

Evaluación de respuestas autonómicas y de control motor en pacientes con variantes inmunológicas de miastenia gravis expuestos a activaciones cognitivas y emocionales

Angie Sídney Naranjo García

Trabajo de Grado para optar el título de  
Magister en Ciencias Básicas Biomédicas

Director: Carlos Arturo Conde Cotes  
Médico, PhD en Ciencias Mención en Neurofisiología

Codirector: Iván Mauricio Peña Castellanos  
Médico, Especialista en Neurología Clínica

Universidad Industrial de Santander  
Facultad de Salud  
Escuela de Medicina  
Maestría Ciencias Básicas Biomédicas  
Bucaramanga

2021

### **Agradecimientos**

A mi director y amigo, Dr. Carlos Conde, que sin perder la paciencia ha escuchado cada una de mis ideas locas entre ellas ganar el soñado premio Nobel, porque ha logrado mostrarme con mucha asertividad cual es el camino para seguir, porque ha buscado conmigo las posibles respuestas a las preguntas que han surgido en el camino; no se ha cansado y además ha creído en mí. Porque hace que los procesos de investigación y la ciencia se conviertan en algo tangible...

Al Dr. Iván Peña por la disposición desde el inicio del proyecto, por la ayuda en el reclutamiento de pacientes, por prestar atención a las ideas, facilitar bibliografía y aclarar conceptos clínicos.

A Joel, porque a pesar de tener días ocupados, llenos de pacientes, procedimientos, reuniones ha tomado su tiempo para leer esas ideas sueltas, por opinar, por animarme y creer en mí.

A Carolina Velásquez, quien ha escuchado y leído con atención las ideas en la medida en que iba escribiendo los resultados. Ella ha propuesto hipótesis y me ha ayudado a resolver otras cuantas, porque con el tiempo se ha convertido en esa amiga y colega que un investigador necesita.

A Jessi, quien, desde hace muchos años, incluso antes del pregrado, creyó en mí y me animó a su manera para seguir por el camino de la investigación. A ella gracias, por ayudarme con

el traslado y conexión de equipos necesarios, por aceptar participar en las pruebas piloto, por cada taza de café, té y aromática que preparó. *I couldn't have done it without you*

A mi mamá y mi abuela quienes sin entender mucho de lo que les hablaba, me pusieron atención muchas veces cuando les llamé tarde la noche para contarles mis ideas. Sin ustedes yo no estaría donde me encuentro.

Finalmente, y no por eso menos importante, a cada uno de los pacientes quienes estuvieron dispuestos a participar tan pronto les llamamos, quienes de manera desinteresada aportaron y compartieron su experiencia durante su enfermedad. Sin ustedes la realización de este trabajo no habría podido llevarse a cabo. Espero y confío que este sea un primer escalón para encontrar respuesta a cuestiones relacionadas con la miastenia gravis que permitan a cada uno de los profesionales de la salud, brindarles atención adecuada, basada en la evidencia buscando siempre una mejor calidad de vida.

**Tabla de Contenido**

Introducción .....	13
Justificación .....	15
1 Objetivos .....	16
1.1 Objetivo General.....	16
1.2 Objetivos Específicos .....	16
2 Cuerpo del trabajo .....	17
2.1 Marco Teórico .....	17
2.2 Estado del arte.....	41
3 Conclusiones.....	175
4 Recomendaciones .....	179
Referencias Bibliográficas .....	181
Apéndices.....	195

**Índice de tablas**

Tabla 1. Clasificación clínica.....	22
Tabla 2. Enfoque terapéutico .....	25
Tabla 3. Parámetros comunmente evaluados en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en los dominios del tiempo y la frecuencia .....	32
Tabla 4. Escala de respuesta cuestionario CES-D .....	53
Tabla 5. Estado civil vs estrato socioeconómico .....	67
Tabla 6. Clasificación de participantes por sexo y variante inmunológica.....	68
Tabla 7. Índice de Arritmia Sinusal Respiratoria.....	70
Tabla 8. Parámetros descriptivos para el Índice de Arritmia Sinusal Respiratoria .....	71
Tabla 9. Intervalos RR de las fases evaluadas .....	72
Tabla 10. Comparación intervalos RR por grupos de variantes inmunológicas.....	73
Tabla 11. Intervalo RR por fases .....	74
Tabla 12. Valores de tiempo de tránsito de pulso por fases y grupo inmunológico .....	75
Tabla 13. Valores tiempo de tránsito de pulso en fases evaluadas .....	75
Tabla 14. Valores TTP/RR por fases y grupo inmunológico.....	76
Tabla 15. Valores de tiempo de tránsito de pulso en relación con intervalo RR por fases.....	77
Tabla 16. Valores SDNN por fases y grupo inmunológico .....	78
Tabla 17. Comparación de valores SDNN por grupos de variantes inmunológicas.....	79
Tabla 18. Parámetros descriptivos de SDNN en las fases evaluadas .....	79
Tabla 19. Valores SDSD por fases y grupo inmunológico.....	82
Tabla 20. Parámetros descriptivos de SDSD en las fases evaluadas .....	83
Tabla 21. Valores rMSSD por fases y grupo inmunológico.....	85

Tabla 22. Parámetros descriptivos de rMSSD en la fases evaluadas .....	88
Tabla 23. Valores de pNN50 por fases y grupo inmunológico.....	92
Tabla 24. Parámetros descriptivos de pNN50 en cada una de las fases evaluadas.....	93
Tabla 25. Valores de pNN20 por fases y grupo inmunológico.....	95
Tabla 26. Parámetros descriptivos de pNN20 en cada una de la fases evaluadas .....	96
Tabla 27. Valores de conductancia por fases y grupo inmunológico .....	99
Tabla 28. Valores de conductancia en las fases evaluadas .....	100
Tabla 29. Proporción de valores extremos a la izquierda y derecha de las distribuciones de frecuencias .....	104
Tabla 30. Proporción de casos en los que los valores extremos fueron mayores y menores que el basal inicial .....	106
Tabla 31. Comparación proporciones extremas de izquierda y derecha de la distribución .....	108
Tabla 32. Aporte de las fases a la activación global .....	109
Tabla 33. Parámetros descriptivos de CES-D.....	112
Tabla 34. Umbrales Frecuencias Criticas de Fusión.....	117
Tabla 35. Valores de umbrales ejercicio de Flicker 1 - 2 por grupos inmunológicos .....	118
Tabla 36. Número de picos por variante inmunológica y eje espacial .....	124
Tabla 37. Amplitud de desplazamiento por grupo inmunológico y eje espacial .....	126
Tabla 38. Parámetros descriptivos de los indicadores de VFC antes y después de los medicamentos anticolinesterásicos .....	142
Tabla 39. Indicadores de VFC e IASR antes y después del bromuro de piridostigmina.....	148
Tabla 40 Indicadores de VFC asociados al ejercicio cognitivo .....	153

**Índice de figuras**

Figura. 1 Ejes para clasificar el tremor .....	38
Figura. 2 Ejemplo de registro en programa de procesamiento .....	50
Figura. 3 Fases de sesión de registro .....	51
Figura. 4 Registro señal electrocardiográfica - Matlab.....	56
Figura. 5 Señal ECG y EDA .....	57
Figura. 6 Señal de onda de pulso en Matlab .....	58
Figura. 7 Señal ECG y onda de pulso con marcas para TTP .....	62
Figura. 8 Resultados de ejercicio de respiración controlada .....	70
Figura. 9 Valores de SDNN en fases evaluadas .....	80
Figura. 10 Comparación de SDNN con estudio de referencia.....	81
Figura. 11 Valores SDSD en fases evaluadas .....	84
Figura. 12 Promedios de rMSSD en variantes inmunológicas .....	86
Figura. 13 Valores rMSSD por fases y grupos inmunológicos .....	87
Figura. 14 Valores rMSSD por fases .....	89
Figura. 15 Comparación de valores rMSSD con estudio de referencia .....	90
Figura. 16 Valores de pNN50 por fases.....	94
Figura. 17 Valores de pNN20 por fases.....	97
Figura. 18 Distribución de frecuencias familia pNNx .....	98
Figura. 19 Valores de conductancia por fases .....	101
Figura. 20 Proporciones de datos extremos a la izquierda y derecha de la distribución de TTP	103
Figura. 21 Aporte de cada fase a la activación global en unidades estándar .....	110
Figura. 22 Proporciones de activación real de las diferentes fases.....	111

Figura. 23 Proporción de cada dimensión al puntaje global del CES-D .....	114
Figura. 24 Dimensiones del CES-D por grupo inmunológico .....	115
Figura. 25 Umbrales ejercicio Flicker por grupos inmunológicos .....	120
Figura. 26 Número de picos en los ejes espaciales .....	125
Figura. 27 Amplitud de desplazamiento (mm) en los ejes espaciales .....	127
Figura. 28 Amplitudes de frecuencias de oscilación del vector resultante en los grupos inmunológicos.....	128
Figura. 29 Cambios de amplitudes del vector resultante del temblor manual durante la prueba por grupos inmunológicos.....	130
Figura. 30 Amplitudes de frecuencias de oscilación en el vector resultante .....	131
Figura. 31 Cambios de amplitud del vector resultante del temblor manual durante la prueba...	133
Figura. 32 Amplitudes de frecuencias de oscilación de la envolvente vectorial en los grupos inmunológicos.....	134
Figura. 33 Cambios de amplitudes de la envolvente vectorial del temblor manual durante la prueba por grupos inmunológicos.....	137
Figura. 34 Amplitudes de frecuencias de oscilación de la envolvente vectorial .....	138
Figura. 35 Cambios de amplitud de la envolvente vectorial durante la prueba .....	140
Figura. 36 Intervalo RR antes y después de los medicamentos evaluados .....	143
Figura. 37 Distribución de frecuencias de pNNx asociados a la toma de anticolinesterásico ....	146
Figura. 38 Comparación de diferencias entre el antes y después de los medicamentos antioclinesterásicos .....	147
Figura. 39 Indicadores de VFC asociados a respiración controlada antes y después de piridostigmina .....	149

Figura. 40 Distribución de frecuencias familia de pNNx asociados a ejercicio de respiración controlada..... 151

Figura. 41 Distribución de frecuencias de la familia de pNNx asociadas a ejercicio cognitivo 155

### Glosario

AchEI: Inhibidores de la acetilcolinesterasa

AChR: Receptor de acetilcolina

Anticuerpos Anti-AChR: Anticuerpos contra receptor de acetilcolina

Anticuerpos Anti-Musk: Anticuerpos contra receptor kinasa de músculo específico

ASR: Arritmia sinusal respiratoria

CESD-D: Escala identificación sintomatología depresiva – Centro de estudios epidemiológicos

Doble seronegativo: Ausencia de anticuerpos Anti-AChR y Anti-Musk

ECG: electrocardiograma

FCF: Frecuencia crítica de fusión

MG: Miastenia gravis

Musk-R: Receptor kinasa de músculo específico

Psicofisiología: Estudio de las bases fisiológicas de la conducta humana o animal

Seronegativo: Presencia de anticuerpos Anti-Musk

Seropositivo: Presencia de anticuerpos Anti-AChR

SNA: Sistema nervioso autónomo

SNP: Sistema nervioso parasimpático

SNS: Sistema nervioso simpático

VFC (HRV): Variabilidad de la frecuencia cardíaca

## Resumen

**Título:** Evaluación de respuestas autonómicas y de control motor en pacientes con variantes inmunológicas de miastenia gravis expuestos a activaciones cognitivas y emocionales\*

**Autor:** Angie Sídney Naranjo García\*\*

**Palabras Clave:** Miastenia gravis, Transmisión sináptica, Sistema Nervioso Autónomo, Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, Psicofisiología

**Descripción:** La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune neurodegenerativa en la que se compromete la transmisión colinérgica a nivel de la placa neuromuscular. Dada la amplia distribución de la acetilcolina y sus funciones variadas en la regulación de sistemas corporales se realizó la evaluación de la función autonómica bajo actividades cognitivas y emocionales en pacientes con miastenia gravis de los diferentes grupos inmunológicos.

A partir de la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio del tiempo como indicador de función de regulación parasimpática, se evidenció disminución en la capacidad regulatoria en los pacientes pertenecientes a cada variantes inmunológica. Además se encontró de manera general que los participantes presentaron menores niveles de conductancia eléctrica de la piel, menor intervalos RR (frecuencias cardíacas elevadas) y menores tiempos de tránsito de pulso en relación con población no miasténica, sugiriendo mayor reactividad del sistema nervioso simpático en las diferentes pruebas realizadas..

El desempeño de los participantes durante la resolución de las restas consecutivas, la disminución de la FCF en la segunda sesión de Flicker y las diferencias entre los grupos inmunológicos muestran fatiga cognitiva que estaría dada por disminución de la transmisión colinérgica central. Finalmente la evaluación del control motor con la prueba de sostén mostró coherencia en relación con las frecuencias de oscilación reportadas en la literatura y deja ver que la metodología utilizada es práctica.

---

\* Trabajo de Grado

\*\* Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director: Carlos Arturo Conde Cotes. Médico, PhD Ciencias con mención en Neurofisiología. Codirector: Iván Mauricio Peña Castellanos. Médico Neurológo

### Abstract

**Title:** Evaluation of autonomic and motor control responses in patients with immunologic variants of myasthenia gravis exposed to cognitive and emotional activation\*

**Author:** Angie Sidney Naranjo Garcia<sup>1</sup>

**Key Words:** Myasthenia Gravis, Synaptic Transmission, Autonomic Nervous System, Heart Rate Variability, Psychophysiology

**Description:** Myasthenia gravis is a neurodegenerative autoimmune disease in which cholinergic transmission at the neuromuscular plate level is compromised. Given the wide distribution of acetylcholine and its varied functions in the regulation of body systems, the evaluation of autonomic function under cognitive and emotional activities in patients with myasthenia gravis of different immunological groups was performed.

From the evaluation of heart rate variability in the time domain as an indicator of parasympathetic regulation function, a decrease in the regulatory capacity was evidenced in patients belonging to each immunological variant. In addition, it was generally found that the participants presented lower levels of skin electrical conductance, lower RR intervals (elevated heart rates) and lower pulse transit times in relation to the non-myasthenic population, suggesting greater reactivity of the sympathetic nervous system in the different tests performed.

The performance of the participants during the resolution of consecutive subtractions, the decrease of the FHR in the second Flicker session and the differences between the immunological groups show cognitive fatigue that would be due to a decrease of the central cholinergic transmission. Finally, the evaluation of motor control with the support test showed coherence in relation to the oscillation frequencies reported in the literature and shows that the methodology used is practical.

---

\* Degree Work

<sup>1</sup> School of Health. School of Medicine. Director: Carlos Arturo Conde Cotes. Physician, PhD Sciences with mention in Neurophysiology. Co-director: Iván Mauricio Peña Castellanos. Neurologist

## Introducción

La Miastenia Gravis (MG) es considerada como una enfermedad huérfana. En Colombia la incidencia es menor de 1/5.000 habitantes y ocupa el segundo puesto en dicha clasificación con un 6,37% de la población (Mateus, 2017). Los componentes etiológicos de la enfermedad aún no están claros, sin embargo, se han descrito marcadores genéticos e inmunológicos que están involucrado en el desarrollo y presentación clínica de la enfermedad.

Los trabajos de investigación se han centrado principalmente en estudios epidemiológicos y en la descripción de la historia natural de la enfermedad, haciendo énfasis en la sintomatología característica (debilidad generalizada, ptosis palpebral, diplopía y disfagia), siendo los estudios psicofisiológicos enfocados a la MG, escasos y con fallos en los procesos metodológicos, como es el caso de presentación de promedios asociados a desviaciones estándar no coherentes (Nikolić et al., 2014b).

De los pacientes diagnosticados el 15% permanece con sintomatología ocular mientras que el restante, luego de dos años presenta curso variable de la enfermedad e incluso afección multiorgánica ((Estevéz Miranda et al., 2010). Se han reportado casos de personas con diagnóstico de MG que presentan alteración en la regulación autonómica, evidenciada en la aparición de arritmias cardíacas (Shivamurthy & Parker, 2014), alteraciones de memoria (Jordan et al., 2017a), movimiento y pérdida de olfato (Leon-Sarmiento et al., 2015), además de alteraciones del sueño y salud mental como depresión y ansiedad (Ybarra et al., 2011), los cuales indiscutiblemente disminuyen la calidad de vida de estas.

Lo anterior sugiere una correlación entre la MG, la actividad autonómica, sensorial y neuromodulatoria; la cual podría estar dada por la clasificación inmunológica, por el bloqueo de

los receptores de acetilcolina a nivel periférico, el cual es un mecanismo fisiopatológico propio de la enfermedad o, una disminución en la producción de la acetilcolina a nivel central.

En el desarrollo de este trabajo se indagó cómo son las respuestas autonómicas y de control motor en pacientes con variantes inmunológicas de miastenia gravis expuestos a activaciones cognitivas y emocionales. Se evaluó en una muestra de personas con diagnóstico confirmado de MG, el índice de arritmia sinusal respiratoria (ASR) como uno de los indicadores de función autonómica (Grossman & Taylor, 2007) , la frecuencia crítica de fusión (FCF) como parámetro del nivel de atención / alertamiento (Curran & Wattis, 2000c), fuerza muscular máxima (Hand-grip) y prueba de sostenimiento (acelerómetro) como indicador de control motor (Ostry & Feldman, 2003)

### **Hipótesis**

La miastenia gravis (MG) se caracteriza por bloqueo de la transmisión colinérgica dada la presencia de autoanticuerpos en contra de los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular. Esta enfermedad presenta diferentes manifestaciones sintomatológicas las cuales varían en función de los grupos inmunológicos; teniendo en cuenta que la acetilcolina es un neurotransmisor que interviene en múltiples funciones corporales como son los procesos cognitivos, emocionales y regulación autonómica, existiera una disfunción colinérgica de tipo central, en el momento en que pacientes con MG estuvieran expuestos a actividades con alta carga cognitiva y emocional presentarían bajo desempeño en las mismas y además los indicadores de regulación autonómica dados por la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), índice de arritmia sinusal respiratoria (IASR) se encontraría alterados.

### **Justificación**

Una enfermedad huérfana es aquella potencialmente mortal, debilitante y crónica cuya prevalencia es menor de 1 por cada 5.000 personas. En Colombia la MG se encuentra dentro de esta categoría. En consecuencia, son pocos los estudios realizados en el país que se enfoquen en la comprensión de la enfermedad más allá de la típica presentación clínica y además teniendo en cuenta la clasificación inmunológica.

Los estudios colombianos han descrito los perfiles sociodemográficos y clínicos (Díaz et al., 2018), calidad de vida (Naranjo García & Ochoa Vera, 2015) y costo efectividad de los tratamientos; sin embargo, el reconocimiento de fallos en la regulación del sistema nervioso autónomo, alteración de la memoria, percepción sensorial, movimiento y alteraciones de salud mental no son reconocidos rutinariamente por el personal de salud tratante, lo cual sin duda influye en la calidad de atención y vida de los pacientes.

Por otro lado, importa resaltar que la vida cotidiana de estos pacientes incluye componentes afectivos y cognitivos con sus repercusiones sobre la regulación autonómica y la estabilidad de los mecanismos de regulación de funciones vitales básicas como la cardiovascular y respiratoria. En este contexto, se necesitó la realización de un primer estudio que permitiera caracterizar y analizar, en pacientes con MG colombianos, las manifestaciones antes descritas teniendo en cuenta no solo la enfermedad propiamente dicha, sino su clasificación inmunológica y la respuesta ante estímulos de activación cognitiva y emocional; y con ello entender en mejor manera el proceso fisiopatológico ligado con las variantes inmunológicas.

## 1 Objetivos

### 1.1 Objetivo General

Evaluar las respuestas autonómicas y de control motor en pacientes con variantes inmunológicas de Miastenia Gravis expuestos a activaciones cognitivas y emocionales.

### 1.2 Objetivos Específicos

- Evaluar los índices de arritmia sinusal respiratoria como indicador autonómico parasimpático en una muestra de pacientes con diagnóstico de miastenia gravis.
- Evaluar indicadores de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con variantes inmunológicas de miastenia gravis expuestos a activaciones cognitivas dadas por restas consecutivas y activación emocional dada por la respuesta a un cuestionario CES-D.
- Evaluar y describir la conductancia eléctrica de la piel como indicador de tono simpático en pacientes con variantes inmunológicas de miastenia gravis expuestos a activaciones cognitivas dadas por restas regresivas y activación emocional dada por la respuesta a un cuestionario CES-D.
- Evaluar las características de la fuerza máxima de flexión de los dedos de la mano y del temblor manual como indicadores de control motor en cada subgrupo de pacientes con MG.
- Describir la respuesta de la frecuencia crítica de fusión como indicador del nivel de alertamiento mental en pacientes con diversas características

## 2 Cuerpo del trabajo

### 2.1 Marco Teórico

#### **Miastenia gravis**

La MG es una enfermedad neuromuscular autoinmune que ha sido asociada genéticamente a los antígenos leucocitarios humanos B8DR3 y el HLA DR14 – DQ5 (Nacu et al., 2015), se ha descrito irregularidad en los centros hiperplásicos del timo, cuyo resultado se evidencia en una cascada de errores de activación de linfocitos T y B, lo que genera la producción de autoanticuerpos dirigidos en el 80% de los casos contra la subunidad  $\alpha$  del receptor nicotínico de acetilcolina (AChR), mientras que en el porcentaje restante de pacientes los anticuerpos van dirigidos a complejos proteicos que ayudan a la formación del clúster de recepción de acetilcolina en la unión neuromuscular como lo es el receptor kinasa de músculo específico (Musk), (Drachman et al., 1987).

La unión de los autoanticuerpos a los receptores produce disminución considerable de estos siguiendo tres mecanismos diferentes: 1) unión de anticuerpos con factores de la vía de complemento en la membrana postsináptica, conduciendo a la formación del complejo de ataque de membrana; 2) unión y reticulación de los AChR postsinápticos aumentando la endocitosis y la degradación y, 3) bloqueo de la unión de la acetilcolina (ACh) a AChR inhibiendo la apertura de los canales iónicos Como resultado se presenta disminución en la amplitud del potencial placa de la neuromotora impidiendo la generación de potencial de acción, resultado que se evidencia clínicamente como debilidad y fatiga muscular (Castro Suarez et al., 2017).

La incidencia de esta enfermedad oscila entre 1.7 a 21.3 casos por cada millón de habitantes, siendo China, Dinamarca, Noruega, Estados Unidos y Uruguay, los países con mayor tasa de incidencia (Carr et al., 2010).

La prevalencia varía dependiendo del espacio geográfico y la población estudiada. En EE.UU se aproxima a los 20 casos por 100.000 habitantes, evidenciado un aumento en las últimas décadas, el cual probablemente se relaciona con mejoría en el esquema terapéutico y sobrevida de los pacientes.

Europa registra gran número de casos en comparación con otros lugares, en Pavía, provincia italiana se han reportado 24 casos por 100.000 habitantes. En China cerca del 50% de los casos reportados son de niños; en Japón el 7% de los casos registrados hacen referencia a pacientes con edades comprendidas entre los 0 y 4 años con predominio de la variación ocular de la enfermedad (Gómez et al., 2013).

México reportó en el año 2010, 587 pacientes diagnosticados con MG, con una mediana de edad de 47 años, existiendo mayor proporción de mujeres que de hombres (Tolosa-Tort et al., 2015). En el año 2017 se publicó un estudio de incidencia en Argentina, donde la densidad ajustada de incidencia fue de 38,8 por 1'000.000 de habitantes (Castro Suarez et al., 2017).

En Colombia, de acuerdo con el Instituto Nacional de Salud, hasta el año 2017 se habían priorizado 2.149 enfermedades huérfanas – raras, dentro de las que se encuentra la MG (Misnaza Castrillón, 2017). La prevalencia de esta enfermedad fue de 0.148 por 100.000 habitantes y se reportaron 73 nuevos casos entre la semana epidemiológica 1 a 52 del 2017, mientras que para el primer semestre del 2019 hay reportados 367 casos (Misnaza Castrillón & González Toloza, 2019).

### **Clasificación**

La MG puede ser clasificada teniendo en cuenta la presencia de autoanticuerpos y los receptores que son atacados, y de acuerdo con las características clínicas.

### **Clasificación inmunológica**

**Seropositiva:** esta clasificación hace referencia a aquellos pacientes que presentan titulaciones positivas de anticuerpos contra AChR de la unión neuromuscular (Hehir & Silvestri, 2018).

