	41.7
Recurrence plot		
Mean line length (Lmean)	(beats)	9.63
Max line length (Lmax)	(beats)	244
Recurrence rate (REC)	(%)	30.42
Determinism (DET)	(%)	98.81
Shannon Entropy (ShanEn)		3.064
Other		
Approximate entropy (ApEn)		1.047
Sample entropy (SampEn)		1.216
Detrended fluctuations (DFA): α_1		1.560
Detrended fluctuations (DFA): α_2		0.293
Correlation dimension (D2)		0.787
Multiscale entropy (MSE)		0.645 – 2.005



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

Paciente 3

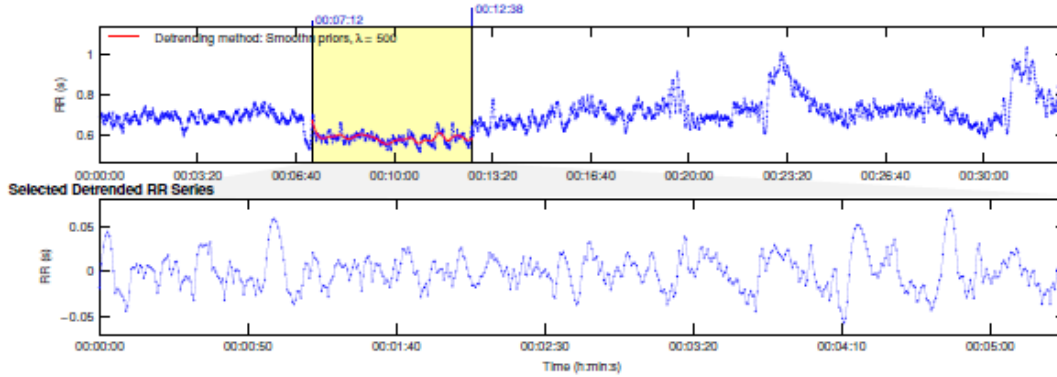
Posición supina



Ortostatismo

RR Interval Time Series

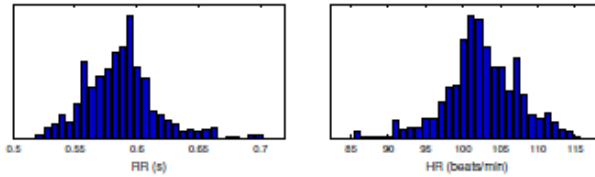
Results for a single sample



Time-Domain Results

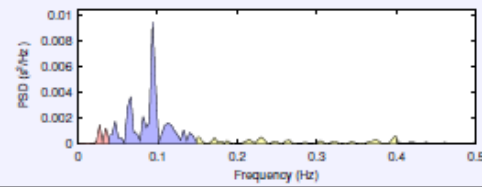
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	586.5
STD RR (SDNN)	(ms)	29.2
Mean HR*	(1/min)	102.53
STD HR	(1/min)	4.22
RMSSD	(ms)	10.5
NNS0	(count)	0
pNNS0	(%)	0.0
RR triangular index		5.792
TINN	(ms)	105.0

Distributions*



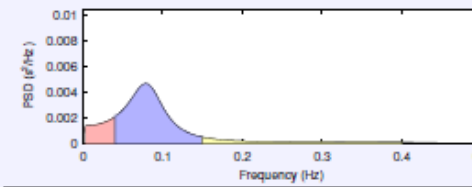
Frequency-Domain Results

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



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0.003-0.04 Hz)	0.0234	13	8.1	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0938	161	77.4	82.4
HF (0.15-0.4 Hz)	0.3984	34	16.1	17.2
Total		208		
LF/HF		4.798		

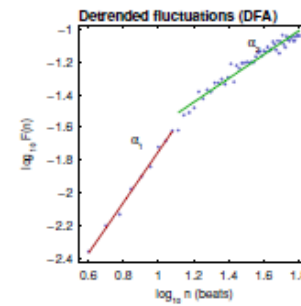
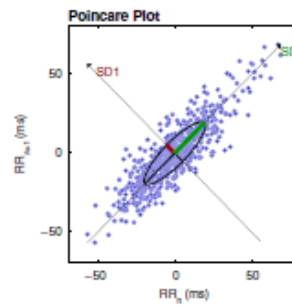
AR Spectrum (AR model order = 16, not factorized)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0.003-0.04 Hz)	0.0352	61	15.4	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0761	284	72.1	85.2
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1523	46	11.7	13.9
Total		393		
LF/HF		6.138		