El AChR en la unión neuromuscular es un receptor ionotrópico constituido por cinco subunidades, de las cuales se destacan las subunidades  $\alpha$  por ser el sitio de unión para la ACh. Las subunidades que conforman este receptor hacen parte de una familia de proteínas con alto nivel de homologación, permitiendo así una amplia distribución sistémica de dichos receptores. Se destaca su presencia en sistema nervioso periférico en los ganglios simpáticos, parasimpáticos y lamina X de la médula espinal. También se destaca la presencia de estos receptores en sistema nervioso central, específicamente en núcleo estriado, núcleo accumbens, núcleo geniculado lateral del tálamo, hipocampo, corteza prefrontal y lóbulo temporal, de ahí su participación en la regulación de funciones cognitivas (Whitehouse, 2014).

Los estudios reportan que el 90% de los pacientes con MG generalizada y el 50% con MG ocular presentan cantidades elevadas de anticuerpos anti-AChR en valores que oscilaron entre los 17.4 nM/L ((Grob et al., 2008). Aunque no existe una asociación clara entre la presencia de anticuerpos contra AChR y la severidad de los síntomas, se ha encontrado que los pacientes seropositivos responden de manera efectiva a diferentes modalidades de tratamiento dentro de las que se encuentra la timectomía. Esto puede correlacionarse con los resultados de (Namba et al., 1976)) que reportan en el 95% de los pacientes con timoma presencia de anticuerpos que se unen a receptores en músculo estriado.

**Seronegativa:** Cavalcante et al., (2013) clasifican los pacientes como seronegativos cuando existen anticuerpos contra el receptor kinasa de músculo específico (MuskR). El receptor Musk es de tipo metabotrópico, y es la principal proteína de un complejo multiproteico, que

participa en la formación de la unión neuromuscular durante el proceso embrionario, además de ser esencial para el funcionamiento de los AChR, la acetilcolinesterasa y gran variedad de otras proteínas postsinápticas (Ghazanfari et al., 2011).

El 38% de los pacientes que no expresan anticuerpos Anti-AChR presentan valores séricos mayores de 0,5 nM de anticuerpos Anti-MuskR, además de presentar debilidad inusual especialmente en cuello, hombros y músculos respiratorios, aunque no hay suficientes estudios que correlacionen directamente que esta variación inmunológica esté asociada con mayor severidad de la enfermedad, sí se han reportado casos en los que se presenta una marcada atrofia muscular, alteraciones cardíacas y poca respuesta al tratamiento con medicamentos anticolinesterásicos y timentomía (Sanders, El-Salem, Massey, McConville, & Vincent, 2003).

Se cree que la estructura conformacional de los MuskR es similar a los receptores muscarínicos de acetilcolina que se encuentran en el corazón, lo que permite entonces que los autoanticuerpos producidos también ataquen a los receptores muscarínicos, que a su vez explicaría los síntomas relacionados con crono e inotropismo en particular (Burden et al., 2013).

**Doble-seronegativa:** este término es usado para clasificar aquellos pacientes que no presentan anticuerpos Anti-AChR y Anti-MuskR, pero sí presentan anticuerpos contra Agrin y lipoproteína de baja densidad (LRP4) las cuales hacen parte del complejo multiproteico que conforma la unión neuromuscular. A pesar de que el mecanismo fisiopatológico exacto, en el 85% de los pacientes a los que se les detecta anticuerpos contra estas proteínas desarrollan principalmente sintomatología relacionada con fatiga de músculos oculares (diplopía, ptosis palpebral) y sintomatología bulbar (59%) (Rivner et al., 2020). En Colombia comercialmente no se realizan pruebas para identificar y/o cuantificar el nivel de anticuerpos Anti-Agrin y Anti-LRP4 por lo tanto la clasificación de pacientes en esta variante inmunológica se hace a partir de la

ausencia de anticuerpos Anti-AChR y Anti-Musk y la presencia de síntomas anteriormente descritos.

### **Clasificación clínica**

Esta clasificación es propuesta por la Fundación Americana de Miastenia Gravis (MGFA) y está diseñada para identificar subgrupos de pacientes que presentan sintomatología y severidad variada. Dicha clasificación clínica está dada en dos grande grupos:

#### **Miastenia gravis ocular**

De acuerdo con la MGFA, la miastenia gravis ocular (MGO) corresponde a la clase I (Jaretzki et al., 2000). Las manifestaciones clínicas están confinadas netamente a aquella musculatura que controla la motilidad ocular como son los músculos orbiculares del párpado y elevador superior del párpado, con ptosis palpebral, en la mayoría de los casos asimétrica, y diplopía vertical, las manifestaciones clínicas características en este grupo de pacientes.

#### **Miastenia gravis generalizada**

Este grupo incluye pacientes que presentan además sintomatología extraocular generalizada. De acuerdo con la clasificación propuesta por la MGFA se encuentran los grupos II, III, IV y V, esta se presenta en la Tabla 1.

**Tabla 1.***Clasificación clínica*

<b>Clase</b>	<b>Características</b>
Clase I	Miastenia ocular: debilidad pura de músculos externos del ojo y del párpado (puede presentarse debilidad en el cierre palpebral)
Clase II	
	Miastenia generalizada leve: debilidad leve afectando diferentes grupos musculares diferentes a los oculares
Clase IIa	Afecta de manera predominante extremidades, musculatura axial. Puede presentarse debilidad menor en músculos orofaríngeos.
Clase IIb	Afección predominante de músculos orofaríngeos, respiratorios. Puede existir menor debilidad en extremidades y musculatura axial.
Clase III	
	Miastenia generalizada moderada: afectando músculos diferentes a los oculares
Clase IIIa	Afección predominante en extremidades, musculatura axial o ambas. Puede haber debilidad menor o igual en músculos orofaríngeos
Clase IIIb	Afección predominante de músculos orofaríngeos y respiratorios o ambos. Puede haber menor o igual debilidad afectando la musculatura de extremidades, axial o ambas.
Clase IV	
	Miastenia generalizada severa: afección de otros músculos diferentes a los oculares. Puede presentarse debilidad ocular de cualquier magnitud.
Clase IVa	Afección predominante de musculatura de extremidades o axial. Puede haber menor o igual debilidad en musculatura orofaríngea.
Clase IVb	Predominantemente afectando musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede también existir igual o menor afección de la musculatura en extremidades o axial.
Clase V	Crisis miasténica: es definida por intubación con o sin ventilación mecánica, excluyendo cuando se usa para manejo postoperatorio de rutina.

Tomado y modificado de Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. Task Force of Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America, A. Jaretzki III, R.J. Barohn, et al. Neurology.

### 2.1.1 Cuadro clínico

La debilidad muscular y fatiga constituyen los síntomas característicos, sin embargo, no son los únicos. El inicio de la sintomatología en la MG seropositiva tiene un comportamiento bimodal, de inicio temprano en pacientes menores de 50 años e inicio tardío en aquellos mayores de 50 años.

Los síntomas iniciales constituyen debilidad de musculatura extraorbital y palpebral, con diplopía y ptosis palpebral, entre un 15% y 25% de los pacientes permanecen con síntomas aislados por un período aproximado de dos a tres años, con la posibilidad de generalización baja. La ptosis se presenta de forma unilateral, sin embargo, cuando es bilateral es asimétrica y alternante.

A medida que progresa la enfermedad se involucran grupos musculares faciales que producen pérdida de expresiones faciales, disfagia, regurgitación nasal, fatiga al masticar, hablar, voz nasal o hipofonía. La debilidad cervical aparece por afección de musculatura flexora, en algunos casos la aparición de debilidad bulbar se reconoce con disnea, ortopnea y compromiso diafragmático.

El compromiso de la musculatura de las extremidades puede o no presentarse asociada a debilidad ocular o bulbar, siendo esta simétrica con predominio proximal. La debilidad muscular se incrementa después de la actividad física rigurosa, por tanto, es más común su presentación al final del día. Además de la actividad física, situaciones de estrés emocional, enfermedades infecciosas, oscilaciones del ciclo menstrual y embarazo aumentan la debilidad y pueden precipitar crisis miasténicas.

Típicamente no se describen alteraciones en la sensibilidad sin embargo, (Tekeli et al., 2015) reportan anosmia e hiposmia; además la percepción táctil se ha descrito como anormal, en el 67% de pacientes con aumento de la percepción respecto a personas saludables (Leon-Ariza et al., 2016).

Las diferencias clínicas en los subgrupos inmunológicos de MG pueden superponerse, aunque se sabe que en los pacientes seronegativos el curso de la enfermedad es más severo pues hay afección de musculatura bulbar y respiratoria. Los pacientes dobleseronegativos presentan síntomas similares a los anteriormente descritos.

### **Comorbilidades**

Algunos reportes de caso clínico sugieren la presencia de diferentes enfermedades de manera concomitante con la MG, se han reportado alteraciones de tipo cardíaco, enfermedades autoinmunes, trastornos hipertensivos y diabetes mellitus asociada a la terapia con corticoides.

Ashok et al., (1983) reportaron en su estudio la evaluación cardíaca usando ECG, fonocardiograma antes y después de una dosis terapéutica de neostigmina (anticolinesterásico) de 10 pacientes con diagnóstico de MG, mostrando onda T aplanada, depresión de segmento ST, pobre progresión de onda R en las derivaciones V1 a V3, todas estas alteraciones mostraron resolución después de la toma del medicamento. La frecuencia cardíaca antes del medicamento se encontró entre 58 - 92 latidos por minuto (promedio 76) antes del medicamento, pero disminuyó de manera significativa ( $p < 0.001$ ) a 50 - 76 latidos por minutos (promedio 68), una vez fue administrada la neostigmina.

Hofstad et al., (1984) encontraron en el 20% ( $n = 108$ ) de sus pacientes signos de enfermedad cardíaca, 16% no presentaba sintomatología obvia de enfermedad cardíaca, otro 10% presentaba manifestaciones, las cuales eran principalmente arritmias. Las arritmias presentadas con mayor frecuencia fueron fibrilación auricular, bradicardia, bloqueo atrioventricular y asistolia. Adicionalmente se encontraron pacientes con insuficiencia cardíaca e incluso muerte súbita; las autopsias reportaron posible infarto miocárdico y miocarditis focal asociada principalmente a timoma.

Otra de las alteraciones cardíacas que ha sido reportada en pacientes con MG es el síndrome de Takotsubo, principalmente en pacientes durante crisis miasténica. Thanaviratananich et al., (2014) reportaron el caso de una mujer de 42 años, quien por un año presentó diplopía, ptosis palpebral y timoma el cual fue removido quirúrgicamente, además de recibir quimioterapia con

cisplatino y etopósido; la paciente desarrolló debilidad generalizada tratada con ventilación mecánica, durante la cual la paciente presentó hipocinesia y dilatación ventricular, además de fracción de eyección ventricular (FEV) del 15%. Una vez la crisis miasténica fue resuelta con tratamiento de corticoides, inmunoglobulinas IV, anticolinesterásico, la función cardiaca (FEV) aumentó al 45%, se resolvió la falla cardiaca transitoria y se hizo el diagnóstico de síndrome de Takotsubo o Síndrome del Corazón roto.

Otro grupo de comorbilidades frecuente en MG son aquellas de tipo inmunológico, Mao et al., (2011) mostraron en su revisión sistemática, una frecuencia de enfermedades autoinmunes del 13% (IC 95%: 12 – 13%), las mas comunes son: enfermedad de Graves (7% IC 95% 5 - 8), tiroiditis de Hashimoto (3% IC 95% 2 – 4), artritis reumatoide (3% IC 95% 2 – 4), adicionalmente se encontró que la frecuencia de trastornos autoinmunes fue significativamente mayor en las mujeres (OR 2.71,  $p < 0.00001$ ) y pacientes seropositivos (OR 3.68,  $p = 0.004$ ).

### **Enfoque terapéutico**

El manejo de los pacientes con MG se propone desde un enfoque preventivo y sintomático; el objetivo principal es mantener a los pacientes en un estado de manifestaciones sintomatológicas mínimas que les permitan tener una calidad de vida adecuada. En la tabla 2, se relaciona el enfoque terapéutico:

**Tabla 2.**  
*Enfoque terapéutico*

<b>Enfoque farmacológico</b>	<b>Enfoque quirúrgico</b>
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	
Agentes inmunosupresores	
Plasmaféresis	Timectomía
$\gamma$ -globulina intravenosa	

Fuente: Autoría propia a partir de revisión de literatura

### **Enfoque farmacológico**

#### **Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AntiAChE)**

Son el primer paso para el manejo sintomático de la MG. Su mecanismo de acción se basa en prevenir la hidrólisis de la ACh por la acetilcolinesterasa (AChE) en los sitios de transmisión sináptica; de esta manera la biodisponibilidad de la ACh aumenta mejorando así la acción del neurotransmisor en la hendidura sináptica (Taylor, 2018).

El aumento de la concentración de ACh tanto en sinapsis nicotínicas y muscarínicas produce diferentes efectos, los cuales pueden predecirse si se conocen los lugares donde fisiológicamente se libera la ACh por impulsos nerviosos, el grado de actividad del impulso y las respuestas a la ACh de los órganos efectores correspondientes. Los agentes AntiAChE pueden estimular receptores muscarínicos de órganos efectores autónomos, también pueden producir estimulación seguida de depresión o parálisis de todos los ganglios autónomos y de músculo esquelético (efecto nicotínico) y finalmente estimulación con la seguida depresión ocasional de receptores colinérgicos pre y postsinápticos en el sistema nervioso central (Taylor, 2018).

El bromuro de piridostigmina (Mestinon®) es el agente farmacológico más común; el inicio de su acción ocurre entre 30 a 60 minutos y su pico máximo de acción es a las 2 horas, pierde su actividad después de 4 horas. La dosis usualmente oscila entre 60 mg cada 4 a 6 horas, no se han observado beneficios en dosis mayores a los 240 mg / día (Levinson, 2013).

Los efectos nicotínicos incluyen fasciculaciones, calambres musculares y al sobrepasar la dosis como efecto secundario se produce debilidad muscular, mientras que los efectos muscarínicos son diarrea, dolor abdominal, palpitaciones, aumento de la sudoración y secreciones nasales y bronquiales (Taylor, 2018).

Es importante resaltar que la piridostigmina ha demostrado tener efecto cardioprotector ya que aumenta la VFC y baroreflejo (BRF) en ratas sin alteraciones y en adultos sanos expuesto a

estrés mental. De igual manera se ha demostrado que en individuos con enfermedad arterial coronaria la piridostigmina disminuye la frecuencia cardíaca en reposo y repolarización ventricular (evidenciado en el intervalo QTc), además de mejorar la tolerancia al ejercicio (RN et al., 2013).

Nóbrega et al., (2001) midieron los indicadores de VFC en 17 sujetos sanos tras la administración de 30 mg de piridostigmina, al realizar monitoreo Holter de 24 y 48 horas, se encontró que el intervalo RR en los sujetos que recibieron piridostigmina fue mayor que en aquellos que recibieron placebo ( $p = 0.003$ ). La desviación estándar de los intervalos RR medidos en milisegundos o SDNN fue mayor en aquellos que recibieron la piridostigmina que en aquellos que recibieron placebo ( $p = 0.017$ ). Los autores manifiestan que a pesar de que la piridostigmina no atraviesa la barrera hematoencefálica, el efecto del aumento en los indicadores de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) se debe al aumento persistente de la acetilcolina en las terminaciones nerviosas (sistema nervioso periférico).

### **Agentes inmunosupresores**

Son utilizados para disminuir la respuesta inmunitaria en trasplante de órganos y enfermedades autoinmunitarias como es el caso de la MG. Las familias de fármacos utilizados en MG son glucocorticoides, agentes antiproliferativos/antimetabólicos (Castro Suarez et al., 2017).

### **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides son considerados como medicamentos de primera línea inmunosupresora para el tratamiento de la MG. Los fármacos pertenecientes a esta clase poseen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores amplios especialmente de tipo celular ya que regulan negativamente la expresión de genes que codifican para la generación de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ , Interferón  $\gamma$ ), prostaglandinas así como COX-2 NOS2 por medio de la disminución de síntesis de DNA, en la misma dirección inducen

redistribución linfocitaria, disminuyendo de manera rápida y temporal la cantidad de estas células en sangre periférica (Schimmer & Funder, 2018).

El glucocorticoide de elección en MG es la prednisona, la cual es utilizada cuando los síntomas no son controlados apropiadamente. Algunos pacientes pueden experimentar empeoramiento temporal cuando se inicia la prednisona a dosis altas, por tal motivo se recomienda que se inicie el esquema con dosis bajas las cuales irán aumentando de manera gradual 10 mg cada 3 dosis. El tiempo de duración de la acción del medicamento es intermedio, oscilando entre 12 – 36 horas; teniendo en cuenta que la dosis máxima es de 100 mg el tratamiento debe mantenerse entre 3 a 4 meses hasta lograr mínimas manifestaciones sintomatológicas y después disminuirse gradualmente. Los efectos secundarios de la prednisona debido a su uso a largo plazo incluyen riesgo de Síndrome de Cushing, debilidad muscular proximal, hematomas, fragilidad ósea, retención de sodio y de líquidos (Adams et al., 2008) (Schimmer & Funder, 2018).

#### **Agentes anti proliferativos/anti metabólicos**

El fármaco de elección es la azatioprina, la cual constituye un anti-metabolito purínico que inhibe la síntesis de purinas evita la proliferación celular y contrarresta múltiples funciones linfocitarias. El tratamiento en pacientes con sintomatología significativa empieza a partir de 50 mg/día, aumenta 50 mg cada 1 a 2 semanas hasta alcanzar una dosis de 3 mg/kg/día y el inicio de la respuesta clínica puede tardar un año, de ahí la administración concomitante con prednisona (Melzer et al., 2016).

La azatioprina es absorbida satisfactoriamente y alcanza su pico máximo entre 1 y 2 horas después de administrada, presenta una semivida de 10 minutos y su principal metabolito (6-mercaptopurina) tiene una semivida de 5 horas. Los principales efectos adversos de este medicamento son la supresión de la médula ósea acompañado de leucopenia, trombocitopenia,

anemia, hepatotoxicidad, alopecia, pancreatitis y mayor riesgo de neoplasias (Krensky et al., 2006).

### **Enfoque quirúrgico**

#### **Timectomía**

La timectomía está indicada en todos los pacientes con timoma, sin importar su clasificación clínica (ocular, generalizada), cuando hay ausencia de timoma se considera beneficiosa en aquellos pacientes con MG generalizada y presencia de anticuerpos anti-AChR.

Wolfe et al., (2016) entregan evidencia que soporta la timectomía como enfoque terapéutico adyuvante en la mejoría clínica de los pacientes, además de reducir la necesidad de medicamentos inmunosupresores.

Los beneficios de la timectomía no son inmediatos, se encontró que la dosis de anticolinesterásico en los pacientes inmediatamente después de la cirugía fue de 250 mg/día y 10 años después la dosis disminuyó significativamente a 115.7 mg ( $p = 0.03$ ); la tasa de remisión un año después en pacientes timectomizados fue de 10.3% y diez años post-timectomía aumentó al 41.7% (Nóbrega et al., 2001).

#### *2.1.2 Pronóstico*

El pronóstico de la MG se ha modificado; la calidad de vida de los pacientes ha mejorado y las tasas de mortalidad han disminuido significativamente. Un oportuno diagnóstico, el adecuado reconocimiento de sus signos y síntomas de crisis, permiten un adecuado tratamiento, lo cual mejora el pronóstico para el mayor número de pacientes (Naranjo García & Ochoa Vera, 2015).

A continuación, se presentarán aspectos importantes para la comprensión de la base conceptual de las pruebas y evaluaciones realizadas en el presente trabajo de investigación.

### **Neurofisiología del sistema cardiovascular**

El sistema cardiovascular es regulado por los centros ubicados en la médula del tronco encefálico, los cuales integran información sensorial de los propioceptores, quimiorreceptores y barorreceptores, con la información proveniente de la corteza cerebral y el sistema límbico (Barret et al., 2013). El sistema cardiovascular responde a las señales sensoriales y la información recibida en los centros cerebrales superiores, lo cual permite un equilibrio autonómico por medio de las motoneuronas simpáticas y parasimpáticas.

El sistema nervioso simpático (SNS) impulsa el aumento en la actividad cardíaca (aumento de la frecuencia cardíaca, FC), como resultado de la liberación de noradrenalina y adrenalina, neurotransmisores que se unen a los receptores betaadrenérgicos (predominantemente  $\beta_1$ ) localizados en las fibras cardíacas. El efecto contrario, la disminución de la tasa de despolarización (disminución de FC) es causado por la liberación de acetilcolina y su unión con los receptores muscarínicos, efecto que es comandado por el sistema nervioso parasimpático (SNP) de manera especial por el nervio vago, el cual inerva los nodos sinusal, auriculoventricular y músculo auricular (Shaffer & Venner, 2016).

En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio de interacción dinámica entre el SNS y SNP. El control del SNP predomina en reposo y genera frecuencias promedio de 75 latidos por minuto (lpm) al reducir las frecuencias cardíacas mayores sostenidas por el tono simpático. La acción parasimpática del sistema nervioso tiene la capacidad de enlentecer el corazón en 20 o 30 lpm o detenerlo brevemente (Opthof, 1970). De lo anterior se puede ilustrar la respuesta antagónica acentuada, en donde los nervios parasimpáticos ejercen su acción más rápida ( $<1$  sg) que los nervios simpáticos ( $>5$  sg). La función del SNA en la regulación latido a latido de las variables hemodinámicas es determinante en la adaptación cardiovascular. Asimismo, el control

cardiovascular, expresado en variables hemodinámicas temporales, es un reflejo directo de la modulación autonómica, la cual es usada como prueba de funcionamiento o detección de disfunción de esta. Una de las estrategias para el estudio del control de la frecuencia cardíaca (cronotropismo) suele ser el análisis de la variabilidad de dicha frecuencia.

### **Variabilidad de la frecuencia cardíaca**

La FC es uno de los parámetros no invasivos más utilizados en el análisis y en la valoración de la actividad cardíaca (Rodas et al., 2008). En los seres vivos los latidos ocurren con una frecuencia variable en el tiempo, partiendo de esto se define la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) como el cambio en el intervalo de tiempo entre latidos consecutivos.

Esta variación se encuentra mediada por múltiples factores reguladores que trabajan a diferentes escalas de tiempo dentro de las que se encuentran los ritmos circadianos, temperatura corporal central, procesos mentales, emocionales, sistema respiratorio, además de la edad, sexo, posición corporal, etc.

El estudio de la VFC permite identificar la capacidad que tiene el individuo para adaptarse a situaciones de estrés. Un mayor índice de variabilidad del ritmo cardíaco, como indicador de la función del sistema nervioso autónomo es una manera indirecta de medir acondicionamiento físico, la cual se asocia a mayor adaptación al estrés y sobrevida. En contraste un bajo índice de VFC se ha identificado como marcador patológico de hipertensión arterial, arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía isquémica (Nóbrega et al., 2001).

El análisis de la VFC puede hacerse, entre otras formas, en función del tiempo o en función de las bandas de frecuencia, con registros desde los 5 minutos hasta 24 horas; en cada caso existen parámetros que se han relacionado con el funcionamiento de los SNS y SNP, en la tabla 3, se relacionan los diferentes parámetros.

**Tabla 3.**

*Parámetros comunmente evaluados en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en los dominios del tiempo y la frecuencia*

<b>Parámetros en el dominio de la frecuencia</b>	
<b>Parámetro</b>	<b>Proceso/Indicador fisiológico</b>
<b>Frecuencia ultralenta (ULF)</b>	Procesos lentos (ritmos circadianos, metabólicos, SNS, SNP)
<b>Frecuencia muy lenta (VFL)</b>	Regulación de temperatura, SNS, SNP
<b>Frecuencia lenta (LF)</b>	SNS, SNP, barorreflejo
<b>Alta frecuencia (HF)</b>	Inhibición y activación del nervio vago por la respiración (ASR)
<b>Parámetros en el dominio del tiempo</b>	
<b>SDNN/SDANN</b>	SNS, SNP
<b>pNN50, pNNx</b>	SNP
<b>HR Max – HR Min</b>	SNP
<b>rMSSD, SDDSD</b>	SNP

Fuente: Autoría propia a partir de revisión de literatura. SNS: Sistema nervioso simpático,

SNP: Sistema nervioso parasimpático

Una de las estrategias para inducir variaciones cronotrópicas y evaluar su ajuste consiste en el estudio de la relación entre las oscilaciones de los movimientos respiratorios (controlados o espontáneos) con las variaciones en la frecuencia de latidos cardiacos.

### **Arritmia sinusal respiratoria (ASR)**

La ASR se define como la variación de la FC durante el ciclo respiratorio, fue descrita por primera vez por Ludwing en 1847. Su evaluación de esta permite determinar las características de la interacción entre las frecuencias respiratorias y cardíacas, incluida la influencia que tiene la frecuencia y amplitud respiratoria en la FC. La población general tiene un amplio índice de ASR desde la infancia que persiste en la adultez y disminuye paulatinamente con la edad; la medida de la ASR puede variar según la edad, el sexo y la condición física entre otras. La disminución en sus índices está asociado a disfunción autonómica (Porges et al., 1982).

Esta arritmia es producida por las respuestas reflejas autonómicas, donde los estímulos que las desencadenan se relacionan con los cambios de presión que se producen en la aurícula derecha, en los barorreceptores carotídeos, en los aórticos y en los mecanorreceptores del parénquima pulmonar; los que en su conjunto inducen una inhibición parasimpática durante la fase inspiratoria y lo contrario durante la fase espiratoria. Es de importancia destacar el control de la FC a cargo del bulbo raquídeo y el papel del núcleo ambiguo el cual aumenta la estimulación del SNP por medio del nervio vago que da como resultado una liberación de acetilcolina y por tanto disminución de la FC en la fase de espiración. El efecto opuesto es observado durante la inhalación, en donde se ve involucrados el núcleo accumbens en la inhibición vagal, dando como resultado un aumento de la FC (Grossman & Taylor, 2007). Por otro lado, las oscilaciones de los ajustes autonómicos repercuten sobre otras variables hemodinámicas, bien sea por los mecanismos de acción directa sobre el corazón o sobre la dinámica vascular. Otro indicador de estos procesos puede ser el tiempo de tránsito de pulso.

#### **Tiempo de tránsito de pulso (TTP)**

El tiempo de tránsito de pulso se refiere al intervalo de tiempo entre el movimiento de la onda de pulso entre dos puntos inicialmente fijados. El TTP ha sido un indicador utilizado de manera frecuente como indicador de tono simpático, esto debido a la actividad simpática sobre los receptores vasculares  $\beta_1$  la cual supone cambios en el tono vascular (aumento o disminución) y por ende en la presión arterial. Se ha reportado cambios en orden de milisegundos en el TPP al realizar actividades de cálculos aritméticos, estímulos discriminativos e incluso efecto de agentes farmacológicos (Cacioppo et al., 1982).

En general, la dinámica del sistema autónomo se evalúa a través de los efectos visibles sobre otros sistemas, en ese aspecto uno de ellos que está esencialmente innervado por el sistema

simpático es el responsable de la sudoración. Este proceso puede evaluarse finamente a través de las medidas de los cambios de conductancia eléctrica de la piel.

### **Conductancia eléctrica de la piel**

La conductancia eléctrica de la piel o actividad electrodérmica hace referencia a los cambios de las propiedades eléctricas la piel a partir de la producción de sudor o cambios en el flujo sanguíneo de los vasos que se encuentran cercanos a las glándulas ecrinas. Como es bien conocido la inervación de las glándulas ecrinas está dada por la rama simpática del sistema autónomo y como única excepción trabaja con receptores colinérgicos de tipo M3 y acetilcolina como neurotransmisor (Dawson et al., 2007). El número de glándulas ecrinas en la palma de las manos y plantas de los pies alcanza cerca de las 2.000 glándulas por centímetro cuadrado, lo anterior hace que sean las manos uno de los lugares predilectos para la instalación de los electrodos de registro (Carretié & Iglesias, 1997).

La literatura propone un primer nivel de control de la conductancia compuesto por corteza premotora y frontal, un segundo nivel en el que se encuentra hipotálamo, sistema límbico y finalmente un tercer nivel de control que se encuentra en la formación reticular y tallo cerebral. La influencia simpática inhibitoria y excitatoria está distribuida a diferentes partes del sistema nervioso central, esto explica porque la conductancia eléctrica de la piel es un indicador confiable de estados de activación.

Los cambios en la actividad autonómica y en la neurotransmisión colinérgica no sólo se inducen por estímulos externos o modificaciones de las variables reguladas de los sistemas que controla, también se modifica por la activación directa de los procesos mentales y los procesos de control motor, por tal motivo para este trabajo de investigación, se consideró importante la evaluación de la capacidad cognitiva y su cambio en el tiempo, además de la actividad motora, en

especial el tremor manual como indicador de control motor, para esto a continuación se define los términos fatiga cognitiva, tremor, su clasificación y la implicación fisiológica de esta.

### **Fatiga cognitiva**

La fatiga es reportada como síntoma debilitante en un 45% de la población y entre el 2% y 11% de los encuestados reportan haber sentido fatiga en los últimos 6 meses (Kluger et al., 2013). Pedraz-Petrozzi, (2018) definen fatiga como una manifestación clínica correlacionada con múltiples patologías y localizaciones en el sistema Nervioso Central (SNC), que se reflejan en una disminución del rendimiento cognitivo. Esencialmente la fatiga muscular se caracteriza por una disminución reversible de la magnitud de la fuerza como resultado de activaciones repetidas o sostenidas.

La Academia Americana de Neurología (AAN) reporta un estimado de prevalencia en diferentes enfermedades neurológicas, dentro de las que se incluye la MG con una prevalencia del 75% al 89%. En otro orden la AAN propone los siguientes dominios contribuyentes en la aparición de fatiga en enfermedades neurológicas: factores homeostáticos, fisiológicos periféricos y centrales (Kluger et al., 2013).

Respecto a la fatiga cognitiva, está puede definirse como una pérdida de la capacidad de concentración y atención como consecuencia de la actividad física o cognitiva prolongada (Jordan et al., 2017a). La concentración se refiere a la cantidad de recursos atencionales dedicados a una actividad o fenómeno mental específico; y en el mismo sentido, la atención hace parte de procesos psicológicos básicos que junto con la memoria fortalecerán procesos superiores que llevarán a la estructuración del pensamiento y el razonamiento (Fernández Olaria & Flórez, 2019).

El sistema neuronal que sustenta los procesos atencionales incluye la acción de la formación reticular encargada de conducir impulsos y estímulos hasta la corteza; los colículos

superiores los cuales permiten dirigir la atención de un objeto a otro, que atraen los estímulos externos al campo visual. También participan en este proceso neurocognitivo el tálamo, el giro del cíngulo, los lóbulos parietales, frontales y el cerebelo (i Mir, 1997).

Desde una mirada neuroquímica, se identifica la participación de la acetilcolina la cual interviene en el control motor, en la actividad del SNA especialmente el SNP, en la producción y gestión hormonal, y en este caso particular en la conciencia, en la atención, en el aprendizaje, en la formación de recuerdos en los procesos atencionales, en los de aprendizaje y en la consolidación de memoria (Kandel et al., 2013a)

En relación con la evaluación de la atención y de la concentración González & Ramos, (2006) proponen cinco aspectos susceptibles de evaluar: codificación, atención enfocada, flexibilidad de cambio, sostenimiento y estabilidad de la atención. Para evaluarla existen gran variedad de pruebas que pueden ser llevadas a cabo utilizando equipos especializados o pruebas psicométricas.

Se destaca entonces la utilización de estímulos intermitentes (Flicker) para la evaluación de la frecuencia crítica de fusión (FCF) como indicador de fatiga cognitiva y nivel de alertamiento (Bartley, 1957). Lo anterior puede definirse como el punto en el que se produce una alteración del estado perceptual visual de intermitencia de la fusión (ascendente) y la fusión de la intermitencia (descendente). Este método ha sido ampliamente utilizado en valoraciones de la relación entre psicofármacos y sus efectos sobre el nivel de consciencia (Carmel et al., 2006).

Aunque las bases fisiológicas de la percepción de estímulos Flicker son complejas, estas se encuentran bien establecidas; la luz emitida a través de la cámara tiene influencia directa en la actividad cortical, además de activar diferentes áreas cerebrales en especial aquellas localizadas

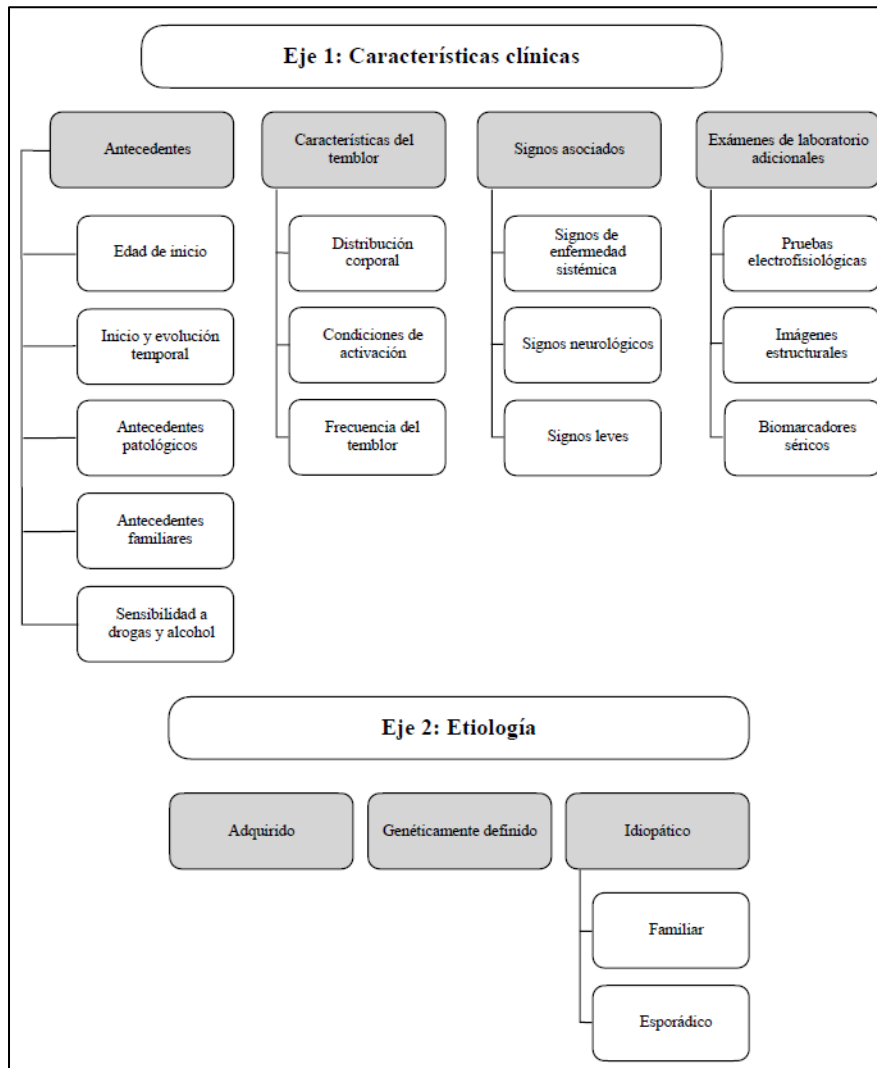
en la región occipital, esto ha sido estudiado y demostrado en humanos y modelos animales haciendo uso del electroencefalograma (Curran & Wattis, 2000a), (Mejía Orduz, 2013a).

Curran & Wattis, (2000a) proponen el método de los límites como protocolo para la valoración de los umbrales ascendente y descendente. El umbral ascendente es el límite para distinguir la fusión o la apariencia continua de un estímulo intermitente presentado a frecuencias crecientes. El umbral descendente es el límite para distinguir la apariencia intermitente de un estímulo dado a frecuencias descendentes.

### **Tremor**

El tremor es definido como un movimiento rítmico y oscilatorio que se produce de manera involuntaria en alguna parte del cuerpo de manera fisiológica. El tremor no es visible a menos que aumente como producto de fatiga o ansiedad (Borges & Ballalai Ferraz, 2006).

De acuerdo con Bhatia et al., (2018) para la clasificación del tremor es necesario tener presentes dos ejes; el primero tiene que ver con la historia médica del paciente y las características clínicas del tremor, el segundo eje involucra la etiología del tremor el cual puede ser por factores genéticos, adquiridos o idiopáticos. En la figura 1 se resumen los dos ejes de clasificación. Se describen a continuación de manera breve lo tipos de tremor de interés para el presente trabajo de investigación.

**Figura. 1***Ejes para clasificar el temblor*

Traducción y modificación del autor. Tomado de: Consensus Statement on the Classification of Tremors, From the Task Force on Tremor of the international Parkinson and Movement Disorder Society. Bhatia et al., (2018)

### 2.1.3 *Tremor fisiológico*

Los mecanismos del temblor fisiológico permanecen aún sin entender y son tema controversial, sin embargo, los investigadores proponen que este es el resultado de la modulación rítmica de unidades motoras causada por un proceso de servomecanismo derivado del arco reflejo.

Es un componente involuntario, propio al movimiento normal, que incluso se encuentra presente en reposo, es detectable de manera principal en las manos en el momento de ejecutar algún movimiento voluntario, pero puede ser detectado en cualquier parte del cuerpo (Allum et al., 1978).

La generación del tremor fisiológico se cree que está dada por dos factores, el primero se refiere a las propiedades mecánicas de las estructuras anatómicas (unidades motoras reclutadas en el movimiento, capacidad elástica de las fibras musculares) y frecuencias de estimulación, el segundo factor se cree que está generado por estructuras del SNC. A este factor Kandel et al., (2013b) le llama ruido neuronal, y lo describe como la variación en el potencial de membrana de motoneuronas y receptores; además se propone un centro de control púlsatil (oliva inferior) capaz de sincronizar las motoneuronas y combinar además las diversas señales premotoras que hacen parte de un movimiento significativo (Llinás, 2002).

Tal como se mencionó anteriormente, el tremor fisiológico es resultado de la interacción de componentes anatómicos y de control, por lo tanto está siempre presente aunque clínicamente no sea visible. Las frecuencias de oscilación se encuentran entre los 8 Hz y 12 Hz, sin embargo, al adoptar una postura o realizar ejercicios isométricos es posible, evidenciar este tremor. El tremor fisiológico puede exacerbarse (ser visible) por situaciones de estrés, ansiedad, fatiga muscular, hipoglicemia, hipertiroidismo, uso de medicamentos como teofilina, alfa-adrenérgicos, valproato de sodio, flunarizina y antidepresivos principalmente los inhibidores de la recaptación de serotonina (Borges & Ballalai Ferraz, 2011).

La evaluación de las frecuencias de oscilación del tremor es importante, sin embargo, es difícil la diferenciación entre lo que podría ser tremor fisiológico exacerbado o un síndrome patológico, puesto que los rangos de frecuencias entre lo patológico y lo “*normal*” se superponen.

La Sociedad Internacional de Parkinson y desórdenes de movimiento brinda una categorización (división) de las frecuencias de tremor que pueden encontrarse: baja frecuencia < 4 Hz, frecuencia media 4 – 8 Hz, fisiológico 8 – 12 Hz, alta frecuencia > 12 Hz. Por lo anteriormente mencionado, se sugiere además de la evaluación de las frecuencias, realizar una valoración de la amplitud de oscilación, ya que por ejemplo en la enfermedad de Parkinson las frecuencias y amplitudes son bajas, esto finalmente por la deficiencia dopaminérgica (Bhatia et al., 2018).

A continuación se mencionará de manera breve la definición de tremor esencial, parkinsoniano y tremor inducido por medicamentos.

### **Tremor esencial**

Es reconocido como un tremor aislado de presentación bilateral en extremidades superiores que puede aparecer al mantener la postura o al iniciar alguna actividad motora, en algunas ocasiones puede involucrar tremor en cabeza, voz y extremidades inferiores, no se encuentra alteración en la escritura. No está asociado a ningún tipo de sintomatología neurológica como ataxia o parkinsonismo y su duración es de al menos 3 años, disminuye con el consumo de alcohol. Las frecuencias de oscilación de este tipo de tremor oscilan entre 4 a 12 Hz (Reich, 2019).

### **Tremor parkinsoniano**

Se reconoce por inicio entre 6 y 12 meses, generalmente entre el 5 al 15% de los pacientes presentan antecedentes familiares en primer grado de consanguinidad, no hay respuesta (disminución) frente al consumo de alcohol. Generalmente se presenta con rigidez, signo de rueda dentada, unilateral, puede verse afectadas extremidades inferiores, superiores, quijada, labios y lengua, además de estar presente en el momento de caminar. Las frecuencias de oscilación se

encuentran entre 3 – 6 Hz y se destaca también la disminución en la amplitud de oscilación (Reich, 2019).

### **Tremor inducido por medicamentos**

Las características de este tipo de tremor dependen directamente del medicamento y de la predisposición del individuo. Como se mencionó, algunos medicamentos como el valproato de sodio, agonistas beta-adrenérgicos, antidepresivos tipo inhibidores de la recaptación de serotonina producen características similares al tremor fisiológico exacerbado; los medicamentos bloqueadores dopaminérgicos producen temblor en reposo y el uso a largo plazo de neurolépticos producen tremor postural y de acción. Las frecuencias de oscilación del tremor tardío que aparece tras el uso de neurolépticos es de 3 a 5 Hz (Borges & Ballalai Ferraz, 2011).

## **2.2 Estado del arte**

### **Evaluación de VFC en miastenia gravis**

Las características clínicas usuales de presentación de la MG no incluyen una disfunción del SNA, sin embargo, diversos estudios han sido realizados para evaluar la función autonómica de estos pacientes, como es el caso del estudio realizado por Peric et al., (2011) quienes evaluaron el control autonómico en 21 pacientes con diagnóstico médico de MG + timoma y 21 sujetos sanos como grupo control; la edad media de los pacientes fue de  $53.2 \pm 9.9$  años, en el momento de la evaluación el 42.8% se encontraba en una clasificación clínica de IIB.

La evaluación de los pacientes se realizó con el test estándar de evaluación cardiovascular de Ewing, el cual consiste en una batería de 5 pruebas consecutivas. Para la evaluación del sistema nervioso parasimpático (SNP) se identifica la variación de la frecuencia cardíaca con la maniobra de Valsalva, con respiración controlada pidiéndole al sujeto que respire de manera controlada

logrando 6 respiraciones en un minuto y finalmente se calcula el índice 15:30 el cual identifica la variación de la frecuencia cardíaca en los cambios de posición.

Para la evaluación del sistema nervioso simpático (SNS) se evalúa la respuesta de la presión arterial con la bipedestación y la presión arterial con la contracción isométrica sostenida (prueba de Handgrip). Cada una de las pruebas tenía un puntaje entre 0 – 2, donde 0 = normal, 1 = borderline (riesgo), 2 = anormal. Finalmente se calculó la disfunción autonómica expresada como la suma de las pruebas de SNS y SNP. De otro lado en este estudio realizaron el análisis de VFC en función del dominio de la frecuencia usando registros electrocardiográficos continuos de 20 minutos y análisis de VFC en función del tiempo calculando el intervalo RR, SDNN, rMSSD, pNN<sub>50</sub> de registros de holter de 24 horas.

Los autores encontraron puntajes mayores en la prueba de Valsalva y cambios de posición en los pacientes, siendo estos significativamente mayores en relación con los sujetos sanos ( $p < 0.01$ ). En relación con los indicadores de VFC en el dominio del tiempo no se encontraron diferencias entre los sujetos sanos y los pacientes con MG ( $p > 0.05$ ) en el intervalo RR, SDNN, sin embargo los índices como el SDNN Index, rMSSD y pNN<sub>50</sub> fueron significativamente menores en los pacientes con MG y timoma ( $p < 0.01$ ), con los datos anteriormente mencionados los autores concluyen que los resultados representan una alteración de tipo parasimpático en los pacientes.

Siguiendo con la evaluación de la función autonómica en MG, Kocabas et al., (2018a) estudiaron en 30 pacientes con edades entre los 25 y 69 años (15 mujeres – 15 hombres), el IASR utilizando ejercicios de respiración controlada con una frecuencia de 0.1 Hz como actividad de activación parasimpática principalmente. El IASR se estimó al calcular la diferencia de frecuencia cardíaca máxima en inspiración y espiración, y se encontró que de los pacientes el 23.3% (7)

tuvieron un índice normal ( $\geq 15$  latidos/minuto de diferencia), 23.3% (7) borderline/riesgo (11 – 14 latidos/minuto) y 53.3% (16) anormal ( $\leq 10$  latidos/minuto).

Hamed et al., (2015), hicieron registros electrocardiográficos de 24 horas continuas para evaluar y analizar la VFC en 20 pacientes con MG y 20 sujetos de control, los parámetros que utilizaron para esto fueron el SDNN, SDANN y pNN<sub>50</sub>, calculados a partir de los registros de 24 horas. Se encontró, entonces que los pacientes presentaron bajos índices de VFC (p: 0.001) en todos los parámetros evaluados, no asociados a la duración de la enfermedad.

Finalmente, quizá el estudio más completo que se ha realizado es el de Nikolić et al., (2014b) quienes analizaron la presencia de disfunción autonómica teniendo en cuenta la clasificación inmunológica de los pacientes con MG (seropositivos + timoma = 27, seropositivos sin timoma = 21, seronegativos = 23) cada grupo fue comparado con un grupo control sano. Para la evaluación del SNA se utilizó el test de Ewin el cual fue explicado anteriormente y para el cálculo de los indicadores de VFC en el dominio del tiempo se utilizaron registros Holter de 24 horas. En el grupo seropositivo + timoma se encontró de manera significativa disfunción de tipo simpático (evaluado con variaciones de presión arterial en prueba de Handgrip y cambios ortostáticos) y parasimpático (evaluado con indicadores de VFC en cambios ortostáticos, respiración controlada y maniobra de Valsalva) en relación con el grupo control, sin embargo de esto no es clara la forma en la que se calculó la disfunción y como se llega a esta conclusión. Los valores resultantes de cada grupo serán mencionados en el apartado de resultados del presente trabajo y se hará la comparación de cada uno de los valores, buscando si hay diferencias entre el estudio de referencia y el presente.

**Valoración del estado cognitivo y alteraciones del estado de ánimo en miastenia gravis**

Como se mencionó, la miastenia es una enfermedad autoinmune que potencialmente puede interferir con la función cerebral determinando cambios en el comportamiento; de otra parte al tener en cuenta que es una enfermedad crónica, debilitante, con un comportamiento y progresión impredecible se pueden esperar entonces reacciones de tipo psiquiátrico en estos pacientes.

Ybarra et al., (2011) usaron el test MINI-Plus para determinar la prevalencia de alteraciones psiquiátricas en 41 pacientes con MG en un hospital universitario de Brasil y encontraron una prevalencia de desordenes depresivos en el 26,1% de los pacientes y desórdenes de ansiedad en el 46,3%; además de encontrar ideación suicida en el 7,3%, el tipo de enfoque farmacológico no se correlacionó con la aparición de trastornos psiquiátricos.

Idiáquez et al., (2018) evaluaron en 26 pacientes de Santiago de Chile, la adherencia al tratamiento, gravedad de la enfermedad, calidad de vida y riesgo de depresión. Encontraron mayor prevalencia de MG en mujeres, solo el 38,5% de los pacientes mostró adhesión al tratamiento, con afectación y deterioro de su calidad vida, también se identificó al 30,7% de pacientes con sospecha de depresión y un 19,2% con indicativo de depresión, de acuerdo con las escala utilizada (GHQ12).

Las alteraciones cognitivas han sido evaluadas y descritas en los pacientes miasténicos, tal es el caso del estudio de Idiáquez et al., (2018) en el que se evaluó la fatiga física y cognitiva de pacientes frente a controles sanos. Se identificó alteración en la capacidad cognitiva en los pacientes frente a los controles, esta es asociada con la fatiga física reportada por los pacientes y propia del proceso patológico.

También Jordan et al., (2017a) evaluaron la fatiga cognitiva usando entre otros la prueba d2-R que evalúa atención y concentración y la batería PASAT por sus siglas en inglés, la cual evalúa la atención sostenida y dividida, mostrándole al participante en intervalos de 3 segundos

números aleatorios y pidiendo que sea agregado el número anteriormente mostrado. A los participantes de este estudio les fue administrado la prueba CES-D teniendo como punto de corte para sintomatología depresiva relevante un puntaje  $> 17$ .

Sitek et al., (2009) hicieron una evaluación neuropsicológica en los pacientes, administrando la prueba mini-mental, digital span y la prueba Beck como inventario para detección de depresión; encontrando puntajes significativamente mayores en los pacientes con MG en la prueba de Beck ( $11.10 \pm 6.29$ ,  $p = 0.003$ ) en relación con el grupo de personas sanas ( $6.30 \pm 5.95$ ), sin embargo, aunque el puntaje en MG fue alto, este no alcanzó el punto de corte establecido en la prueba de Beck. Adicionalmente, los pacientes con MG mostraron dificultades en las tareas motoras visuales.