Nonlinear Results

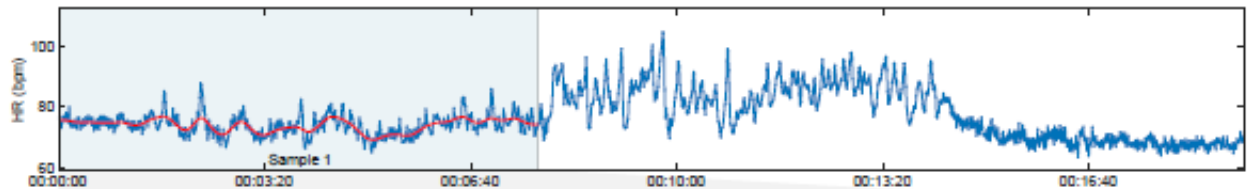
Variable	Units	Value
Poincare plot		
SD1	(ms)	7.4
SD2	(ms)	27.5
Recurrence plot		
Mean line length (Lmean)	(beats)	12.91
Max line length (Lmax)	(beats)	546
Recurrence rate (REC)	(%)	37.88
Determinism (DET)	(%)	99.15
Shannon Entropy (ShanEn)		3.400
Other		
Approximate entropy (ApEn)		1.245
Sample entropy (SampEn)		1.410
Detrended fluctuations (DFA): α_1		1.554
Detrended fluctuations (DFA): α_2		0.725
Correlation dimension (D2)		0.184
Multiscale entropy (MSE)		0.449 - 2.099



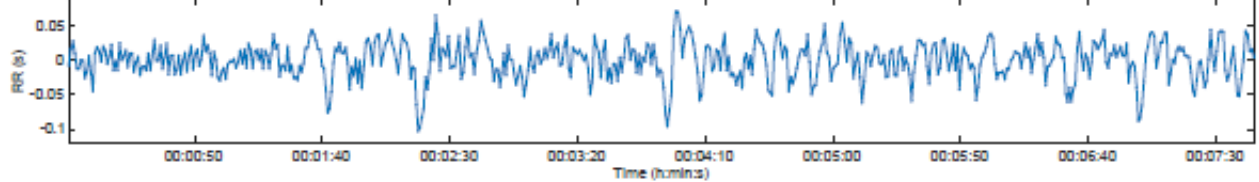
Paciente 4

Posición supina

HR Time Series



Selected Detrended RR Series



Autonomic nervous system indexes

Parasympathetic Nervous System (PNS)

Mean RR RMSSD SD1
810 ms 24.2 ms 34.1 %

PNS Index = -0.97

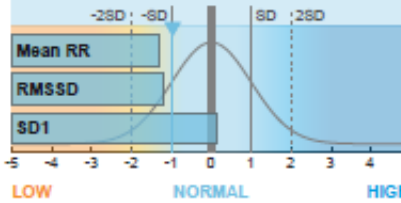
Sympathetic Nervous System (SNS)

Mean HR Stress index SD2
74 bpm 14.9 65.9 %

SNS Index = 1.37

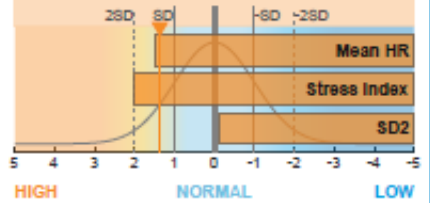
Parasympathetic tone (recovery)

PNS Index = -0.97



Sympathetic tone (stress)

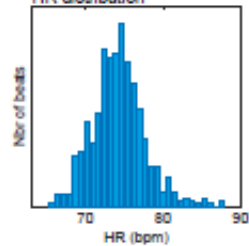
SNS Index = 1.37



Time-Domain Results

Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	810
Mean HR*	(bpm)	74
Min HR	(bpm)	67
Max HR	(bpm)	85
SDNN	(ms)	26.4
RMSSD	(ms)	24.2
NNS0	(beats)	17
pNNS0	(%)	2.97
RR triangular index		7.76
TINN	(ms)	137.0
Stress Index (SI)		14.9