### **Frecuencia crítica de fusión como indicador de alertamiento y fatiga cognitiva**

Mejía Orduz, (2013a) realizó registro EEG en 17 hombres, mientras recibieron estímulos luminosos intermitentes con frecuencias ascendentes y descendentes que permitieron realizar la evaluación de los umbrales críticos de fusión. Se hicieron análisis en el dominio del tiempo y la frecuencia con los registros EEG y se calcularon además los aportes y cambio de aporte en cada ritmo electroencefalográfico en el momento de realizar la tarea. El análisis de la FCF se realizó de acuerdo con el método de límites para la valoración de umbrales y además pudo identificarse en el registro EEG la activación cortical producto de la actividad motora (oprimir el botón) y la actividad de discriminación visual.

Curran & Wattis, (2000c) evaluaron la FCF en adultos mayores de 60 años entre quienes encontraron umbrales descendentes significativamente menores que los ascendentes, observando

una correlación significativa entre la diferencia de umbrales ascendentes y descendentes con la edad. Siguiendo la misma línea de estudio, evaluaron las FCF en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA) y encontraron que el umbral descendente en estos pacientes se encontraba significativamente disminuido en relación con los sujetos control, sin embargo, dentro del mismo grupo de pacientes con EA el umbral ascendente era significativamente mayor que el descendente, siendo este un posible signo asociado de esta enfermedad.

### **Evaluación del tremor**

La evaluación del tremor se ha llevado a cabo haciendo uso de electromiografía y acelerómetro, analizando las frecuencias de oscilación y cómo estas varían a través de los años. Este es el caso del estudio realizado por Borges & Ballalai Ferraz, (2011). Dichos autores evaluaron en una muestra de hombres y mujeres con edades entre 27 y 85 años, el tremor esencial y la evolución de sus frecuencias de oscilación cada dos años por cuatro años (2 evaluaciones en total); encontraron que el promedio de las frecuencias oscilatorias del tremor era de  $5,79 \pm 1,32$  Hz y encontraron que esta disminuyó de manera significativa en la segunda evaluación. Además, encontraron asociaciones significativas en relación con los componentes de frecuencia de oscilación y la edad de los participantes.

Calzetti et al., (1987) evaluaron las características de frecuencias y amplitudes del tremor en manos en pacientes con diagnóstico de tremor esencial teniendo en cuenta las implicaciones de acuerdo con la clasificación y mecanismos propios del temblor esencial. Los pacientes evaluados tenían 12 horas de abstinencia de alcohol, café y cigarrillo; fue utilizado un acelerómetro ubicado en la superficie dorsal de cada mano y se hicieron mediciones con duración de 1 minuto. Los resultados mostraron una fuerte correlación entre la amplitud y los picos máximos de frecuencia

del tremor con la edad de los sujetos, además sugieren que las amplitudes y frecuencias grandes probablemente estén determinadas por mecanismos nerviosos centrales, sin embargo, estos no son descritos por los autores.

### 2.2.1 *Método*

El proceso de investigación del presente estudio se orientó por los aspectos metodológicos que serán descritos a continuación. Es importante resaltar que la realización de este trabajo consistió principalmente en la evaluación única de un grupo de participantes, sin embargo, también se presentará la metodología utilizada para el seguimiento y análisis de resultados de un único participante.

#### **Diseño:**

De acuerdo con lo descrito por Hernández Sampieri (2010) el presente consistió en un estudio cuantitativo descriptivo de corte transversal en el que se evaluó el efecto de activación cognitiva y emocional en la respuesta autonómica de pacientes con variantes inmunológicas de miastenia gravis.

#### **Selección de muestra**

Todos los participantes fueron pacientes con diagnóstico de MG, voluntarios, referidos por profesionales locales de Santander. La selección de la muestra se realizó por conveniencia y de manera directa no aleatorizada. Se incluyeron sólo aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y habiendo leído el consentimiento informado aceptaron participar.

#### **Participantes**

Todos los participantes siguieron la misma ruta durante la fase de convocatoria y sesión de registro. Se evaluó y constato el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, además de

firmar el consentimiento informado. Tomando en consideración que la MG se trata de una enfermedad de baja prevalencia, se obtuvo el máximo número de participantes voluntarios provenientes de las fuentes descritas en el apartado selección de muestra.

La participante de seguimiento fue referida por profesionales locales de Santander y cumplió con los criterios de inclusión y exclusión.

### **Criterios de clasificación de los participantes**

El principal criterio fue la clasificación inmunológica, adicional se realizó la clasificación clínica a partir de la valoración hecha por el neurólogo. En ningún momento se modificó el esquema de terapia farmacológica de los participantes, sin embargo, tales esquemas terapéuticos se constituyeron como un criterio adicional para el análisis de los resultados.

### **Criterios de inclusión**

- Ser mayor de 18 años y participar de manera voluntaria en el estudio
- Diagnóstico de miastenia gravis confirmada por neurólogo
- Contar con clasificación inmunológica de acuerdo con pruebas serológicas

### **Criterios de exclusión**

Consumo de sustancias tipo alcohol, drogas de abuso 48 horas antes de la sesión de registro

### **Fases de la investigación**

#### **Revisión bibliográfica**

Se realizó búsqueda bibliográfica de cada una de las variables de interés en el estudio; se incluyeron artículos originales en inglés, español, portugués, publicados entre 1999 y 2021; se

recomienda revisar el apartado de anexos en donde estarán los flujogramas correspondientes al proceso de búsqueda y revisión bibliográfica.

### **Sesión de registro**

#### **Instrumentos**

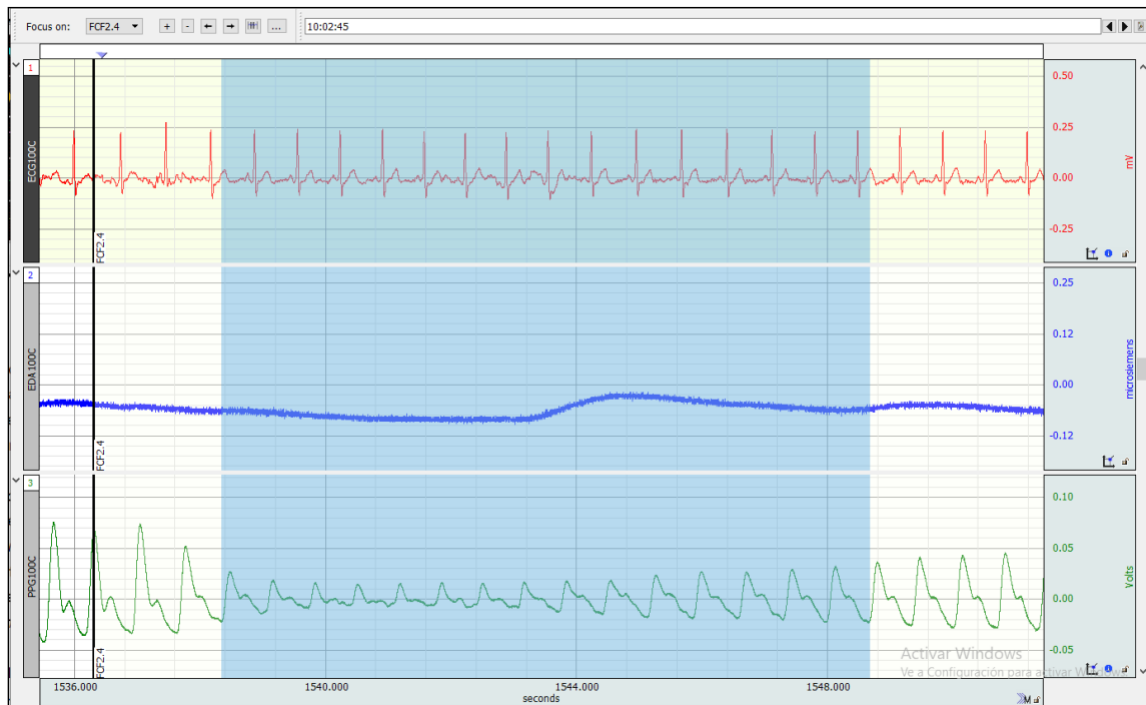
**Ficha de registro:** haciendo uso de esta planilla se evaluaron los criterios de inclusión y exclusión y se recolectaron los datos sociodemográficos, características fisiopatológicas y terapéuticas reportadas por los participantes.

**Sistema de registro:** el registro de las variables fisiológicas se hizo con el equipo Biopac MP160 System ®, utilizando una frecuencia de muestreo de 1.250 Hz y un filtro Notch de 60 Hz, con el objetivo de eliminar el ruido de línea. Cada variable fisiológica fue medida continuamente durante toda la sesión de registro y la configuración para la adquisición se realizó de manera independiente siguiendo las instrucciones dadas por el fabricante.

Para el registro de la señal de ECG se utilizó la derivación DII que permitió identificar fácilmente la onda R, se estableció ganancia de 1.000 mV y filtro pasa alto (HP) de 0.5 Hz. La onda de pulso fue medida utilizando un sensor de pulso ubicado en el dedo índice de la mano no dominante, con una ganancia de 10 mV, filtro pasa banda entre 0.5 y 10 Hz. La ganancia para la conductancia eléctrica de la piel fue de 10  $\mu$ S/V, filtro pasa banda entre 0.05 y 1 Hz y los electrodos de registro fueron posicionados en el tercer y cuarto dedo de la mano no dominante. Las señales registradas fueron almacenadas en un computador utilizando el software de digitalización de señales AcqKnowledge 5.0 (Biopac®), el cual permitió realizar las marcas precisas para cada una de las fases que constituyeron la sesión de registro.

**Figura. 2**

*Ejemplo de registro en programa de procesamiento*



Registro desde el programa *AcqKnowledge* que muestra la disposición de los canales utilizados. Canal 1: Registro electrocardiográfico (rojo). Canal 2: Registro conductancia eléctrica de la piel (azul) Canal 3: Registro onda de pulso (verde). La franja azul de resalto constituye parte de una de las fases realizadas en la sesión de registro.

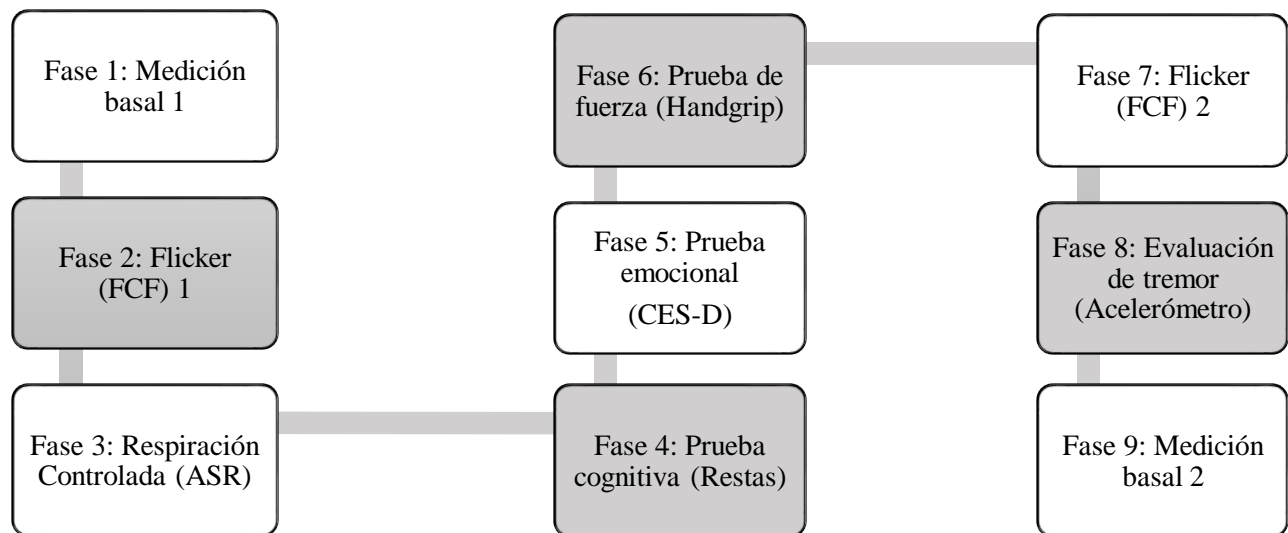
**Procedimiento:**

El procedimiento de registro del grupo de participantes tuvo lugar en el consultorio de neurología del Centro Médico Carlos Ardila Lülle, en el que se mantuvieron las condiciones de bioseguridad y ambientales adecuadas, realizando una sesión de evaluación de cada participante.

Un primer momento de la sesión fue dedicado a la explicación del estudio, firma de consentimiento informado y entrevista que permitió diligenciar la ficha de registro cuyo fin era obtener los datos sociodemográficos, características fisiopatológicas y terapéuticas.

Posteriormente se realizó la conexión de los sensores requeridos para la sesión de registro la cual se dividió en nueve fases descritas a continuación.

**Figura. 3**  
*Fases de sesión de registro*



### **Fases 1 – 9. Medición basal 1 y 2**

Se realizó al inicio y final de la sesión registro de 5 minutos de las variables fisiológicas anteriormente descritas, buscando que en esos momentos los participantes estuvieran relajados pretendiendo obtener un registro basal de las variables fisiológicas antes y después de la realización de las pruebas.

### **Fases 2 – 7: Frecuencia crítica de fusión (FCF) 1 y 2**

Se utilizó el dispositivo Flicker Fusion Lafayette Instrument Company para la evaluación de los umbrales de frecuencia crítica de fusión y para la presentación a su vez del estímulo lumínico. La prueba consistió en mostrar a los participantes estímulos lumínicos con frecuencia de cambio de 1 Hz, tanto para los ensayos ascendentes (10, 15, 20 Hz) y descendentes (50, 45, 40

Hz) se tuvieron en cuenta diferentes puntos de partida, dichas frecuencias, inicio y orden de presentación fueron aleatorizadas.

A cada participante se le pidió sostener un control y mirar a través de una cámara que le permitía visualizar los estímulos presentados, el participante debía oprimir el control en el momento en el que percibía el cambio de luz intermitente a continua (ascendente) y de continua a intermitente (descendente), obteniendo así la frecuencia crítica de fusión para cada ejercicio.

### **Fase 3: Respiración controlada**

Utilizando una guía visual instalada en teléfono celular, el participante realizó respiraciones lentas (0.1 Hz) y profundas durante un minuto, se tuvieron en cuenta las frecuencias cardíacas máxima en inspiración y mínima en espiración para hacer el cálculo del índice de arritmia sinusal respiratoria.

### **Fase 4: Prueba de activación cognitiva**

Para esta prueba se desarrolló un programa de computador en el que se generaron números aleatorios de cuatro cifras a los que se les tenía que restar el número 7, el tiempo límite de la prueba fue de un minuto. Se calcularon el número total de restas, errores, aciertos, tiempo de respuesta y tiempo total de la prueba. Los datos fueron almacenados en una planilla de Excel ®.

### **Fase 5: Prueba activación emocional (CES-D)**

La prueba de CES-D fue presentada a los participantes haciendo uso de la plataforma tecnológica Forms, esta prueba consta de 20 preguntas autoadministradas con opción categórica de respuestas las cuales indagan por síntomas relevantes de trastorno depresivo, en la tabla 4 la escala de respuestas utilizada. El puntaje de corte para sintomatología depresiva fue un puntaje igual o mayor a 16 puntos (Fuentesalba et al., 2004), todas las respuestas fueron almacenadas en

una planilla de Excel ®, adicional al cálculo del puntaje se tuvo en cuenta el tiempo utilizado para responder la prueba.

**Tabla 4.**

*Escala de respuesta cuestionario CES-D*

<b>Ningún día</b>	<b>1 a 3 días</b>	<b>4 a 6 días</b>	<b>Todos los días</b>
0	1	2	3

### **Fase 6: Handgrip**

Para esta prueba se usó el dinamómetro (Camry Digital Hand Dynamometer ®), se les pidió a los participantes realizar con la mano dominante la máxima fuerza y sostenerla por 15 segundos, una vez el dinamómetro emitía de manera automática la fuerza en Kg, el resultado fue transferido a una planilla de Excel y allí se clasificó como “débil”, “normal”, “fuerte” teniendo en cuenta la edad y el sexo y las instrucciones del manual del fabricante (CAMRY, 2019), ver tabla de clasificación en el apartado de apéndice.

### **Fase 8: Evaluación de temblor (sostén)**

Para la evaluación del temblor se utilizó el programa comercial Sensor Kinetics Pro ® instalado en un teléfono celular, el cual registra las aceleraciones en las 3 dimensiones espaciales (X, Y y Z), el registro se realizó con una frecuencia de muestreo de  $30 \pm 0.23$  Hz sin filtros activados. Cada participante sentado con los pies firmes en el piso realizó flexión del codo en ángulo de  $90^\circ$  y supinación de la mano sostuvo el celular por un minuto. El registro fue transferido a una planilla de Excel donde se desarrollaron algoritmos aritméticos para un análisis de los componentes de frecuencia de las oscilaciones y donde las amplitudes de tales componentes se representaron en distancias recorridas en cada eje espacial.

### **Seguimiento de participante**

El seguimiento del participante fue realizado para dar respuesta a lo siguiente:

*¿Cuál es el efecto de la terapia anticolinesterásica sobre los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardíaca?*

Se quiso evaluar el efecto de dos medicamentos de diferente marca comercial, el primero bromuro de piridostigmina y el segundo Mestinon®, para esto se realizaron mediciones de pulso con el programa comercial Camera HRV® instalado previamente en el teléfono celular del participante. El programa usa la técnica de fotopletismografía (PPG) que consiste en el uso de la luz de la linterna del celular para detectar la absorción de la luz a partir de los cambios de volumen asociados al ciclo cardíaco. El registro obtenido que es el valor de pulso y los intervalos P – P fueron guardados en Dropbox y posteriormente transferidos a una planilla de Excel.

Para el bromuro de piridostigmina se realizaron mediciones del pulso durante 24 días, mientras que para el Mestinon® 14 días, cabe aclarar que las mediciones para los dos medicamentos fueron en días diferentes y que por cada día se realizaron dos mediciones, la primera 30 minutos antes de la toma de una dosis terapéutica (60 mg) indicado por el neurólogo tratante y hora después del mismo. Para estos registros el participante no había realizado actividad física y cognitiva significativa que pudiera alterar los indicadores de VFC.

Evaluación del efecto farmacológico sobre el IASR: durante 16 días se realizaron ejercicios de respiración profunda controlada a 0.1 Hz y durante 1 minuto, logrando una frecuencia respiratoria de 6 respiraciones por minuto; esto se realizó 30 minutos antes y una hora después de la toma de una dosis de 60 mg de piridostigmina. Durante cada sesión se registró continuamente el pulso haciendo uso del programa Camera HRV®, los datos fueron digitalizados, transferidos a una planilla de Excel y se calculó el índice de arritmia sinusal respiratoria.

*¿Cómo se comportan los indicadores de variabilidad de frecuencia cardíaca a lo largo del tiempo cuando se realizan ejercicios de activación cognitiva (estresores)?*

Se realizó el ejercicio de resolución de restas consecutivas por 18 días siguiendo el mismo protocolo utilizado para el grupo de participantes, cabe destacar que este ejercicio se realizó antes de que la paciente se tomara la dosis del anticolinesterásico y sin que hubiera realizado actividad física o cognitiva que pudiera alterar la VFC.

Para la medición de los indicadores de VFC se usó el programa comercial Camera HRV® para registrar el pulso latido a latido antes y durante la resolución de las restas consecutivas de 7 en 7; en relación con la actividad cognitiva, se tuvo en cuenta el número de restas, errores, aciertos, tiempo de respuesta por cada resta y tiempo total empleado en el ejercicio.

### **Procesamiento de datos**

#### **Registros del polígrafo**

Los registros de las señales fisiológicas almacenados fueron revisados en el programa AcqKnowledge®, se aplicó un filtro HP de 1 Hz para eliminar las oscilaciones de la línea de base, posterior a ello se extrajeron y guardaron los datos digitalizados correspondientes a cada una de las fases evaluadas.

#### **Extracción de datos del polígrafo**

El proceso de extracción de los datos digitalizados de los registros de cada una de las fases con todos los participantes se llevó a cabo en Matlab R2020a®; cada archivo se cargó al programa, se crearon las variables t (tiempo), EDA (conductancia eléctrica de la piel), ECG (electrocardiograma) y Pulso. Se dio la instrucción de lectura de los datos, se indicó la frecuencia de muestreo en la que se hizo el registro de las variables (1250 Hz), se muestra a continuación el código escrito.

```
load('FASE1.mat')
t      = (1:size(data,1))/1250;
EDA    =data(:,2);
ECG    =data(:,1);
Pulso  =data(:,3);
```

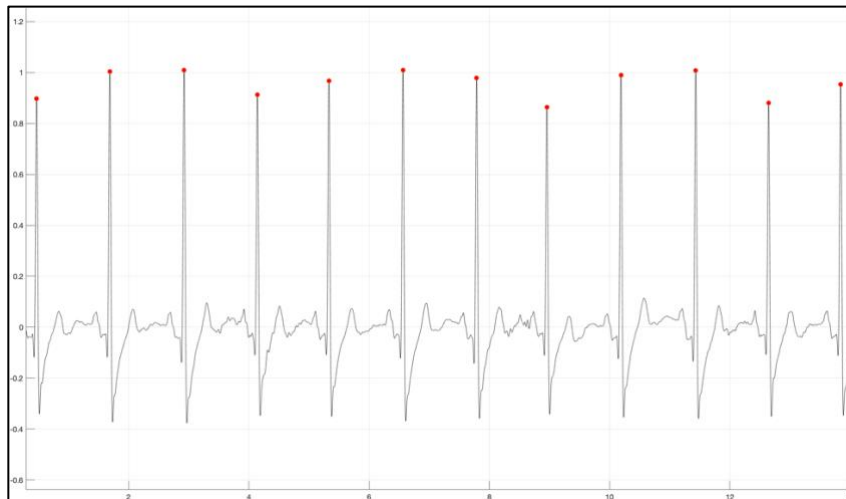
Para la señal de electrocardiográfica se utilizó la función “*Find peaks*” que permitió identificar el pico de la onda R haciendo uso de un filtro de amplitud y un filtro de distancia mínima entre puntos. Adicional a ello se utilizó la función “*plot*” con la variable tiempo (tiempo de registro) y pico R (voltaje), obteniendo finalmente el tiempo de cada evento R.

```
Rwave = findpeaks(ECG, 'MinPeakHeight', 0.2, ...
                  'MinPeakDistance', 700);
[Rwave, PicoR] = findpeaks (ECG, 'MinPeakHeight', 0.2, ...
                            'MinPeakDistance', 700);

figure
hold on
plot(t, ECG, 'k')
plot(t(PicoR), Rwave, 'o', 'MarkerFaceColor', 'r')
grid on
TiPicoR = t(PicoR);
```

#### Figura. 4

*Registro señal electrocardiográfica - Matlab*



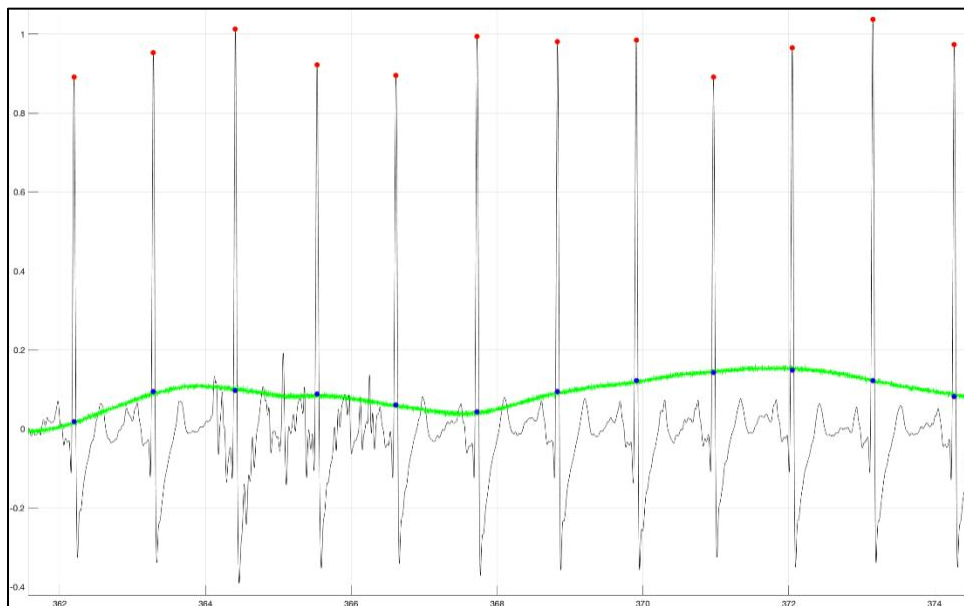
Se muestra captura de trazado electrocardiográfico en el momento en que es procesado en Matlab®, los puntos rojos identifican los picos de la onda R.

En la señal de conductancia eléctrica de la piel se utilizó la función *plot*, pidiendo al programa identificar los valores de conductancia en el momento en el que ocurrió el pico de la onda R.

```
pkEDA = EDA(PicoR);  
figure  
hold on  
plot(t,EDA,'k')  
plot(t(PicoR),pkEDA,'rv','MarkerFaceColor','r')  
grid on
```

Como método de verificación de una adecuada identificación de los datos necesitados, se graficó la señal de EDA (verde) sobre la señal electrocardiográfica con los puntos correspondientes al valor de esta (azul) en el momento en que ocurrió el pico R (Figura 5).

**Figura. 5**  
*Señal ECG y EDA*



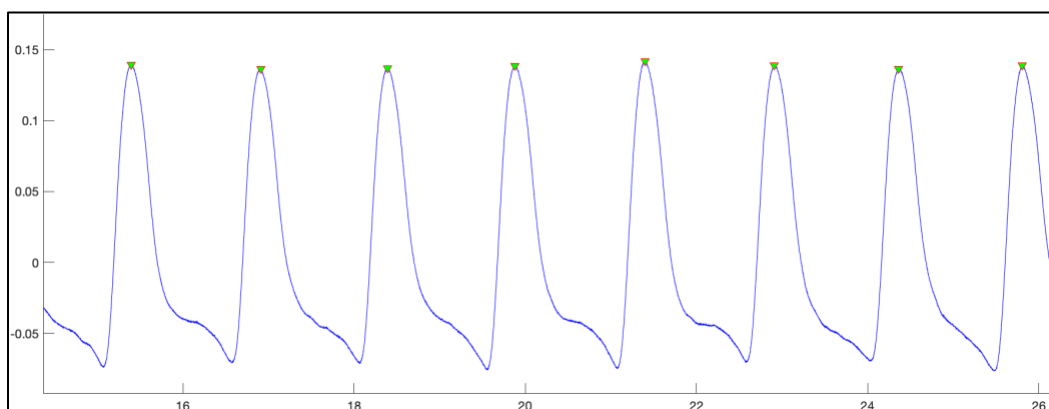
En el registro de pulso se utilizó la función “Find peaks” estableciendo un punto de corte de este filtro teniendo en cuenta el pico mínimo de pulso de cada participante en cada fase, también se utilizó un filtro de distancia entre puntos que permitió finalmente identificar el pico de la onda

de pulso. El dato del pico de la onda de pulso fue utilizado para calcular en tiempo de tránsito de pulso (TTP).

```
[p1,TiempoPulso]= findpeaks(Pulso,'MinPeakHeight',0.009,...
                             'MinPeakDistance',650);
figure
hold on
plot(t,Pulso,'b')
plot(t(TiempoPulso),p1,'rv','MarkerFaceColor','g');
TiPulso = t(TiempoPulso);
```

### Figura. 6

*Señal de onda de pulso en Matlab*



La gráfica muestra la señal de pulso y marcadores (verde) del pico de la onda.

Una vez fueron extraídos los datos de las señales de cada una de las fases, estos fueron almacenados en planillas de Excel con hojas separadas para cada paciente.

Para el procesamiento de los registros fisiológicos y la obtención de los resultados de variabilidad de frecuencia cardíaca, arritmia sinusal respiratoria, tiempo de tránsito de pulso, conductancia eléctrica de la piel se desarrollaron programas de procesamiento en Excel®, a continuación, se hará la descripción de cada uno de los programas.

### **Procesamiento y cálculo de indicadores**

#### **Variabilidad de la frecuencia cardíaca**

Considerando que el análisis de la VFC es altamente dependiente de la calidad de la selección de los picos R y por tanto de los intervalos RR, para cada registro de detección de R de los participantes se realizaron los siguientes chequeos a manera de alarma, de tal forma que llevara a revisar el registro original y verificar la calidad de la selección. Estos fueron:

- Se establecieron alarmas para RRs mayores de 1.2 sg (FC=50/min) y menores de 0.4 s (FC=50/min)
- Se realizó la transformación Z de las diferencias RR consecutivos detectando aquellos cambios (aceleraciones o desaceleraciones consecutivas) que estuvieran en las colas ( $<0.025$  y  $>0.975$ ;  $>ABS (1.96)$  desviaciones estándar) de la distribución normal.

Una vez identificados estos casos, se verificó su confiabilidad y/o se procedió a corregir lo que fuera necesario. A partir de los R-R corregidos se calcularon los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardíaca en función del tiempo siguiendo las indicaciones de cálculo dadas en el Task Force de variabilidad de la frecuencia cardíaca (Heart Association American & European Society of Cardiology, 1996), a continuación, se mostrarán cada uno de los indicadores calculados junto con la fórmula utilizada:

Promedio del intervalo R-R en milisegundos:

$$RR (ms) = \frac{r_1 + r_2 + r_3 + \dots + r_n}{n} \times 1000$$

SDNN: desviación estándar de los latidos sinusales en milisegundos de cada una de las fases:

$$SDNN (ms) = \sqrt{\sum_{i=1}^N \overline{RR_i - (RR)}^2}$$

rMSSD: Raíz cuadrada de la media de las diferencias cuadráticas de los RR consecutivos:

$$RMSSD (ms) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \overline{RR_i - (RR)}^2}$$

pNN<sub>50</sub>: proporción de R-R consecutivos mayores a 50 milisegundos

$$pNN50 = \frac{NN50}{N}$$

pNN<sub>20</sub>: proporción de R-R consecutivos mayores de 20 milisegundos

$$pNN20 = \frac{NN20}{N}$$

Se calculó la distribución de frecuencias de la familia de los pNN<sub>x</sub>, teniendo en cuenta aquellos valores negativos de las diferencias de los RR consecutivos, que indican aceleraciones y aquellos valores positivos que indican desaceleraciones.

### **Conductancia eléctrica de la piel (CEP)**

Los valores crudos de conductancia de cada una de las fases de registro fueron transferidos a una planilla de Excel®. La conductancia fue corregida calculando el valor mínimo de todas las fases y restándolo a cada uno de los valores, teniendo con esto todos los valores por encima de cero (0). Una vez realizada la corrección de los valores en cada una de las fases se calcularon valores mínimos, máximos, rangos, promedios, desviación estándar e intervalos de confianza.

$$CEP_c = VCEP - VCEPT(Min)$$

CEP<sub>c</sub> = conductancia eléctrica de la piel corregida

VCEP = Valor conductancia eléctrica de la piel no corregido

VCEPT = Valor conductancia eléctrica de la piel en todas las fases de registro del mismo participante

Adicional a la corrección anteriormente mencionada, se realizó transformación a unidades estándar “Z” de los valores de conductancia de cada una de las fases, dicha transformación se realizó para todas las fases con el valor promedio y desviación estándar de la fase basal 1, de modo que todos los datos quedaran expresados como transformaciones “Z” con respecto a la tendencia de los datos basales. De los valores “Z” se obtuvo el valor de probabilidad de cada uno y se contaron cuántos de ellos estuvieron en el 0.025 de la cola de derecha; es decir se contaron cuántos datos de cada registro se encontraban por encima de +1.96 desviaciones estándar (DE) del basal. Este conteo ahora se expresó como un porcentaje o fracción de valores del registro analizado; de esta manera, la fracción o porcentaje de valores “Z” superiores a +1.96 DE se consideraron como la medida de la magnitud de los incrementos significativos de ese bloque de registro con respecto del bloque del basal.

$$\text{Cond Normalizada (Z)} = \frac{(\text{Valor} - \text{Promedio basal})}{\text{Desviación estándar basal}}$$

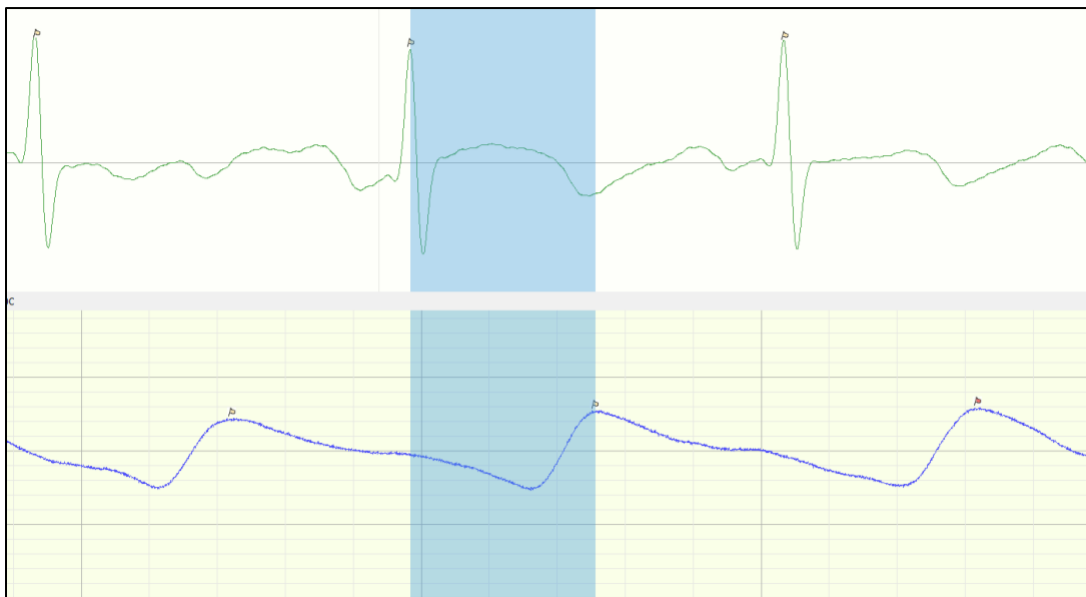
Considerando que dentro del bloque del basal también se encontraba un porcentaje o fracción de valores de la derecha de la distribución normal, a continuación, se calcularon los intervalos de confianza para estas proporciones en cada bloque de registro. Con base en el cálculo anterior, se compararon los rangos de los IC 95% de cada bloque con el del basal y en los casos en los que no hubo sobreposiciones de los intervalos se dice que hubo un cambio significativo, el cual pudo ser hacia un incremento o una disminución de la proporción de datos de la cola de la derecha de la distribución con respecto al basal.

### **Tiempo de tránsito de pulso (TTP)**

En primera instancia se identificó en el trazado ECG el pico de la onda R y en el trazado de pulso el pico de la onda fue calculado a partir de la identificación del tiempo del pico de la onda R del trazado ECG y del tiempo del pico de la onda de pulso.

**Figura. 7**

*Señal ECG y onda de pulso con marcas para TTP*



Se muestra en esta figura en color verde (superior) trazado ECG el cual presenta marcas (banderas) en los picos de la onda R, en la parte inferior en color azul oscuro se encuentra el trazado de la señal de pulso, se puede apreciar el pico máximo señalado con una bandera. En azul claro (franja ancha) se muestra un ejemplo del TTP.

Para el cálculo del TTP se desarrolló un programa en Excel® en el cual se ingresaron los datos correspondientes al tiempo del pico de la onda R y el tiempo del pico de la onda de pulso de cada paciente por cada fase evaluada, en primera instancia se desarrollaron filtros de tiempo (inicio y fin del análisis) los cuales eran configurados siguiendo el patrón visual.

Para que el cálculo y los resultados del TTP fueran más confiables se establecieron alarmas que permitieran identificar los RR máximos y mínimos, las cuales fueron revisados en los datos

extraídos y en el trazado original para comprobar que no hubiera errores, además se estableció una alarma de umbral de cambio de RR consecutivos la cual fue fijada en 0.30, se identificaron las proporciones de RR sin pulsos y pulsos sin RR y el n de datos limpios, confiables para calcular el TTP.

Una vez aplicados los filtros de tiempo, revisado las alarmas y teniendo los datos que realmente se iban analizar, se procedió a ordenarlos de manera jerárquica teniendo entonces RR1, PP1, ...RRn, PPn, a partir de esto se calculó el TTP.

$$TTP = PPn - RRn$$

TTP: Tiempo de tránsito de pulso

PPn: Tiempo pico de pulso

También se calculó el tiempo de tránsito de pulso normalizado por el intervalo RR (TTP/RR) , siendo así

$$\frac{TTP}{rr} = \frac{TTPn}{RRn}$$

Tanto del TTP como del TP/rr se calcularon valores promedios, desviación estándar, error estándar e intervalos de confianza 95%.

### **Índice de Arritmia Sinusal Respiratoria (IASR)**

Para realizar el cálculo del IASR se utilizaron los datos correspondientes al tiempo del pico R a la fase 3 en la cual se le pidió a cada participante realizar respiraciones controladas a frecuencias de 0.1 Hz. Dichos datos fueron transferidos a una planilla de Excel® en donde se desarrolló un programa que en primer lugar permitía establecer filtros de tiempo, permitiendo tener una señal “limpia”, posterior a ello se identificaron los picos máximos y mínimos de RR de cada ciclo respiratorio.

Una vez identificados los picos máximos y mínimos, se procedió a realizar el cálculo de la frecuencia cardíaca en inspiración y espiración de cada ciclo respiratorio, estas fueron promediadas y finalmente se calculó la diferencia de latidos (IASR). Teniendo en cuenta que se tenía el valor de los RR, se convirtieron a latidos por minuto, dividiendo 60/valor de RR.

$$\left( FC \text{ espiración} = \frac{60}{\frac{RR1 + RR2 + \dots + RRn}{N}} \right)$$

$$\left( FC \text{ inspiración} = \frac{60}{\frac{RR1 + RR2 + \dots + RRn}{N}} \right)$$

$$IASR = FC \text{ esp} - FC \text{ insp}$$

RRn: valor de intervalo RR en cada ciclo respiratorio

N: número de ciclos respiratorios

IASR: Índice de arritmia sinusal respiratoria

FC esp: Frecuencia cardíaca en espiración

FC insp: Frecuencia cardíaca en inspiración

### **Fuerza:**

La medición de la fuerza se realizó utilizando el dinamómetro CAMRY® digital, pidiéndole a cada participante realizar fuerza sostenida por 15 segundos. Se construyó una planilla en la que se ingresó el sexo, edad y el valor en Kg que mostró el dinamómetro una vez se terminó la prueba; estos datos fueron ingresados y almacenados en la planilla, junto con la clasificación cualitativa que se obtuvo a partir de la estandarización dada por el mismo dispositivo.

### **CES-D:**

Cada ítem del cuestionario se puntúa con una escala Likert que va de 0 a 3 a partir de la frecuencia de síntomas, los ítems 4, 8, 12 y 16 se puntúan en sentido contrario (3 a 0) se sugiere revisar el apartado de recolección de datos en donde se encuentra la escala de puntuación. Las respuestas de cada participante fueron almacenadas en una planilla de Excel®, en donde cada respuesta fue codificada de acuerdo con la puntuación de la escala Likert, finalmente se sumaron los puntos y se obtuvo el puntaje final del cuestionario. Adicionalmente, se calculó el tiempo que gastó cada participante respondiendo la prueba, esto se hizo a partir de la hora de inicio y la hora de finalización de esta.

### **Temblor manual:**

Para la evaluación del control motor se utilizó un programa comercial SensorKinetics Pro® instalado en un teléfono celular que registran las aceleraciones en las 3 dimensiones espaciales (X, Y y Z) con una frecuencia de muestreo de  $30 \pm 0.23$  Hz y sin filtros activados. Tales señales digitalizadas fueron transferidas a una planilla de Excel® donde se desarrollaron algoritmos aritméticos para un análisis de los componentes de frecuencia de las oscilaciones y donde las amplitudes de tales componentes se representaron en distancias recorridas en cada eje espacial. Se realizó la evaluación del vector resultante y la envolvente en cada muestra, con el objetivo de identificar características del temblor manual (frecuencias -Hz-, amplitudes de desplazamiento) y posibles indicadores de fatiga.

Los algoritmos implementados realizan 2 integrales en función del tiempo para obtener distancia recorrida; posteriormente se analizaron los períodos entre picos de las oscilaciones consecutivas de las distancias recorridas en cada eje. Finalmente, se calculó el número de las oscilaciones asociadas a cada frecuencia entre picos consecutivos, las distancias recorridas acumuladas y asociadas a cada componente de frecuencia. Este mismo tipo de abordaje se hizo

con la evolución temporal de la magnitud de los vectores calculados en cada muestra (30/sg) y con la evolución temporal de la envolvente vectorial.

Para la exploración de los posibles indicadores de fatiga se compararon los desplazamientos acumulados entre los segundos 30 a 60 vs los segundos 1 a 30 de la prueba, identificando el porcentaje de cambio (aumento y/o disminución de las amplitudes asociadas a cada banda de frecuencia).

### **Flicker:**

Se construyó una planilla en Excel ® en la cual se almacenó el orden (As – De), las frecuencias de inicio y el resultado obtenido por cada ejercicio, tanto de la primera como la segunda actividad de Flicker.

La FCF estuvo dada por el cálculo del promedio de los umbrales ascendentes y descendentes tanto de la fase Flicker 1 y Flicker 2.

Frecuencia crítica de fusión de cada sesión de Flicker:

$$FCF_x: \frac{Umb\ As_{1...} + Umb\ De_{1..}}{6}$$

FCF<sub>x</sub>: Frecuencia crítica de fusión de la sesión

Umb As: Umbrales ascendentes

Umb De: Umbrales descendentes

Frecuencia critica fusión total:

$$FCF_t: \frac{FCF_1\ FCF_2}{2}$$

### 2.2.2 Resultados.

#### Datos sociodemográficos

Se evaluaron 14 participantes, 10 mujeres (71.43%) con promedio de edad de  $52.1 \pm 13.37$  años y 4 (28.57%) hombres con promedio de edad de  $45.25 \pm 13.32$  años. El nivel educativo del 35.71% de la muestra estudiada era universitario, seguido de técnico (28.57%) y bachillerato completo (21.43%). En relación con el estado civil el 42.86% de los participantes estaban casados y pertenecían a los estratos socioeconómicos 3 y 5. En la tabla 5 se muestra el estado civil en relación con el estrato socioeconómico de los participantes. El 28.57% eran pensionados, mientras que un 14.29% eran amas de casa y otro 14.28% cesantes.

**Tabla 5.**

*Estado civil vs estrato socioeconómico*

Estado civil	Estrato socioeconómico			Total general
	2	3	5	
Viudo	0.00%	7.14%	0.00%	7.14%
Unión Libre	14.29%	0.00%	0.00%	14.29%
Soltero	7.14%	14.29%	0.00%	21.43%
Separado	7.14%	0.00%	0.00%	7.14%
Divorciado	7.14%	0.00%	0.00%	7.14%
Casado	0.00%	28.57%	14.29%	42.86%
Total general	35.71%	50.00%	14.29%	100.00%

De acuerdo con la variante inmunológica el 64.29% era seropositivo (M: 42.86% - H: 21.43%), 21.43% seronegativo y 14.29% dobleseronegativo, no se encontró relación con el sexo ( $X^2 (2): 1.750, p = 0.417$ ), sin embargo, es importante aclarar que el poder de prueba fue de 0.192,

por lo tanto, afirmar completamente que la variante inmunológica y el sexo no se encuentran relacionadas no es confiable.

**Tabla 6.**

*Clasificación de participantes por sexo y variante inmunológica*

Sexo	Anticuerpos			Total
	Seropositivo	Seronegativo	Dobleseronegativo	
Hombre	21.43% (3)	0.00% (0)	7.14% (1)	28.57% (4)
Mujer	42.86% (6)	21.43% (3)	7.14% (1)	71.43% (10)
Total general	64.29% (9)	21.43% (3)	14.29% (2)	100.00% (14)

Se muestran porcentajes y (n) de los participantes de acuerdo con el sexo y la variante inmunológica

La mediana evolución de la enfermedad fue de 8 años (RIQ 6); en las mujeres el tiempo de evolución fue de 9 años (RIQ: 4.5), mientras que en los hombres de 5 años (RIQ: 5.25). Se hizo prueba de normalidad (Shapiro-Wilk,  $p < 0.050$ ) y homogeneidad de varianzas ( $p = 0.435$ ) y se procedió hacer un ANOVA de 2 factores, el primer factor estuvo dado por la variante inmunológica y el segundo por el sexo esto en relación con el tiempo de la enfermedad. No se encontraron diferencias atribuibles a la variante inmunológica ( $F: 0.622$ ,  $p = 0.557$ ), ni al sexo ( $F: 0.0971$ ,  $p = 0.762$ ).

De los enfoques terapéuticos, el 57.14% (8) tenía antecedente de timentomía. El enfoque farmacológico estaba basado en anticolinesterásicos (71.14%) con una mediana de dosis de 150mg/día (RIQ 172.5 mg/día), terapia con prednisona (21.43%) y azatioprina (28.57%) como inmunomodulador.

Para la descripción de los resultados correspondientes a los objetivos del presente trabajo, es importante tener en cuenta que en primera instancia para cada objetivo y/o variable evaluada se presentará el análisis teniendo en cuenta la clasificación inmunológica, posterior a ello, se

presentará un análisis de forma general. De igual manera en el apartado de anexos, se encuentra una tabla cualitativa que resumen los resultados, se sugiere revisarlas.

### **Índice de Arritmia Sinusal Respiratoria**

En relación con el primer objetivo que era evaluar el índice de arritmia sinusal respiratoria como indicador autonómico parasimpático en la población escogida, se encontró que la frecuencia cardíaca general en inspiración fue de  $79.86 \pm 9.99$  y en espiración de  $67.86 \pm 7.78$  latidos, a partir de esta se calculó el Índice de Arritmia Sinusal Respiratoria (IASR) general que fue de  $12 \pm 5.84$  latidos. La clasificación de este índice se realizó a partir del test de evaluación autonómica de Ewing que fue utilizado por Kocabas et al (2018).

La tabla 7 muestra la escala de clasificación utilizada para el índice de arritmia sinusal respiratoria; las proporciones de los participantes en los diferentes niveles de riesgo de los valores de la arritmia sinusal respiratoria. Se utilizaron las proporciones del estudio Kocabas et al (2018) como referencia. Por ejemplo, en ese estudio se reportan 23.3% (probabilidad de “éxito”) de pacientes con valores normales de arritmia sinusal respiratoria, en nuestro estudio se encontraron 6 (número de “éxitos”) de 14 (número de ensayos), dando como resultado de la binomial una  $p = 0.058$ , lo que indica que en nuestra muestra no hay diferencia significativa con relación a lo encontrado en el estudio de referencia. Resultados semejantes se encontraron para el número de personas en condición de riesgo o en condiciones de anormalidad (ver tabla 7). No se utilizaron los intervalos de confianza como puntos de referencia por cuanto se requeriría que tanto los valores de la proporción (p) como su complemento (q) deberían ser mayores de  $5/n$ . Se puede ver que  $5/15 = 0.36$  mientras que la p para número de pacientes con riesgo fue de 0.14. No obstante en el caso de las personas con índices normales  $p = 0.43$  y  $q = 0.57$  y los límites de los intervalos de confianza

al 95% calculados con distribución t estarían entre 0.14 – 0.71, conteniendo el 0.23 de la muestra de referencia.