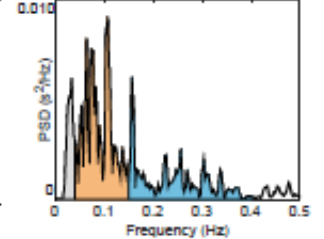
HR distribution



Frequency-Domain Results (FFT spectrum)

Variable	Units	VLF	LF	HF
Frequency band	(Hz)	0.00-0.04	0.04-0.15	0.15-0.40
Peak frequency	(Hz)	0.033	0.107	0.157
Power	(ms ²)	89	387	224
Power	(log)	4.483	5.959	5.412
Power	(%)	12.64	55.34	32.00
Power	(n.u.)		63.35	36.63
Total power	(ms ²)	700		
Total Power	(log)	6.551		
LF/HF ratio		1.729		
RESP	(Hz)	-		

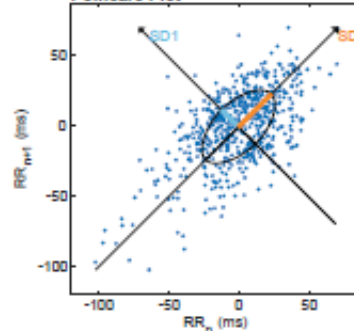
RR Spectrum



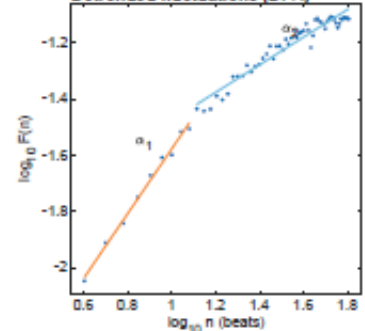
Nonlinear Results

Variable	Units	Value
Poincare Plot		
SD1	(ms)	17.1
SD2	(ms)	33.2
SD2/SD1		1.936
Approximate Entropy (ApEn)		1.399
Sample Entropy (SampEn)		1.873
Detrended Fluctuation Analysis (DFA)		
Short-term fluctuations, α_1		1.147
Long-term fluctuations, α_2		0.491

Poincare Plot



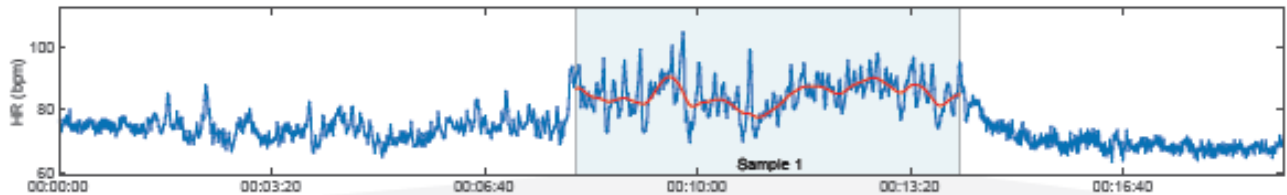
Detrended fluctuations (DFA)



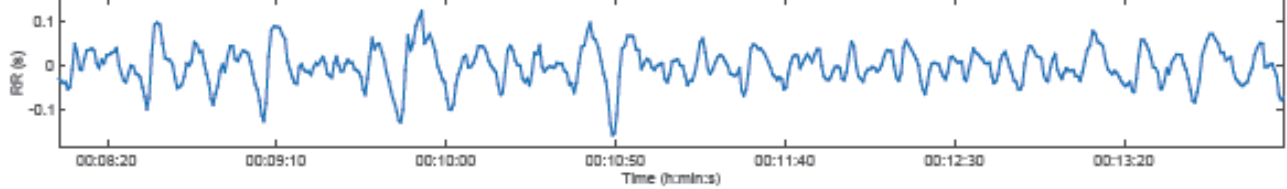
*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

Ortostatismo

HR Time Series



Selected Detrended RR Series



Autonomic nervous system indexes

Parasympathetic Nervous System (PNS)

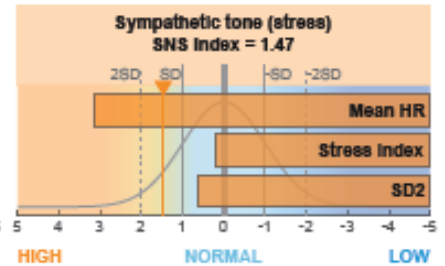
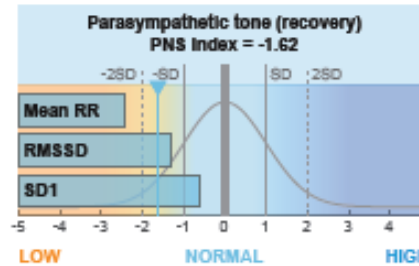
Mean RR RMSSD SD1
706 ms 22.6 ms 22.3 %

PNS Index = -1.62

Sympathetic Nervous System (SNS)

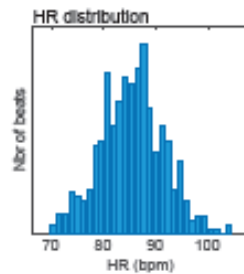
Mean HR Stress index SD2
85 bpm 10.1 77.7 %

SNS Index = 1.47



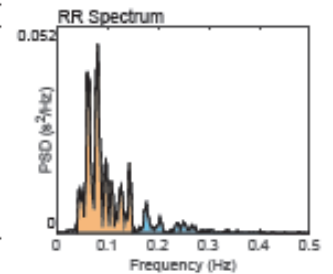
Time-Domain Results

Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	706
Mean HR*	(bpm)	85
Min HR	(bpm)	73
Max HR	(bpm)	102
SDNN	(ms)	41.0
RMSSD	(ms)	22.6
NIN50	(beats)	19
pNIN50	(%)	3.72
RR triangular index		10.45
TINN	(ms)	219.0
Stress Index (SI)		10.1



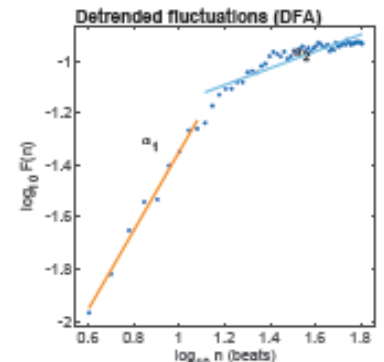
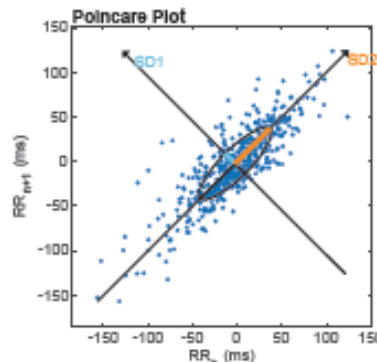
Frequency-Domain Results (FFT spectrum)

Variable	Units	VLF	LF	HF
Frequency band	(Hz)	0.00-0.04	0.04-0.15	0.15-0.40
Peak frequency	(Hz)	0.040	0.080	0.177
Power	(ms ²)	19	1387	230
Power	(log)	2.962	7.235	5.439
Power	(%)	1.18	84.75	14.07
Power	(n.u.)		85.76	14.24
Total power	(ms ²)	1637		
Total Power	(log)	7.400		
LF/HF ratio		6.023		
RESP	(Hz)	-		



Nonlinear Results

Variable	Units	Value
Poincare Plot		
SD1	(ms)	16.0
SD2	(ms)	55.7
SD2/SD1		3.477
Approximate Entropy (ApEn)		1.039
Sample Entropy (SampEn)		1.219
Detrended Fluctuation Analysis (DFA)		
Short-term fluctuations, α_1		1.512
Long-term fluctuations, α_2		0.323