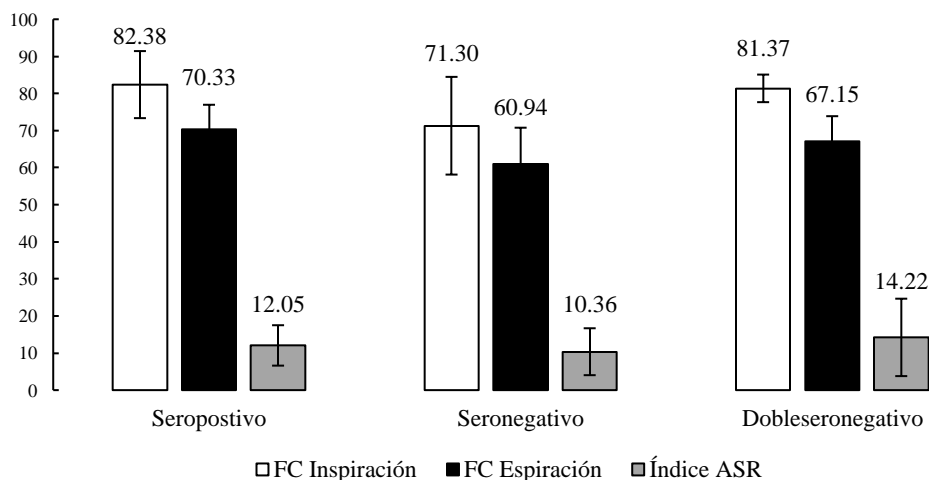
**Tabla 7.**  
*Índice de Arritmia Sinusal Respiratoria*

	Normal	Riesgo	Anormal
<b>Test de Ewing</b>	≥ 15 latidos	11 – 14 latidos	≤ 10 latidos
<b>Pacientes con MG (Kocabas et al)</b>	23.3%	23.3%	53.3%
<b>Participantes estudio actual</b>	6/14 42.8%	2/14 14.2%	6/14 42.8%
<b>Significancia</b>	0.058	0.20	0.15

Se presentan proporciones del estudio de referencia y las obtenidas en el presente estudio junto con el valor de la significancia estadística al compararlo con el estudio de referencia, la significancia fue calculada con distribución binomial, la significancia se estableció con una  $p < 0.05$ .

En relación con el grupo inmunológico y la clasificación dada en el test de Ewing para el IASR no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas ( $X^2 = 1.815$ ,  $p = 0.770$ ).

**Figura. 8**  
*Resultados de ejercicio de respiración controlada*



Se muestra promedios  $\pm$  errores estándar de las frecuencias cardíacas en inspiración y espiración, índice de arritmia sinusal respiratoria de cada una de las variantes inmunológicas.

A continuación, la tabla 8 muestra las medidas descriptivas (medidas de tendencia central y dispersión) de las variables involucradas en el cálculo del IASR, junto parámetros presuntivos de distribución normal de los datos. Cabe resaltar que aun cumpliendo con distribución normal se presentan también medidas de tendencia central y dispersión no paramétricas.

**Tabla 8.**

*Parámetros descriptivos para el Índice de Arritmia Sinusal Respiratoria*

<i>N</i>	<i>FC Inspiración</i>	<i>FC Espiración</i>	<i>IASR</i>
	<u>14</u>	<u>14</u>	<u>14</u>
<i>Promedio</i>	67.86 $\pm$ 7.78	79.86 $\pm$ 9.99	12.02 $\pm$ 5.85
<i>Mediana (Q1 – Q3)</i>	67.80 (62.79 -74.02)	78.15 (74.93 – 87.50)	12.71 (7.36 – 16.17)
<i>Intervalo de confianza 95%</i>	63.36 – 72.35	74.08 – 85.62	8.65 – 15.38
<i>Coficiente de variación</i>	0.11	0.13	0.49
<i>Coficiente de asimetría</i>	-0.32	-0.57	-0.08
<i>Curtosis</i>	-0.87	0.66	-1.13

Se presenta promedios  $\pm$  desviación estándar, mediana y (IQ1 – IQ3) como medidas de tendencia central y dispersión. \*Los intervalos de confianza fueron calculados a partir de distribución  $t_{\alpha/2, n-1} = 2.16$ . FC: Frecuencia cardíaca, IASR: Índice de arritmia sinusal respiratoria, IQ1: Cuartil 1, IQ3: Cuartil 3.

### **Indicadores de actividad cardiovascular**

La evaluación de los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), tiempo de tránsito de pulso (TTP) y conductancia eléctrica de la piel en pacientes con variantes inmunológicas de MG expuestos a activaciones cognitivas dadas por restas regresivas y de activación emocional dada por un cuestionario CES-D hace referencia al segundo y tercer objetivo.

A continuación, se describirán cada uno de los indicadores evaluados en cada una de las fases,

aquellos indicadores que cumplieron con una distribución normal serán expresados como promedios  $\pm$  desviaciones estándar, aquellos que no cumplen con distribución normal serán expresados con medianas y rangos intercuartiles.

### Intervalo R-R

El intervalo R-R promedio global de los participantes seropositivos fue de  $0.76 \pm 0.01$ , seronegativos  $0.88 \pm 0.03$  y dobleseronegativos  $0.78 \pm 0.04$  segundos; los promedios, desviaciones estándar e intervalos de confianza del 95% de los intervalos R-R de cada una de las fases de los grupos inmunológicos se presentan en la tabla 9.

**Tabla 9.**

*Intervalos RR de las fases evaluadas*

Fases	Seropositivo (n = 9)		Seronegativo (n = 3)		Dobleseronegativo (n = 2)	
	Intervalo R (s)	IC 95% $t_{\alpha/2, n-1, 2.31}$	Intervalo R (s)	IC 95% $t_{\alpha/2, n-1, 4.30}$	Intervalo R (s)	IC 95% $t_{\alpha/2, n-1, 12.71}$
<i>Basal 1</i>	$0.76 \pm 0.08$	0.71 – 0.81	$0.89 \pm 0.18$	0.68 – 1.09	$0.78 \pm 0.06$	0.58 – 0.98
<i>Flicker 1</i>	$0.76 \pm 0.08$	0.71 – 0.81	$0.88 \pm 0.17$	0.69 – 1.07	$0.82 \pm 0.08$	0.54 – 1.10
<i>ASR</i>	$0.78 \pm 0.08$	0.73 – 0.83	$0.93 \pm 0.16$	0.75 – 1.11	$0.80 \pm 0.01$	0.76 – 0.84
<i>Restas</i>	$0.75 \pm 0.08$	0.69 – 0.80	$0.82 \pm 0.15$	0.65 – 1.00	$0.76 \pm 0.03$	0.67 – 0.84
<i>CES-D</i>	$0.76 \pm 0.08$	0.71 – 0.81	$0.87 \pm 0.18$	0.66 – 1.08	$0.78 \pm 0.04$	0.63 – 0.91
<i>Handgrip</i>	$0.73 \pm 0.10$	0.67 – 0.80	$0.86 \pm 0.17$	0.67 – 1.05	$0.71 \pm 0.08$	0.45 – 0.97
<i>Flicker 2</i>	$0.77 \pm 0.08$	0.72 – 0.82	$0.88 \pm 0.18$	0.67 – 1.08	$0.84 \pm 0.05$	0.68 – 0.99
<i>Sosten</i>	$0.77 \pm 0.08$	0.73 – 0.82	$0.92 \pm 0.22$	0.67 – 1.18	$0.78 \pm 0.06$	0.57 – 0.98
<i>Basal 2</i>	$0.77 \pm 0.09$	0.71 – 0.83	$0.90 \pm 0.19$	0.68 – 1.12	$0.79 \pm 0.03$	0.70 – 0.89

Se presentan promedios  $\pm$  desviaciones estándar, intervalos de confianza al 95%

Se realizó una prueba de ANOVA de medidas repetidas de dos factores, dados por el grupo inmunológico y la fase de evaluación, se encontraron diferencias estadísticamente significativas atribuibles a la fase de evaluación ( $F_{8,88} = 5.467$ ,  $p < 0.001$ ) y no al grupo inmunológico ( $F_{2,88} = 1.606$ ,  $p = 0.244$ ) ni a las interacciones ( $F_{16,88} = 1.267$ ,  $p = 0.236$ ). Las comparaciones múltiples

corregidas para las fases con el método de Holm-Sidak teniendo como referencia el basal 1, mostraron que en la fase de Handgrip el intervalo RR disminuyó significativamente ( $t: 2.804$ ,  $p = 0.049$ ).

Los intervalos R-R de las variantes inmunológicas seropositivos y seronegativos reportados por (Nikolić et al., 2014b) fueron comparados con los intervalos del basal 1 de los pacientes del presente estudio y se encontró que los pacientes seropositivos presentaron intervalos R-R significativamente menores que los del estudio de referencia. Los promedios, desviaciones estándar y significancia por grupos se muestran en la tabla 10.

**Tabla 10.**

*Comparación intervalos RR por grupos de variantes inmunológicas*

<b>Nikolic et al (2014)</b>	0.857 ± 0.153	0.963 ± 0.543
<b>Participantes estudio actual</b>	0.757 ± 0.078	0.886 ± 0.176
<b>(t)</b>	-3.830	-0.751
<b>p</b>	0.005	0.5309

Se presentan promedios ± desviaciones estándar, valor de p de los intervalos R-R en segundos

Se realizó prueba de normalidad (Shapiro-Wilk  $p < 0.050$ ) y de homogeneidad de varianzas para los valores de intervalo RR sin tener en cuenta el grupo inmunológico, con esto se hizo prueba de ANOVA (*Friedman*) de medidas repetidas encontrando diferencias significativas entre las fases ( $X^2(8): 28.438$ ,  $p < 0.001$ ), sin embargo, al hacer las comparaciones múltiples corregidas con la prueba de Dunn vs el basal 1 como valor de referencia, no se encontraron diferencias significativas.

**Tabla 11.***Intervalo RR por fases*

	<i>CV</i>	<i>CA</i>	<i>Curtosis</i>	<i>Promedio ± Desviación estándar</i>	<i>Error estándar</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Mediana</i>	<i>IQ1</i>	<i>IQ3</i>
<i>Basal 1</i>	0.14	1.30	1.89	0.79 ± 0.11	0.03	0.73 – 0.85	0.75	0.72	0.86
<i>Flicker 1</i>	0.13	0.90	0.35	0.80 ± 0.11	0.03	0.73 – 0.86	0.77	0.73	0.87
<i>ASR</i>	0.13	1.09	2.51	0.81 ± 0.11	0.03	0.75- 0.88	0.80	0.76	0.85
<i>Restas</i>	0.12	1.01	1.66	0.76 ± 0.09	0.03	0.71 – 0.82	0.75	0.73	0.79
<i>CES-D</i>	0.13	1.26	2.65	0.79 ± 0.11	0.03	0.73 – 0.85	0.79	0.71	0.83
<i>Handgrip</i>	0.16	0.84	0.91	0.76 ± 0.12	0.03	0.69 – 0.83	0.75	0.66	0.83
<i>Flicker 2</i>	0.13	0.67	0.48	0.80 ± 0.11	0.03	0.74 – 0.87	0.80	0.72	0.87
<i>Sosten</i>	0.15	1.81	4.19	0.81 ± 0.12	0.03	0.73 – 0.88	0.78	0.72	0.85
<i>Basal 2</i>	0.15	1.21	1.69	0.80 ± 0.12	0.03	0.73 – 0.88	0.77	0.72	0.86

Adicionalmente, se compararon los valores de intervalo RR de la fase basal 1 con el reportado por Peric et al., (2011) de pacientes con miastenia (t: 1.590, p = 0.1357) y sujetos sanos (t: -0.350, p = 0.7317) encontrando que los intervalos RR de los pacientes del presente estudio no son diferentes a los del estudio de referencia.

### **Tiempo de tránsito de pulso (TTP)**

Se mostrarán a continuación los datos descriptivos del TTP obtenido por los grupos inmunológicos en las diferentes fases evaluadas. Las pruebas de normalidad y homogeneidad de varianzas fallaron (p < 0.050), en el ANOVA de dos factores dados por fase y grupo inmunológico se encontraron diferencias entre los grupos inmunológicos ( $F_{2,99} = 11.392$ , p < 0.001, poder de prueba = 0.992) y no en la fase ( $F_{8,99} = 1.285$ , p = 0.260) ni a las interacciones ( $F_{16,99} = 1.383$ , p = 0.166). Al realizar comparaciones múltiples versus un grupo control (Grupo inmunológico: Seropositivo) con el método Holm-Sidak se encontró que los participantes seropositivos presentaron valores de TTP significativamente mayores que los seronegativos (t: 4.587, p < 0.001) y que los seronegativos tenían mayores TTP que los dobleseronegativos (t: 3.618, p < 0.001).

**Tabla 12.***Valores de tiempo de tránsito de pulso por fases y grupo inmunológico*

<i>Fases</i>	<i>Seropositivo (n = 9)</i>		<i>Seronegativo (n = 3)</i>		<i>Doble seronegativo (n = 2)</i>	
	<i>TTP (s)</i>	<i>IC 95% t<math>\alpha/2</math>, n-1 = 2.31</i>	<i>TTP (s)</i>	<i>IC 95% t<math>\alpha/2</math>, n-1 = 4.30</i>	<i>TTP (s)</i>	<i>IC 95% t<math>\alpha/2</math>, n-1 = 12.71</i>
<i>Basal 1</i>	0.35 ± 0.03	0.32 – 0.37	0.54 ± 0.025	-0.08 – 1.16	0.32 ± 0.03	0.06 – 0.59
<i>Flicker 1</i>	0.35 ± 0.05	0.31 – 0.39	0.40 ± 0.03	0.33 – 0.48	0.35 ± 0.05	-0.14 – 0.84
<i>ASR</i>	0.35 ± 0.04	0.32 – 0.38	0.46 ± 0.10	0.21 – 0.71	0.35 ± 0.06	-0.22 – 0.92
<i>Restas</i>	0.35 ± 0.05	0.31 – 0.38	0.36 ± 0.08	0.16 – 0.57	0.34 ± 0.05	-0.10 – 0.78
<i>CES-D</i>	0.34 ± 0.05	0.31 – 0.37	0.36 ± 0.07	0.18 – 0.54	0.34 ± 0.05	-0.09 – 0.77
<i>Handgrip</i>	0.35 ± 0.05	0.30 – 0.39	0.30 ± 0.16	-0.10 – 0.70	0.32 ± 0.08	-0.36 – 1.00
<i>Flicker 2</i>	0.35 ± 0.05	0.31 – 0.39	0.43 ± 0.06	0.27 – 0.59	0.35 ± 0.05	-0.14 – 0.84
<i>Sosten</i>	0.34 ± 0.05	0.30 – 0.38	0.62 ± 0.40	-0.37 – 1.60	0.35 ± 0.05	-0.14 – 0.84
<i>Basal 2</i>	0.34 ± 0.04	0.31 – 0.37	0.49 ± 0.22	-0.06 – 1.04	0.33 ± 0.04	-0.04 – 0.71

Se presentan promedios ± desviaciones estándar e intervalos de confianza al 95% del tiempo de tránsito de pulso en cada una de las fases y variantes inmunológicas.

El valor máximo del TTP ocurrió en la fase de sostén, mientras que el valor mínimo ocurrió en la fase del Handgrip, la tabla 13 muestra los valores descriptivos e indicadores presuntivos de normalidad. Se realizó prueba de normalidad Shapiro-Wilk la cual falló ( $p < 0.050$ ), por lo tanto, se realizó un ANOVA de medidas repetidas (*Friedman*) el cual no reportó diferencias atribuibles a las fases de evaluación ( $X^2 (8): 10.686, p = 0.220$ )

**Tabla 13.***Valores tiempo de tránsito de pulso en fases evaluadas*

	<i>CV</i>	<i>CA</i>	<i>Curtosis</i>	<i>Promedio ± Desviación estándar</i>	<i>Error estándar</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Mediana</i>	<i>IQ1</i>	<i>IQ3</i>
<i>Basal 1</i>	0.34	3.27	11.55	0.38 ± 0.13	0.04	0.31 – 0.46	0.36	0.32	0.38
<i>Flicker 1</i>	0.14	-0.25	-1.43	0.36 ± 0.05	0.01	0.33 – 0.39	0.38	0.31	0.40
<i>ASR</i>	0.19	1.53	3.47	0.37 ± 0.07	0.02	0.33 – 0.41	0.37	0.32	0.40
<i>Restas</i>	0.15	0.03	-1.63	0.35 ± 0.05	0.01	0.32 – 0.38	0.35	0.31	0.39
<i>CES-D</i>	0.14	0.23	-1.34	0.34 ± 0.05	0.01	0.32 – 0.37	0.34	0.31	0.38
<i>Handgrip</i>	0.24	-1.52	3.02	0.33 ± 0.08	0.02	0.29 – 0.38	0.35	0.30	0.39
<i>Flicker 2</i>	0.16	0.48	-0.28	0.37 ± 0.06	0.02	0.33 – 0.40	0.37	0.32	0.41
<i>Sosten</i>	0.50	3.38	12.12	0.40 ± 0.20	0.05	0.29 – 0.52	0.37	0.31	0.40
<i>Basal 2</i>	0.30	3.08	10.55	0.37 ± 0.11	0.03	0.31 – 0.44	0.35	0.31	0.38

CV: Coeficiente de variación CA: Coeficiente de asimetría IC95%: Intervalos de confianza calculados a partir de distribución  $t_{\alpha/2, n-1}$ . IQ1: Cuartil 1 IQ3: Cuartil 3.

Se exploró el comportamiento del TTP en relación con los intervalos RR (TTP/RR), encontrando valores relativamente similares en los tres grupos inmunológicos en todas las fases. La prueba de normalidad pasó (Shapiro-Wilk  $p = 0.078$ ), mientras que la prueba de homogeneidad de varianzas no ( $p < 0.050$ ), se realizó prueba de ANOVA de dos factores dados por el grupo inmunológico y fase sin encontrar diferencias significativas en cada factor y sus interacciones (Grupo inmunológico:  $F_{2,99} = 2.583$ ,  $p = 0.081$ , Fase de evaluación:  $F_{8,99} = 0.625$ ,  $p = 0.755$ , Interacciones:  $F_{16,99} = 0.441$ ). La tabla 14 muestra los parámetros descriptivos del TTP/RR.

**Tabla 14.**

*Valores TTP/RR por fases y grupo inmunológico*

<i>Fases</i>	<i>Seropositivo</i> ( <i>n</i> = 9)		<i>Seronegativo</i> ( <i>n</i> = 3)		<i>Doble seronegativo</i> ( <i>n</i> = 2)	
	TTP (s)	IC 95% $t_{\alpha/2, n-1} = 2.31$	TTP (s)	IC 95% $t_{\alpha/2, n-1} = 4.30$	TTP (s)	IC 95% $t_{\alpha/2, n-1} = 12.71$
<i>Basal 1</i>	0.46 ± 0.06	0.42 – 0.51	0.60 ± 0.17	0.18 – 1.01	0.42 ± 0.07	-0.20 – 1.03
<i>Flicker 1</i>	0.47 ± 0.07	0.42 – 0.52	0.46 ± 0.10	0.22 – 0.71	0.46 ± 0.11	-0.59 – 1.46
<i>ASR</i>	0.45 ± 0.05	0.41 – 0.49	0.49 ± 0.02	0.43 – 0.55	0.46 ± 0.08	-0.28 – 1.16
<i>Restas</i>	0.47 ± 0.07	0.42 – 0.52	0.47 ± 0.16	0.06 – 0.87	0.47 ± 0.08	-0.25 – 1.16
<i>CES-D</i>	0.45 ± 0.06	0.40 – 0.50	0.43 ± 0.16	0.04 – 0.82	0.44 ± 0.09	-0.37 – 1.24
<i>Handgrip</i>	0.48 ± 0.08	0.42 – 0.54	0.38 ± 0.23	-0.20 – 0.95	0.45 ± 0.06	-0.8 – 0.99
<i>Flicker 2</i>	0.46 ± 0.07	0.41 – 0.51	0.49 ± 0.04	0.39 – 0.60	0.42 ± 0.10	-0.49 – 1.33
<i>Sosten</i>	0.45 ± 0.08	0.39 – 0.51	0.63 ± 0.26	-0.01 – 1.27	0.45 ± 0.11	-0.51 – 1.41
<i>Basal 2</i>	0.45 ± 0.07	0.40 – 0.50	0.53 ± 0.12	0.22 – 0.83	0.42 ± 0.07	-0.19 – 1.03

Se presentan promedios ± desviaciones estándar e intervalos de confianza al 95%  $t$  del tiempo de tránsito de pulso en cada una de las fases y variantes inmunológicas.

El valor máximo del TTP/RR se presentó en la fase 5 (activación emocional dada por respuesta de cuestionario CES-D) mientras que el máximo fue en la fase de sostenimiento, los datos no cumplieron criterios de normalidad (Shapiro-Wilk  $p < 0.05$ ) por lo tanto se decidió

realizar una prueba de ANOVA de medidas repetidas no paramétrica (*Friedman*), la cual mostró diferencias entre fases ( $X^2(8): 17.962, p = 0.022$ ), sin embargo al hacer las comparaciones múltiples utilizando la prueba de Dunn no se encontraron diferencias.

**Tabla 15.**

Valores de tiempo de tránsito de pulso en relación con intervalo RR por fases

	CV	CA	Curtosis	Promedio ± Desviación estándar	Error estándar	IC 95%	Mediana	IQ1	IQ3
<i>Basal 1</i>	0.21	1.79	5.63	0.48 ± 0.10	0.03	0.41 – 0.51	0.46	0.44	0.50
<i>Flicker 1</i>	0.16	-0.42	-1.07	0.46 ± 0.07	0.02	0.40 – 0.57	0.47	0.41	0.52
<i>ASR</i>	0.11	-1.00	0.02	0.46 ± 0.05	0.01	0.42 – 0.50	0.47	0.43	0.49
<i>Restas</i>	0.18	-0.78	0.00	0.47 ± 0.08	0.02	0.38 – 0.52	0.49	0.41	0.53
<i>CES-D</i>	0.19	-0.98	0.53	0.44 ± 0.08	0.02	0.40 – 0.49	0.48	0.38	0.50
<i>Handgrip</i>	0.26	-2.10	5.48	0.45 ± 0.12	0.03	0.42 – 0.51	0.49	0.43	0.53
<i>Flicker 2</i>	0.15	-0.42	0.47	0.46 ± 0.07	0.02	0.43 – 0.49	0.47	0.43	0.50
<i>Sosten</i>	0.30	2.23	0.47	0.49 ± 0.15	0.04	0.42 – 0.51	0.48	0.39	0.53
<i>Basal 2</i>	0.18	0.93	0.46	0.46 ± 0.08	0.02	0.43 – 0.54	0.48	0.41	0.50

CV: Coeficiente de variación CA: Coeficiente de asimetría IC95%: Intervalos de confianza calculados a partir de distribución  $t_{\alpha/2, n-1} = 2.16$ . IQ1: Cuartil 1 IQ3: Cuartil 3.

### Indicadores de variabilidad de la frecuencia cardiaca

#### SDNN

El SDNN global de los participantes seropositivos fue de  $40.65 \pm 8.19$ , seronegativos  $38.88 \pm 9.95$  y doble seronegativos  $46.12 \pm 23.34$ . En la tabla 16 se muestran los parámetros descriptivos del SDNN por fases y grupo inmunológico.

La prueba de normalidad falló ( $p < 0.05$ ) y la prueba de homogeneidad de varianzas pasó ( $p = 0.0913$ ), con esto se realizó una prueba de ANOVA de dos factores, el primero estuvo dado por la variante inmunológica y el segundo por la fase. Se encontraron diferencias significativas entre las fases ( $F_{8,99} = 3.602, p = 0.001$ ) y no entre los grupos inmunológicos ( $F_{2,99} = 1.768, p =$

0.176) ni en las interacciones ( $F_{16,99} = 0.781$ ,  $p = 0.703$ ). Se realizaron entonces comparaciones múltiples vs un grupo control en serotipos (Seropositivos) y fase (Basal 1); se encontró que, dentro de todas las fases, la asociada a respiración controlada presentó valores de SDNN significativamente mayores que el basal 1 ( $t: 3.627$ ,  $p = 0.004$ ).

De manera exploratoria se identificaron las interacciones entre factores, encontrando que en el grupo seropositivo en la fase 3 (respiración controlada) tuvo mayor variabilidad en relación con el basal 1 ( $t: 2.906$ ,  $p = 0.036$ ), mientras que los dobleseronegativos presentaron un mayor SDNN en la fase 4 (activación cognitiva dada por restas consecutivas) que los seropositivos ( $t: 2.696$ ,  $p = 0.016$ ).