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

9. DISCUSIÓN

Este estudio sugiere la importancia del análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca para evaluar la regulación cardiovascular neural en pacientes con Síndrome de Guillain Barré, no solo durante la fase aguda sino a largo plazo. En etapas agudas de la enfermedad, el balance simpático vagal se encontró con tendencia al predominio simpático. En el análisis espectral se observó que tanto la banda de frecuencias bajas (LF) como las frecuencias altas (HF) cardiovagales se encontraban disminuidas, de forma más franca en el paciente que cumplió el criterio de taquicardia (FC mayor de 100 lpm), esto concuerda con lo descrito en la literatura,(39) sin embargo las bandas de las frecuencias lentas (LF: 0.04-0-15) que corresponden a actividad simpática se encontraban aumentadas, lo que refleja hiperactividad simpática o disminución de la actividad vagal. En el presente estudio se encontró un incremento del índice LF/HF, el cual es un indicador de la normalización gradual del sistema nervioso simpático a los largo del tiempo, dado que la evidencia sugiere que la actividad del sistema nervioso simpático influye en la banda de baja frecuencia (LF) mientras que el sistema nervioso parasimpático se ve reflejado principalmente en la banda de alta frecuencia (HF). Se puede observar una mejoría en el índice LF/HF del estudio control respecto al estudio de la variabilidad cardíaca realizado en el momento agudo de la enfermedad, no obstante, llama la atención que aun no se encuentran valores normales encontrados en la literatura.(40)

Al igual que lo reportado en la literatura se observa reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca tanto en la fase aguda como en el estudio control evaluados a través de la desviación media de la desviación estándar del IBI (R-R). Aspectos relevantes respecto a la variante neurofisiológica, son que al igual que en la literatura, el único paciente que cumplió el criterio de taquicardia, tuvo la variante AIDP, en tanto que los pacientes con variante AMAN no la tuvieron, no obstante la taquicardia sinusal se ha descrito como la alteración autonómica más frecuente, lo que presumiblemente podría adjudicarse a que estos estudios se han realizado principalmente en Europa y EUA con menor representación de la variante AMAN, sin embargo, y al analizar el índice LF/HF de los pacientes, todos, incluidos los pacientes con variedad AMAN reflejaron un incremento sugerente de hiperactividad simpática, y al dar seguimiento a largo plazo los pacientes con la variante AIDP no solo no mejoraron su índice LF/HF sino que este se incrementó un 70.04% como promedio, en tanto que los pacientes con variante AMAN tuvieron una reducción promedio del 59.96%, esto podría indicar que ambas variantes presentan alteraciones cardiovasculares, lo que difiere de lo descrito por Asahina (34) en donde se concluyó que los pacientes con variante AMAN no presentaban esta alteración de forma significativamente estadística, de esto podría plantearse la posibilidad de que si bien la afección es más prominente en la variante AIDP y se mantiene de forma más significativa a lo largo del tiempo (el seguimiento más prolongado fue a 54.7 meses), en la variante AMAN esta se presenta en la fase aguda con tendencia a la mejoría sin alcanzar rangos de pacientes sanos, esclarecer esto, requerirá el desarrollo de estudios con métodos más estandarizados tanto de forma inicial como de seguimiento, más cuantificaciones a

lo largo del tiempo así como mayor homogeneidad y tamaño muestral. Entre las limitaciones del presente estudio, se encuentran que la discapacidad presente en los pacientes durante el estudio inicial, limitó tanto el tiempo de estudio como la posibilidad de evaluación en ortostatismo, por lo que no se consideró esa estadística, así como el tamaño reducido de la muestra. Por otra parte el índice LF/HF es un método lineal, por lo que se ha propuesto el análisis entre la desviación estándar del intervalo RR y la raíz cuadrada de las diferencias sucesivas medias (SD/rMSSD) con el propósito de incrementar el rigor estadístico de la evaluación. La extensión de la disfunción autonómica, puede ser un factor crítico de manejo en los pacientes son SGB, de acuerdo con lo sugerido en este estudio no solo durante el momento agudo sino de manera crónica, por lo que la caracterización en población Mexicana nos brindará mayor entendimiento del tratamiento y el apropiado seguimiento.