**Tabla 16.**  
*Valores SDNN por fases y grupo inmunológico*

<i>Fases</i>	<i>Seropositivo</i> ( <i>n</i> = 9)		<i>Seronegativo</i> ( <i>n</i> = 3)		<i>Dobleseronegativo</i> ( <i>n</i> = 2)	
	<i>SDNN</i>	<i>Q1 – Q3</i>	<i>SDNN</i>	<i>Q1 – Q3</i>	<i>SDNN</i>	<i>Q1 – Q3</i>
<i>Basal 1</i>	34.1	26.9 – 39.1	30.1	29.8 – 38.5	38.6	35.5 – 41.7
<i>Flicker 1</i>	34.3	29.1 – 38.8	34.1	34 – 51.1	35.9	32.6 – 39.3
<i>ASR</i>	57.5*	51.7 – 76.8	51.8	47.1 – 75.1	72.2	58.5 – 85.9
<i>Restas</i>	34	31.4 – 40.4	27.5	26.8 – 41.5	77.1*	70.8 – 83.3
<i>CES-D</i>	34.8	31.9 – 40.6	40.1	39.2 – 40.4	59.2	51.7 – 66.7
<i>Handgrip</i>	33.1	23.4 – 43.7	30.2	26.5 – 39.2	26.2	22.7 – 29.6
<i>Flicker 2</i>	34.2	26.4 – 44	37.8	32.7 – 49	32.4	28.8 – 36
<i>Sosten</i>	28.7	21.1 – 39.8	22.1	21.4 – 26.4	39.2	38.9 – 39.5
<i>Basal 2</i>	37	26 – 48.6	28.5	24.7 – 39.7	53.8	51.9 – 55.6

Se presentan medianas, Q3: Cuartil 3, Q1: Cuartil 1 del SDNN en milisegundos en cada una de las fases y variantes inmunológicas. \*Diferencias estadísticamente significativas atribuibles a la fase y al grupo inmunológico ( $p < 0.05$ )

Nikolić et al., (2014) reportan en pacientes seropositivos valores de SDNN de  $159 \pm 35.9$  milisegundos y  $145.6 \pm 42.1$  en seronegativos, estos valores fueron comparados con los valores

del basal 1 obtenido por cada grupo inmunológico del presente estudio, identificando que los valores de nuestro estudio fueron significativamente menores.

**Tabla 17.**

*Comparación de valores SDNN por grupos de variantes inmunológicas*

	Seropositivos	Seronegativos
<b>Nikolic et al (2014)</b>	159 ± 35.9	145.6 ± 42.1
<b>Participantes estudio actual</b>	37.86 ± 19.36	35.47 ± 9.89
<b>(t)</b>	-18.772	-19.287
<b>p</b>	< 0.001	0.0027

Se presentan promedios ± desviaciones estándar, valor de p del SDNN en milisegundos

El valor máximo de SDNN ocurrió en la fase 3 (Ejercicio de respiración controlada), y el valor mínimo ocurrió en la fase 8 (sostén), la tabla 18 se muestra los parámetros descriptivos del SDNN en cada una de las fases, además de indicadores presuntivos de distribución normal, importa destacar esto teniendo en cuenta que los valores de referencia de estudios similares presentan únicamente valores promedios ± desviaciones estándar que no cumplen con criterios de distribución normal.

**Tabla 18.**

*Parámetros descriptivos de SDNN en las fases evaluadas*

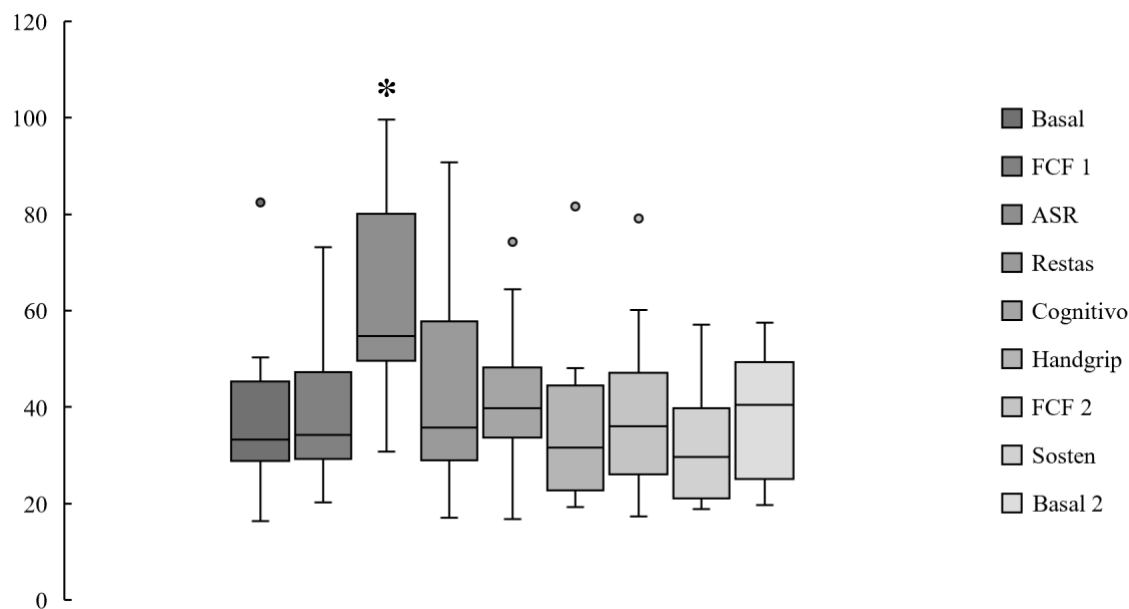
	CV	CA	Curtosis	Promedio ± Desviación estándar	Error estándar	IC 95%	Mediana	IQ1	IQ3
<b>Basal 1</b>	0.42	1.79	4.59	37.46 ± 15.90	4.25	28.28 - 46.64	33.26	29.42	43.37
<b>Flicker 1</b>	0.41	1.17	0.33	39.79 ± 16.19	4.33	30.45 - 49.14	34.20	30.31	41.65
<b>ASR</b>	0.33	0.41	-0.84	63.61 ± 21.17	5.66	51.38 - 75.83	54.74	51.35	78.89
<b>Restas</b>	0.51	1.11	0.31	44.99 ± 22.99	6.14	31.72 - 58.26	35.73	29.93	55.02
<b>CES-D</b>	0.39	0.57	0.38	41.28 ± 16.02	4.28	32.03 - 50.53	39.76	34.43	43.34
<b>Handgrip</b>	0.47	1.80	4.09	35.33 ± 16.51	4.41	25.80 - 44.87	31.66	22.95	42.96
<b>Flicker 2</b>	0.44	1.10	1.05	38.89 ± 16.93	4.52	29.12 - 48.67	36	26.71	43.94
<b>Sosten</b>	0.38	0.82	-0.23	32.10 ± 12.18	3.26	25.07 - 39.14	29.65	21.36	39.48
<b>Basal 2</b>	0.35	-0.11	-1.74	37.95 ± 13.26	3.54	30.29 - 45.60	40.52	26.46	48.97

CV: Coeficiente de variación. CA: Coeficiente de asimetría. IC95%: Intervalos de confianza calculados a partir de distribución  $t_{\alpha/2, n-1} = 2.16$ . IQ1: Cuartil 1. IQ3: Cuartil 3.

Se realizó test de normalidad Shapiro-Wilk ( $p < 0.050$ ) posterior a ello se hizo prueba de ANOVA (*Friedman*) de medidas repetidas donde se encontraron diferencia entre las fases ( $X^2(8): 24.324, p = 0.002$ ). Con la prueba de Dunn se realizaron comparaciones múltiples corregidas de las fases vs el basal 1 como valor de referencia la cual permitió encontrar diferencias significativas en la fase 3 (respiración profunda controlada) indicando que el SDNN de esta fase fue significativamente mayor que el de la fase Basal 1.

### Figura. 9

Valores de SDNN en fases evaluadas



Se presentan medianas, Q1 – Q3, de los valores SDNN de cada una de las fases.

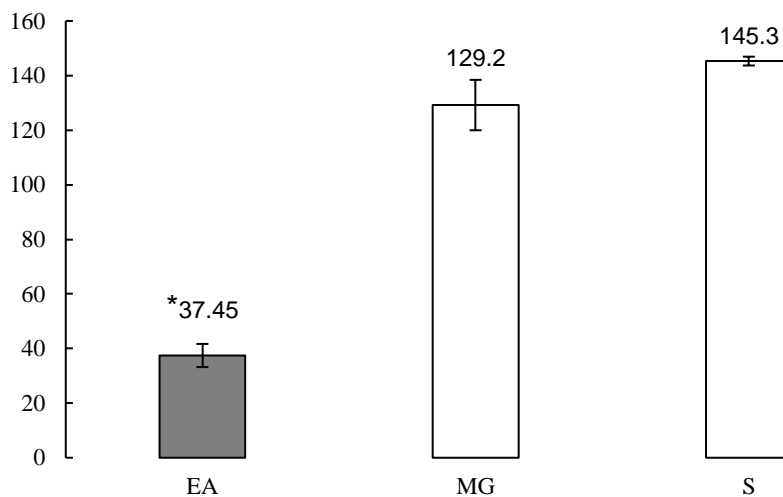
\*Diferencias estadísticamente significativas atribuibles a la fase ( $p < 0.05$ )

Se realizó adicionalmente la comparación de los valores de SDNN obtenidos en el basal 1 vs valores reportados en la literatura por Peric et al., (2011) de pacientes con miastenia gravis ( $t$  -

21.591,  $p < 0.001$ ) y sujetos sanos ( $t: -25.380$ ,  $p < 0.001$ ) con características similares a nuestra muestra, encontrando que en el estudio actual, los valores de SDNN fueron significativamente menores que los mencionados anteriormente. En la figura 10 se muestran las comparaciones con los valores de significancia.

### Figura. 10

*Comparación de SDNN con estudio de referencia*



Se presentan promedios  $\pm$  errores estándar de los valores de SDNN en el basal 1 del estudio actual (EA), pacientes con miastenia gravis (MG) y sujetos sanos (S) del estudio reportado por Peric S., et al (2011). \* Diferencias significativas atribuibles a la muestra ( $p < 0.05$ ).

### SDSD

La tabla 19 presenta la mediana, Q1, Q3 de los valores de SDSD de los diferentes serotipos en todas las fases evaluadas; para realizar un ANOVA de dos factores dados por el grupo inmunológico y la fase de registro se realizó prueba de normalidad (Shapiro-Wilk  $p < 0.05$ ) y homogeneidad de varianzas ( $p = 0.981$ ); la diferencia de los valores medios entre los serotipos es mayor de lo que cabría esperar al azar después de tener en cuenta los efectos de las diferencias en

fases, por lo tanto se consideraron diferencias estadísticamente significativas ( $F_{2,99} = 8.472$ ,  $p < 0.001$ ), sin embargo, entre las fases ( $F_{8,99} = 1.803$ ,  $p = 0.085$ ) y las interacciones las diferencias no fueron significativas ( $F_{16,99} = 1.168$ ,  $p = 0.307$ ). Se hicieron comparaciones múltiples contra un control inmunológico (Seropositivos) y una fase (Basal 1) con el método de Holm-Sidak, encontrando diferencias entre los grupos seropositivos vs seronegativos ( $t: 4.113$ ,  $p < 0.001$ ). Al comparar cada grupo inmunológico dentro de las fases, los pacientes dobleseronegativos presentaron valores significativamente menores en la fase 4 (activación cognitiva dada por restas consecutivas) en relación con el basal 1 ( $t: 3.073$ ,  $p = 0.022$ ), en esta misma fase se encontró que los pacientes dobleseronegativos tuvieron valores mayores que los pacientes seropositivos ( $t: 4.038$ ,  $p < 0.001$ ); en la fase 5 (activación emocional dada por respuesta de cuestionario CES-D) el grupo de pacientes seropositivos presentaron valores significativamente menores que el grupo de dobleseronegativos ( $t: 2.564$ ,  $p = 0.024$ ).

**Tabla 19.**

*Valores SDSD por fases y grupo inmunológico*

<i>Fases</i>	<i>Seropositivo</i> ( <i>n</i> = 9)		<i>Seronegativo</i> ( <i>n</i> = 3)		<i>Dobleseronegativo</i> ( <i>n</i> = 2)	
	<b>SDSD (ms)</b>	<b>Q1 – Q3</b>	<b>SDSD (ms)</b>	<b>Q1 – Q3</b>	<b>SDSD (ms)</b>	<b>Q1 – Q3</b>
<i>Basal 1</i>	27.45	15.48 – 38.86	23.05	20.70 – 29.23	33.65	33.33 – 33.9
<i>Flicker 1</i>	20.25	14.72 – 25.63	40.07	32.63 – 40.33	38.67	34.01 – 43.3
<i>ASR</i>	39.09	26.97 – 50.82	38.56	31.92 – 52.81	50.53	43.22 – 57.8
<i>Restas</i>	20.41	16.26 – 26.33	22.40	22.28 – 26.81	92.21	87.49 – 96.9
<i>CES-D</i>	23.29	14.96 – 38.40	30.53	25.99 – 32.74	68.17	55.34 – 81
<i>Handgrip</i>	18.64	11.77 – 22.51	27.04	25.82 – 31.01	20.08	18.97 – 21.2
<i>Flicker 2</i>	18.55	15.55 – 27.06	35.49	33.72 – 37.37	33.56	28.70 – 38.4
<i>Sosten</i>	18.94	13.44 – 20.86	30.01	24.77 – 30.34	40.73	35.64 – 45.8
<i>Basal 2</i>	22.16	11.62 – 28.78	25.82	20.43 – 31.57	54.76	42.06 – 67.4

Se presentan mediana, Q1: cuartil 1, Q3: cuartil 3 de SDSD en milisegundos en cada una de las fases y grupos inmunológicos.

En la tabla 20 se muestran todos los parámetros descriptivos de esta variable en las diferentes fases evaluadas, llama la atención que en 5 fases los datos no presentaron una distribución normal lo cual puede evidenciado en los indicadores presuntivos de normalidad y en los promedios y desviaciones estándar.

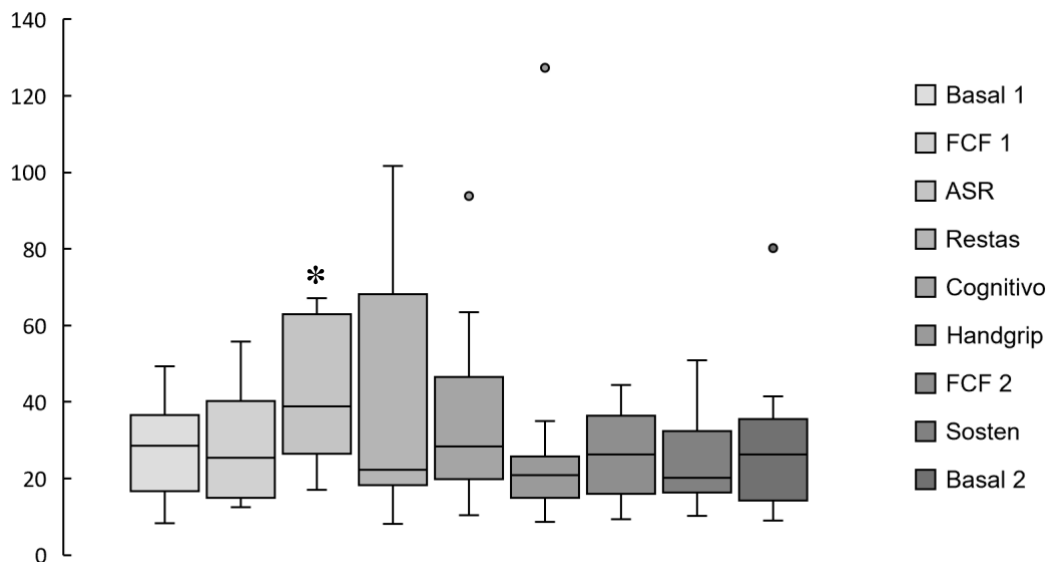
**Tabla 20.**

*Parámetros descriptivos de SDDSD en las fases evaluadas*

	<i>CV</i>	<i>CA</i>	<i>Curtosis</i>	<i>Promedio ± Desviación estándar</i>	<i>Error estándar</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Mediana</i>	<i>IQ1</i>	<i>IQ3</i>
<i>Basal 1</i>	0.45	0.03	-0.88	27.30 ± 12.35	3.30	20.17 – 32.42	28.62	17.49	35.13
<i>Flicker 1</i>	0.48	0.78	-0.27	27.95 ± 13.50	3.61	20.16 – 35.75	25.41	16.33	37.39
<i>ASR</i>	0.39	0.19	-1.26	42.83 ± 16.85	4.50	33.10 – 52.55	38.83	29.20	59.45
<i>Restas</i>	0.84	1.20	-0.18	39.20 ± 33	8.82	20.14 – 58.25	22.28	19.23	55.25
<i>CES-D</i>	0.66	1.41	1.95	35.22 ± 23.16	6.19	21.85 – 48.59	28.42	21.46	41.48
<i>Handgrip</i>	1.08	3.36	11.98	27.51 ± 29.64	7.92	10.40 – 44.63	20.83	16.52	25.13
<i>Flicker 2</i>	0.42	0.06	-1.26	27.11 ± 11.38	3.04	33.68 – 20.54	26.33	16.80	35.36
<i>Sosten</i>	0.51	0.88	-0.12	25.84 ± 13.17	3.52	18.24 – 33.45	20.27	17.66	30.65
<i>Basal 2</i>	0.66	1.88	4.85	27.74 ± 18.28	4.88	17.19 – 38.29	26.30	15.23	33.50

CV: Coeficiente de variación. CA: Coeficiente de asimetría. IC95%: Intervalos de confianza calculados a partir de distribución  $t_{\alpha/2, n-1} = 2.16$ . IQ1: Cuartil 1. IQ3: Cuartil 3.

El valor máximo se presentó en la fase 3 (Ejercicio de respiración controlada) similar que con el SDNN. El test de normalidad falló (Shapiro-Wilk  $p < 0.050$ ); con el test de ANOVA de medidas repetidas (*Friedman*) se encontraron diferencias significativas ( $X^2(8) 22.190$ ,  $p: 0.050$ ), al realizar las comparaciones múltiples con la prueba de Dunn de las fases vs el basal 1 como valor de referencia, las diferencias estadísticamente significativas se encontraron con la fase 3 (Ejercicio de respiración controlada) siendo aquí mayor que en el basal.

**Figura. 11***Valores SDDS en fases evaluadas*

Se presentan medianas, Q1 – Q3, de los valores SDDS de cada una de las fases.

\*Diferencias estadísticamente significativas atribuibles a la fase ( $p < 0.05$ )

En la literatura no se reportan datos de evaluación del SDDS como parámetro autonómico en pacientes con miastenia gravis. Conde et al., (2016a) reportaron valores de SDDS  $64 \pm 30$  milisegundos en personas jóvenes atletas y de  $40 \pm 20$  milisegundos en jóvenes sedentarios, a pesar de que los rangos de edad de Conde et al., (2016a) no son comparables con los datos de nuestro estudio, con espíritu exploratorio se realizó la comparación encontrando diferencias claras asociadas al estado físico y edad de los participantes con MG vs los sedentarios ( $t: -3.850$ ,  $p: 0.0020$ ) y atletas ( $t: -9.911$ ,  $p < 0.001$ ).

rMSSD

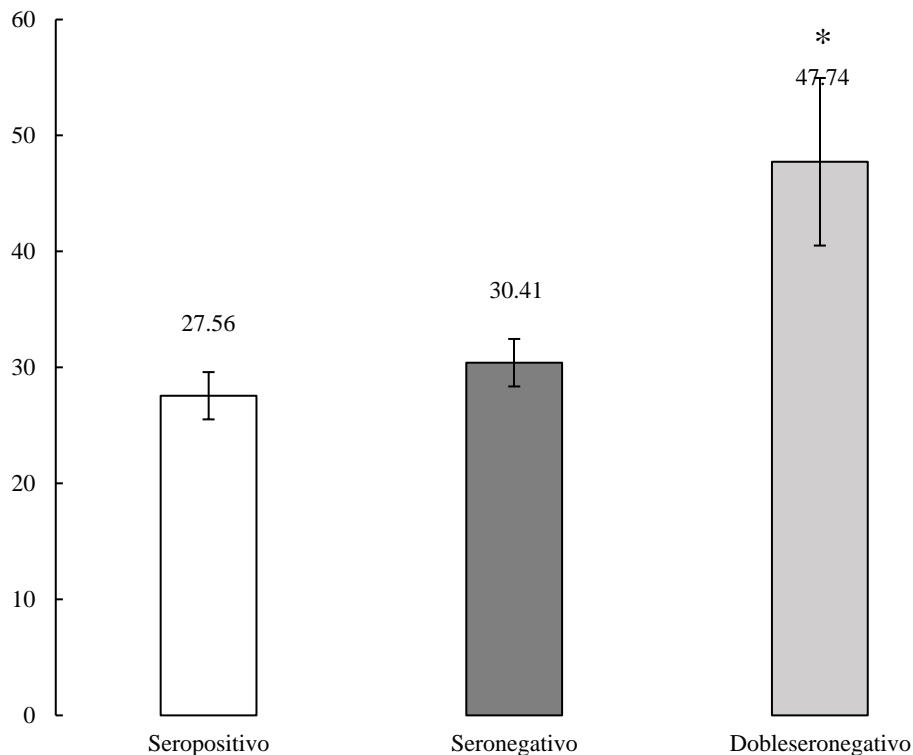
El rMSSD uno de los principales indicadores reportado en la literatura como aquel indicador de predominio parasimpático, en la tabla 21 se muestran los valores de mediana, cuartil 1, cuartil 3 del rMSSD de cada una de las fases evaluadas y por los grupos inmunológicos.

**Tabla 21.**

*Valores rMSSD por fases y grupo inmunológico*

<i>Fases</i>	<i>Seropositivo (n = 9)</i>		<i>Seronegativo (n = 3)</i>		<i>Doble seronegativo (n = 2)</i>	
	<i>rMSSD (ms)</i>	<i>Q1 – Q3</i>	<i>rMSSD (ms)</i>	<i>Q1 – Q3</i>	<i>rMSSD (ms)</i>	<i>Q1 – Q3</i>
<i>Basal 1</i>	27.43	15.46 – 39.81	23.02	20.67 – 29.19	33.61	33.29 – 33.93
<i>Flicker 1</i>	20.18	14.70 – 25.59	38.90	32.03 – 39.71	38.09	33.53 – 42.64
<i>ASR</i>	38.90	26.88 – 50.63	38.24	31.69 – 52.41	50.37	43.19 – 57.56
<i>Restas</i>	20.31	16.23 – 26.29	22.33	22.19 – 26.72	91.76	87.04 – 96.48
<i>CES-D</i>	23.25	14.94 – 38.33	30.50	25.95 – 32.68	68.05	55.20 – 80.89
<i>Handgrip</i>	19.24	12.68 – 21.84	25.98	25.14 – 30.12	19.62	18.52 – 20.71
<i>Flicker 2</i>	18.18	15.52 – 27.02	34.51	33.20 – 36.82	32.99	28.26 – 37.71
<i>Sosten</i>	18.81	13.38 – 20.76	29.80	24.61 – 30.02	40.47	35.45 – 45.50
<i>Basal 2</i>	22.14	11.60 – 28.74	25.78	20.41 – 31.52	54.68	42.00 – 67.63

El rMSSD tuvo valores similares a los del SDSD, se realizó prueba de normalidad (Shapiro-Wilk  $p = 0.050$ ) y de homogeneidad de varianzas ( $p = 0.981$ ), posterior a esto se hizo un ANOVA de dos factores (grupo inmunológico y fase), encontrando diferencias atribuibles al grupo ( $F_{2,99} = 8.437$ ,  $p < 0.001$ , poder de prueba: 0.948), en relación a las fases las diferencias no fueron lo suficientemente grandes como para excluir la posibilidad de que la diferencia se deba simplemente a la variabilidad aleatoria de las muestras después de tener en cuenta los efectos de las diferencias en el grupo inmunológico, la no existencia de diferencia significativa podría ser atribuida al bajo poder de prueba ( $F_{8,99} = 1.848$ ,  $p = 0.077$ , poder de prueba: 0.369).

**Figura. 12***Promedios de rMSSD en variantes inmunológicas*

Se presenta promedio  $\pm$  error estándar de rMSSD en las variantes inmunológicas.