10.CONCLUSIONES

En el presente estudio se concluye que, en el análisis de la variabilidad cardiaca en el momento agudo existe afectación en la variabilidad de la frecuencia cardiaca tanto en el dominio del tiempo. En el análisis espectral en el dominio de la frecuencia existe una clara disminución en las frecuencias altas que corresponden al dominio vagal, de tal manera que la pérdida de la variabilidad corresponde principalmente a disfunción vagal ya sea periférica o central. Este decremento de la VFC fue más prominente en la fase aguda y fue disminuyendo con el paso del tiempo en la fase crónica. Durante la fase aguda hubo un alto grado de hiperactividad simpática y probable daño o disfunción cardiovagal. El daño cardiovagal pudo haber estado presente en el nervio vago en el núcleo ambiguo e incluso en los ganglia vagales intratorácicos. La mejoría en la disfunción cardiovagal y la hiperactividad simpática pudo haber sido consecuencia de la regeneración de las fibras vagales o a un cambio en la neuroplasticidad del sistema de control neural central del tallo cerebral y el ejercicio físico pudo haber sido de importancia en esta neuroplasticidad. La alteración cardiovagal fue más prominente en dos pacientes con la variante AIDP, aunque solamente se trató de 1 caso. Es muy necesario el estudio prospectivo longitudinal del sistema nervioso autónomo cardiovascular en pacientes que han sufrido síndrome de Guillain Barré. La hipersensibilidad por denervación no pudo ser evaluada en los pocos casos estudiados por nosotros. Es posible que la taquicardia no sea solo la consecuencia del daño cardiovagal sino también el efecto de la liberación de la actividad simpática a nivel del sistema de control del núcleo del tracto solitario y del núcleo rostro ventrolateral del bulbo raquídeo.

REFERENCIAS

1. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 1214–28.
2. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019 Nov 1;15(11):671–83.
3. López-Hernández JC, Vargas-Cañas ES, Estrada SA, Galnares-Olalde J. Síndrome de Guillain-Barré antes y durante la pandemia de COVID-19 en un centro de referencia de México. *Gac Med Mex*. 2023 Aug 15;159(4).
4. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Vol. 19, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 383–4.
5. Lunn MP. Guillain-Barré syndrome in an era of global infections and 21st century vaccination. Vol. 35, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 571–8.
6. Govoni V, Granieri E, Manconi M, Capone J, Casetta I. Is there a decrease in Guillain-Barré syndrome incidence after bovine ganglioside withdrawal in Italy? A population-based study in the Local Health District of Ferrara, Italy. *J Neurol Sci*. 2003 Dec 15;216(1):99–103.
7. Kinnunen E, Junntila O, Haukka J, Hovi T. Nationwide Oral Poliovirus Vaccination Campaign and the Incidence of Guillain-Barre Syndrome. Vol. 147. 1998.
8. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, De Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: A systematic literature review. Vol. 32, *Neuroepidemiology*. 2009. p. 150–63.
9. Landry Guillain Barré syndrome cardiovascular complications Clarke 1954.
10. HAYMAKER WE, KERNOHAN JW. The Landry-Guillain-Barré syndrome; a clinicopathologic report of 50 fatal cases and a critique of the literature. *Medicine*. 1949 Feb;28(1):59–141.
11. Winer JB, Hughes RAC. Identification of Patients at Risk of Arrhythmia in the Guillain-Barre Syndrome [Internet]. Vol. 68, *Quarterly Journal of Medicine*. 1988. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article-abstract/68/3-4/735/1579167>

12. Jannat M, Hannan M, Alam SM. Pattern of Autonomic Involvement in Adult Patients with Guillain Barre Syndrome in a Tertiary Hospital. Bangladesh Med Res Counc Bull [Internet]. 2023 May 30;48(3):174–9. Available from: <https://www.banglajol.info/index.php/BMRCB/article/view/63808>
13. Davies AG, Dingle HR. Observations on cardiovascular and neuroendocrine disturbance in the Guillain-Barre syndrome. Vol. 35, Neurosurgery, and Psychiatry. 1972.
14. Truax BT. Autonomic Disturbances in the Guillain-Barre Syndrome. Vol. 4, SEMINARS I N NEUROLOGY. 1984.
15. Greenland P, Griggs RC. Arrhythmic Complications in the Guillain-Barré Syndrome "potentially fatal cardiac involvement in the Guillain [Internet]. Vol. 140, Arch Intern Med. 1980. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
16. Durocher A, Servais B, Caridroit M, Chopin C, Wattel F. Intensive Care Medicine Autonomic Dysfunction in the Guillain-Barré Syndrome. Hemodynamic and Neurobiochemical Studies. Vol. 6, Intens. Care Med. 1980.
17. Kazemi B, Samadi M, Oskoui SG, Barzegar M. Assessment of Autonomic Dysfunction in Childhood Guillain-Barré Syndrome. J Cardiovasc Thorac Res [Internet]. 2013;5(3):81–5. Available from: <http://journals.tbzmed.ac.ir/JCVTR>
18. Flachenecker P, Wermuth P, Hartung HP, Reiners K. Quantitative Assessment of Cardiovascular Autonomic Function in Guillain-Barré Syndrome. 1997.
19. Mukerji S, Aloka F, Farooq MU, Kassab MY, Abela GS. Cardiovascular Complications of the Guillain-Barré Syndrome. Vol. 104, American Journal of Cardiology. 2009. p. 1452–5.
20. De Jager AEJ, Sluiter HJ. Clinical signs in severe Guillain-Barré syndrome" analysis of 63 patients. Vol. 104, Journal of the Neurological Sciences. 1991.
21. The Guillain Barré Syndrome Desforges 1992.
22. Indicators of dysautonomia in severe Guillain Barré syndrome Pfeiffer 1999.
23. Hobday JD, Baker AJ. Guillain-Barre syndrome complicated by hypertension and ileitis. Med J Aust. 1968;2(13):536–8.
24. Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain–Barre syndrome: A review. Muscle Nerve. 1994 Oct 13;17(10):1145–55.

25. Zaeem Z, Siddiqi ZA, Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain–Barré syndrome: an update. Vol. 29, *Clinical Autonomic Research*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2019. p. 289–99.
26. Wang Y, Zhang HL, Wu X, Zhu J. Complications of Guillain-Barré syndrome. Vol. 12, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 439–48.
27. Burns TM, Lawn ND, Low PA, Camilleri M, Wijdicks EFM. ADYNAMIC ILEUS IN SEVERE GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME. 2001.
28. Reitz A, Mohr M, Leistner N, Tabaza R, Anding R, Brehmer B, et al. Harntraktfunktionsstörungen bei Guillain-Barré-Syndrom. Vol. 57, *Urologe*. Springer Verlag; 2018. p. 131–8.
29. Sakakibara R, Uchiyama T, Tamura N, Kuwabara S, Asahina M, Hattori T. Urinary retention and sympathetic sphincter obstruction in axonal Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 2007 Jan;35(1):111–5.
30. Tuck RR, Mcleod JG. Autonomic dysfunction in Guillain-Barre syndrome. Vol. 44, *Neurosurgery, and Psychiatry*. 1981.
31. Ventura. Norepineprine induced hypertension in Guillain Barré syndrome 1986.
32. Vallbo IB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG. Somatosensory, Proprioceptive, and Sympathetic Activity in Human Peripheral Nerves [Internet]. Vol. 59, *PHYSIOLOGICAL REVIEWS*. 1979. Available from: www.physiology.org/journal/physrev
33. Fagius J, Gunnar Wallin B. MICRONEUROGRAPHIC EVIDENCE OF EXCESSIVE SYMPATHETIC OUTFLOW IN THE GUILLAIN-BARRE SYNDROME. Vol. 106, *Brain*. 1983.
34. Autonomic function in demyelinating and axonal subtypes of Guillain±BarreÂ syndrome.
35. Yamamoto K, Sobue G, Iwase S, Nagamatsu M, Mano T. Skin sympathetic nerve activity in Guillain-Barré syndrome: a microneurographic study. Vol. 63, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997.
36. Persson A, Solders G. R-R variations in Guillain-Barré syndrome: a test of autonomic dysfunction. *Acta Neurol Scand*. 1983;67(5):294–300.
37. Singh NK, Jaiswal AK, Misra S, Srivastava PK. Assessment of autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome and its prognostic implications.
38. Flachenecker P, Wermuth P, Hartung HP, Reiners K. Quantitative Assessment of Cardiovascular Autonomic Function in Guillain-Bard Syndrome. 1997.

39. Flachenecker P, Hartung HP, Reiners K, Flachenecker : P. Power spectrum analysis of heart rate variability in Guillain-Barré syndrome A longitudinal study. Vol. 120, Brain. 1997.
40. Yilmaz M, Kayancicek H, Cekici Y. Heart rate variability: Highlights from hidden signals. J Integr Cardiol. 2018;4(5).