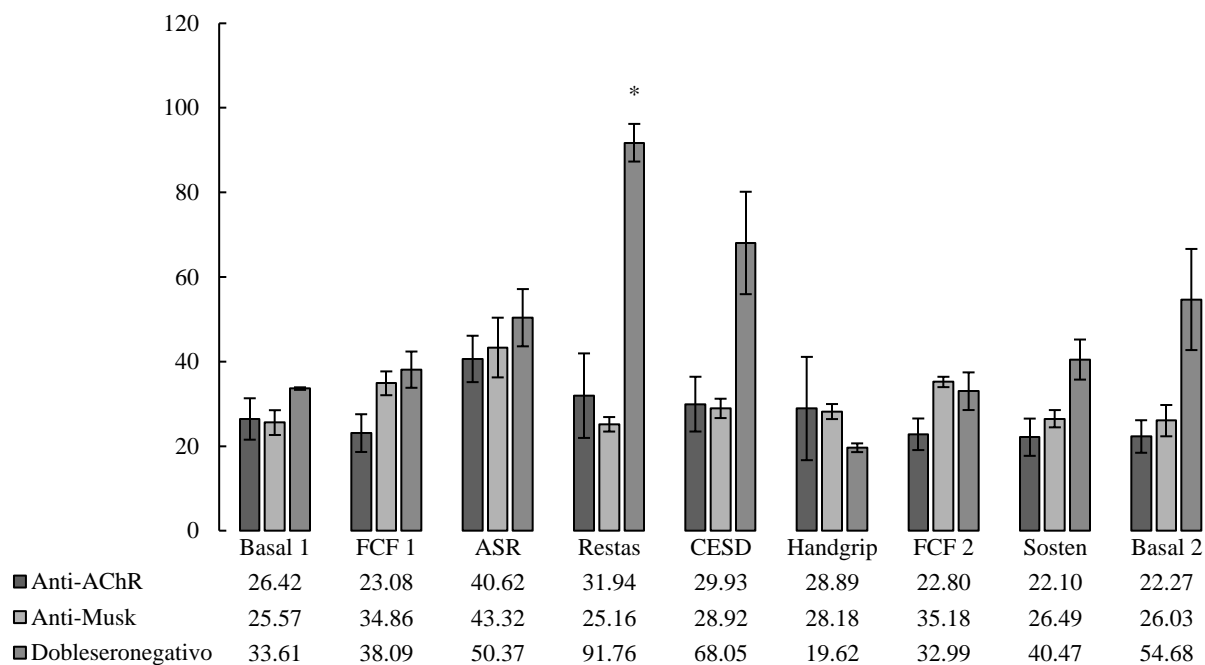
\*Diferencias estadísticamente significativas atribuibles a la variante inmunológica ( $p < 0.05$ )

Al hacer comparaciones múltiples corregidas (Holm-Sidak) vs un grupo control (grupo inmunológico: seropositivos – fase: basal 1), se encontró que los participantes del grupo doble seronegativo presentaron valores significativamente mayores que el grupo de los seropositivos ( $t: 4.103, p < 0.001$ ). La comparación del factor fase vs grupo inmunológico mostró en el grupo doble seronegativo valores mayores en la fase 4 (activación cognitiva) en relación con el basal 1 ( $t: 3.081, p = 0.021$ ). De otro lado es interesante resaltar que, en la comparación del grupo inmunológico vs fase a fase, se encontró de igual manera que el grupo doble seronegativo

presentó valores de rMSSD significativamente mayores en la fase 4 (t: 4.055,  $p < 0.001$ ) y fase 5 (t: 2.854,  $p = 0.002$ ) en relación con los seropositivos.

**Figura. 13**

*Valores rMSSD por fases y grupos inmunológicos*



Se muestra promedios  $\pm$  error estándar de los valores de rMSSD de las fases evaluadas y grupo inmunológico. \* Diferencias atribuibles a la fase y grupo ( $p < 0.05$ )

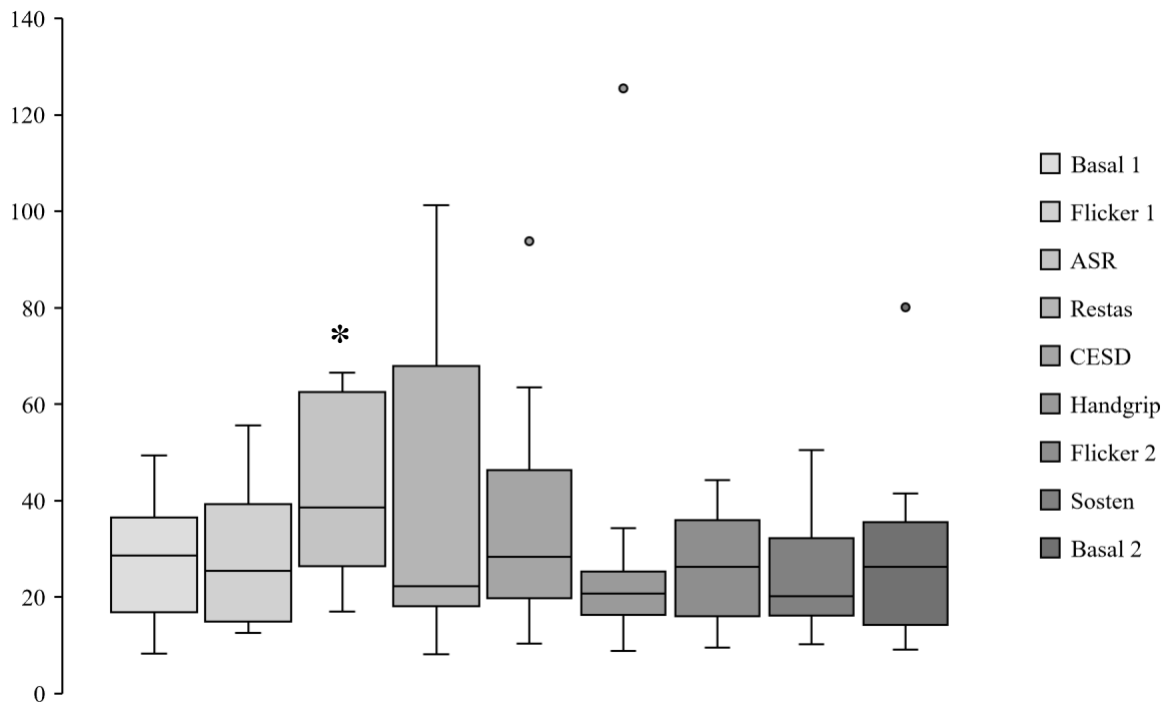
El valor máximo fue en la fase 3 (38.57, RIQ: 29.98) y el mínimo en la fase 6 (20.15, RIQ: 7.23), adicional a esto de acuerdo con los indicadores de distribución normal en 5 de las fases los datos no presentaron distribución normal, la tabla 22 muestra los parámetros descriptivos del rMSSD.

**Tabla 22.***Parámetros descriptivos de rMSSD en la fases evaluadas*

	<i>CV</i>	<i>CA</i>	<i>Curtosis</i>	<i>Promedio ± Desviación estándar</i>	<i>Error estándar</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Mediana</i>	<i>IQ1</i>	<i>IQ3</i>
<i>Basal 1</i>	0.45	0.03	-0.88	27.29 ± 12.34	3.29	20.16 - 34.42	28.61	17.49	35.12
<i>Flicker 1</i>	0.48	0.77	-0.26	27.95 ± 13.50	3.60	20.15 - 35.74	25.41	16.32	37.38
<i>ASR</i>	0.39	0.19	1.26	42.82 ± 16.84	4.50	33.09 - 52.55	38.82	29.19	59.45
<i>Restas*</i>	0.84	1.19	-0.18	39.19 ± 33	8.82	20.14 - 58.25	22.27	19.22	55.24
<i>CES-D*</i>	0.65	1.40	1.95	35.22 ± 23.16	6.18	21.84 - 48.59	28.41	21.45	41.48
<i>Handgrip*</i>	1.07	3.36	11.98	27.51 ± 29.64	7.92	10.39 - 44.62	20.83	16.51	25.13
<i>Flicker 2</i>	0.41	0.06	-1.26	27.10 ± 11.38	3.04	20.53 - 33.68	26.33	16.80	35.35
<i>Sosten*</i>	0.50	0.88	-0.12	25.84 ± 13.17	3.52	18.23 - 33.44	20.27	17.66	30.64
<i>Basal 2*</i>	0.68	1.87	4.85	27.74 ± 18.27	4.88	17.18 - 38.29	26.30	15.22	35.50

CV: Coeficiente de variación CA: Coeficiente de asimetría IC95%: Intervalos de confianza calculados a partir de distribución  $t_{\alpha/2, n-1} = 2.16$ . IQ1: Cuartil 1 IQ3: Cuartil 3. \* Fases en la que la distribución de los datos no fue normal.

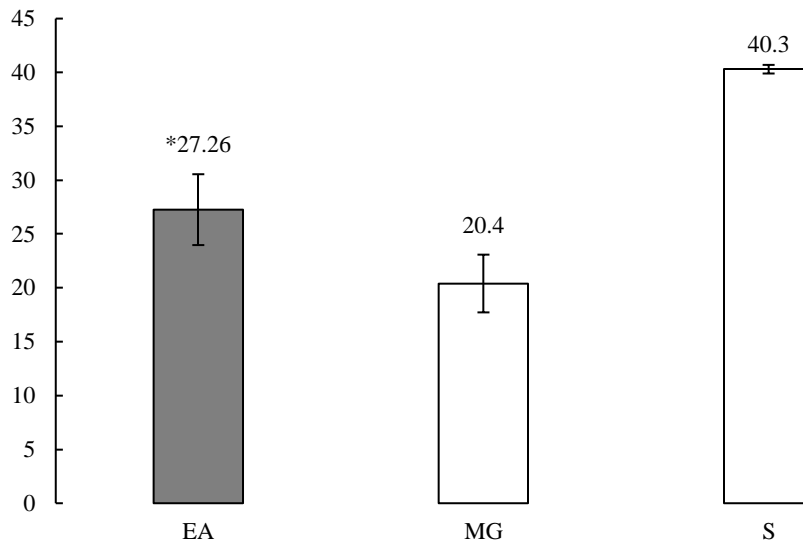
Al realizar la comparación entre fases, la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk falló ( $p < 0.05$ ), de acuerdo con esto se realizó el test de *Friedman* de medidas repetidas encontrando diferencias entre las fases ( $X^2(8): 20.762, p = 0.008$ ), las comparaciones múltiples corregidas (prueba de Dunn) de las fases tomando como valor de referencia el basal 1, las diferencias estadísticamente significativas fueron encontradas con la fase 3 (ejercicio respiración controlada), siendo esta significativamente mayor que la basal.

**Figura. 14***Valores rMSSD por fases*

Se presentan medianas, Q1 – Q3, de los valores rMSSD de cada una de las fases.

\*Diferencias estadísticamente significativas atribuibles a la fase ( $p < 0.05$ ).

Peric et al., (2011) reportaron valores de rMSSD de pacientes con MG en condiciones de reposo de  $20.4 \pm 12.3$  (IC 95%: 18.55 – 22.27), estos valores fueron comparados con los obtenidos por los pacientes del presente estudio en la fase basal 1 sin encontrar diferencias ( $t: 2.083$ ,  $p = 0.0576$ ). Los valores reportados por Peric et al., (2011) de sujetos sanos en reposo los cuales tenían edades similares a los participantes del presente estudio fueron de  $40.3 \pm 8.4$  (IC 95%: 40.02 – 40.57), dichos valores también fueron comparados con los obtenidos en el presente estudio, encontrando claras diferencias ( $t: -3.955$ ,  $p = 0.0016$ ).

**Figura. 15***Comparación de valores rMSSD con estudio de referencia*

Se presentan promedios  $\pm$  errores estándar de los valores de rMSSD en el basal 1 del estudio actual (EA), pacientes con miastenia gravis (MG) y sujetos sanos (S) del estudio reportado por Peric S., et al (2011). \* Diferencias significativas atribuibles a la muestra ( $p < 0.05$ ).

#### pNN<sub>50</sub>

La proporción de latidos consecutivos mayores de 50 milisegundos en los grupos inmunológicos y por fases, se presenta en la tabla 23. Las pruebas de normalidad (Shapiro Wilk  $p < 0.05$ ) y homogeneidad de varianzas ( $p < 0.050$ ) fallaron para los datos de los grupos inmunológicos y pNN<sub>50</sub>. Se realizó una prueba de ANOVA de dos factores dados por la variante inmunológica y por la fase de evaluación. La diferencia en los valores medios entre los diferentes serotipos fue mayor de lo que se esperaría al azar después de tener en cuenta los efectos de las diferencias en las fases, encontrando entonces diferencias estadísticamente significativas ( $F_{2,99} = 15.887$ ,  $p < 0.001$ ), de manera similar los valores en las diferentes fases fueron mayores una vez se tuvo en cuenta los efectos de las diferencias de serotipo siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $F_{8,99} = 2.645$ ,  $p = 0.001$ , poder de prueba: 1), a partir de estos resultados se realizaron

comparaciones múltiples contra un control (grupo inmunológico: seropositivo, fase: basal 1, poder de prueba: 0.692) con el método de Holm-Sidak.

Cuando se realizaron las comparaciones múltiples entre los grupos inmunológicos se encontró que los participantes tanto del grupo seronegativo ( $t: 3.974, p < 0.001$ ) como del dobleseronegativo ( $t: 4.753, p < 0.001$ ) presentaron valores de  $pNN_{50}$  significativamente mayores que el grupo de los seropositivos. De otro lado al hacer las comparaciones por factores (grupo inmunológico x fase) se encontró que en la fase de medición de frecuencia crítica de fusión 1 (FCF 1) tanto los seronegativos ( $t: 2.803, p = 0.012$ ) como los dobleseronegativos ( $t: 2.665, p = 0.009$ ) presentaron valores significativamente mayores que los seropositivos. En la fase de activación cognitiva dada por la resolución de restas consecutivas ( $t: 2.536, p = 0.025$ ) y de activación emocional dada por la respuesta de un cuestionario CES-D ( $t: 2.642, p = 0.019$ ) fueron los participantes del grupo de los dobleseronegativos los que presentaron diferencias significativas tendientes hacia el aumento en comparación con el grupo de los seropositivos. Finalmente se encontraron también diferencias en la fase de medición de la frecuencia crítica de fusión 2 (Flicker 2) entre el grupo de seronegativos y seropositivos, estos primeros mostraron valores superiores al grupo de referencia ( $t: 2.033, p = 0.045$ ).

**Tabla 23.***Valores de pNN50 por fases y grupo inmunológico*

<i>Fases</i>	<i>Seropositivo (n = 9)</i>		<i>Seronegativo (n = 3)</i>		<i>Doble seronegativo (n = 2)</i>	
	<i>pNN50</i>	<i>Q1 – Q3</i>	<i>pNN50</i>	<i>Q1 – Q3</i>	<i>pNN50</i>	<i>Q1 – Q3</i>
<i>Basal 1</i>	0.01	0.00 – 0.02	0.02	0.01 – 0.07	0.08	0.05 – 0.11
<i>Flicker 1</i>	0.01	0.00 – 0.03	*0.21	0.12 – 0.21	*0.17	0.10 – 0.24
<i>ASR</i>	0.08	0.03 – 0.15	0.13	0.10 – 0.23	0.18	0.11 – 0.25
<i>Restas</i>	0.01	0.00 – 0.03	0.03	0.02 – 0.08	*0.17	0.14 – 0.19
<i>CES-D</i>	0.02	0.00 – 0.06	0.09	0.06 – 0.11	0.17	0.14 – 0.20
<i>Handgrip</i>	0	0.00 – 0.00	0.08	0.06 – 0.12	0	0
<i>Flicker 2</i>	0.02	0.00 – 0.03	*0.13	0.08 – 0.16	0.14	0.09 – 0.20
<i>Sosten</i>	0.01	0.00 – 0.03	0.06	0.03 – 0.07	0.08	0.08 – 0.08
<i>Basal 2</i>	0.02	0.00 – 0.02	0.05	0.03 – 0.12	0.08	0.08 – 0.09

Se presentan mediana, Q1: cuartil 1, Q3: cuartil 3 de pNN<sub>50</sub> en cada una de las fases y grupos inmunológicos. \*Diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) atribuibles al grupo inmunológico y fase de evaluación

En el estudio de Nikolić et al., (2014) la proporción de pNN<sub>50</sub> para el grupo de pacientes seropositivos fue de  $0.08 \pm 0.061$  (CV: 1.31) y para el grupo de seronegativos fue de  $0.106 \pm 0.105$  (CV: 0.99), si se aprecia los valores CV (coeficiente de variación) para ambos grupos inmunológicos presentados por el autor son mayores a 0.5, sugiriendo que no hay distribución normal y adicionalmente, con esas desviaciones estándar se obtendrían valores negativos irreales, y tal como se mostró en el apartado anterior los datos correspondientes a pNN<sub>50</sub> del presente estudio no cumplen con distribución normal, aun así teniendo en cuenta que los estudios en los que se reportan valores de VFC en miastenia gravis son escasos, se procedió a comparar los valores promedios dados por Nikolić et al., (2014) y los valores promedios de nuestro estudio de cada grupo inmunológico, encontrando valores significativamente menores en el grupo de seropositivos

(t: -2.376, p = 0.0448), entre los seronegativos no hubo diferencias estadísticamente significativas (t: -1.436, p= 0.2876).

La mediana de la diferencia de los intervalos RR consecutivos mayores de 50 milisegundos (pNN<sub>50</sub>) de la fase 6 (Handgrip) fue de 0 (RIQ: 0.035) mientras que en la fase asociada a ejercicios de respiración controlada la mediana fue de 0.100 (RIQ: 0.104), la tabla 24 muestra los parámetros descriptivos de esta variable.

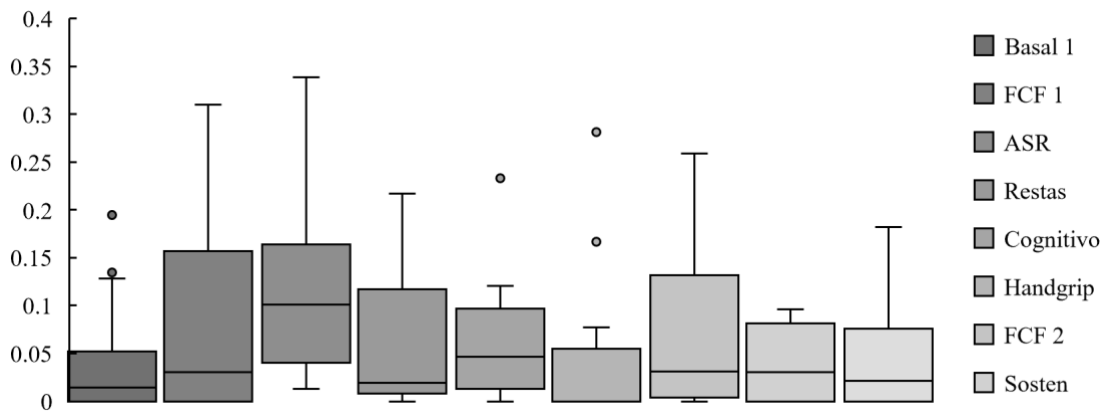
**Tabla 24.**

*Parámetros descriptivos de pNN50 en cada una de las fases evaluadas*

	<i>CV</i>	<i>CA</i>	<i>Curtosis</i>	<i>Promedio ± Desviación estándar</i>	<i>Error estándar</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Mediana</i>	<i>IQ1</i>	<i>IQ3</i>
<i>Basal 1</i>	1.50	1.70	1.75	0.04 ± 0.06	0.02	0.01 – 0.08	0.01	0.002	0.025
<i>Flicker 1</i>	1.30	1.34	0.68	0.08 ± 0.10	0.03	0.02 – 0.14	0.03	0.003	0.122
<i>ASR</i>	0.82	1.14	0.59	0.12 ± 0.10	0.03	0.07 – 0.18	0.10	0.047	0.151
<i>Restas</i>	1.20	1.21	0.66	0.06 ± 0.07	0.02	0.02 – 0.10	0.02	0.009	0.111
<i>CES-D</i>	1.03	1.55	3.04	0.06 ± 0.06	0.02	0.02 – 0.10	0.05	0.018	0.089
<i>Handgrip</i>	2.05	2.31	5.06	0.04 ± 0.08	0.02	-0.01 – 0.09	0	0	0.036
<i>Flicker 2</i>	1.26	1.43	1.11	0.06 ± 0.08	0.02	0.02 – 0.11	0.03	0.008	0.110
<i>Sostén</i>	0.99	0.40	-1.54	0.04 ± 0.04	0.01	0.02 – 0.06	0.03	0	0.076
<i>Basal 2</i>	1.23	1.65	3.11	0.04 ± 0.05	0.01	0.01 – 0.07	0.02	0.001	0.068

CV: Coeficiente de variación CA: Coeficiente de asimetría IC95%: Intervalos de confianza calculados a partir de distribución  $t_{\alpha/2, n-1} = 2.16$ . IQ1: Cuartil 1 IQ3: Cuartil 3.

Se realizó test de normalidad Shapiro-Wilk (p<0.050) y prueba de ANOVA (*Friedman*) de medidas repetidas en donde se encontraron diferencias entre las fases ( $X^2$  (8): 31.067, p <0.001), al hacer comparaciones múltiples de las fases vs el basal 1 con la prueba de Dunn se hallaron diferencias estadísticamente significativas con la fase 3 asociada a ejercicios de respiración controlada.

**Figura. 16***Valores de pNN50 por fases*

Se muestra mediana y dispersión de pNN<sub>50</sub> de las fases. \*Diferencias significativas en relación con el basal 1 ( $p < 0.05$ ).

Se realizó la comparación de los pNN<sub>50</sub> de pacientes con MG reportados por Peric et al., (2011) sin encontrar diferencias entre ambos grupos ( $t: 0.628$ ,  $p = 0.5408$ ), sin embargo, la diferencia entre el grupo de sujetos sanos y los pacientes evaluados en el presente estudio es clara ( $t: -9.604$ ,  $p < 0.001$ ) teniendo los sujetos sanos mayor proporción de pNN<sub>50</sub>.

### pNN<sub>20</sub>

El pNN<sub>20</sub> en el grupo de seropositivos tal como se puede ver en la tabla 25, en todas las fases de registro tiende a ser menor que los grupos seronegativo y dobleseronegativo. Se realizaron pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk  $p < 0.050$ ) y homogeneidad de varianzas ( $p = 0.706$ ); posterior a esto se hizo un ANOVA de dos factores dados por el grupo inmunológico y la fase de evaluación, encontrando que las diferencias entre los valores medios en los diferentes serotipos eran mayores de lo esperado al azar después de tener en cuenta los efectos en las diferentes fases, habiendo entonces una diferencia estadísticamente significativa ( $F_{2,99} = 29.367$ ,  $p < 0.001$ , poder de prueba: 1), mientras que para las fases ( $F_{8,99} = 1.772$ ,  $p = 0.092$ ) e interacciones no fueron significativas ( $F_{16,99} = 0.425$ ,  $p = 0.973$ ).

A partir de lo anteriormente reportado se realizaron comparaciones múltiples vs un grupo control para cada factor (grupo inmunológico: seropositivos, fase: basal 1) con el método de Holm-Sidak. En la comparación por el factor de grupo inmunológico se encontró que los participantes del grupo seronegativos (t: 6.655,  $p < 0.001$ ) y dobleseronegativos (t: 5.133,  $p < 0.001$ ) tienen mayor proporción de NN<sub>20</sub> que los seropositivos.

La comparación del grupo inmunológico por cada fase mostró que los seronegativos presentaron en el basal 1 proporciones de NN<sub>20</sub> significativamente mayores que los seropositivos (t: 2.336,  $p = 0.043$ ), en la fase de Flicker 1 (medición de frecuencia crítica de fusión 1) tanto los grupos seronegativos (t: 3.073,  $p = 0.005$ ) como dobleseronegativos tuvieron valores mayores que el grupo de referencia (t: 2.045,  $p = 0.043$ ). Diferencias similares se encontraron en las fases de activación emocional (SN: t: 2.712,  $p = 0,016$ , DSN: t: 2.373,  $p = 0.020$ ), Flicker 2 (SN: t: 2.583,  $p = 0.022$ , DSN: t: 2.062,  $p = 0.042$ ) y basal 2 (SN: t: 2.537,  $p = 0.025$ , DSN: t: 2.291,  $p = 0.024$ ), en la fase de sostén el grupo de seronegativos presentó valores mayores en relación con el grupo de seropositivos (t: 2.793,  $p = 0.012$ ), en la tabla 25 se muestran los valores de pNN<sub>20</sub> de las fases y grupos inmunológicos.

**Tabla 25.**

*Valores de pNN20 por fases y grupo inmunológico*

<i>Fases</i>	<i>Seropositivo</i> ( <i>n</i> = 9)		<i>Seronegativo</i> ( <i>n</i> = 3)		<i>Dobleseronegativo</i> ( <i>n</i> = 2)	
	pNN <sub>20</sub>	IC 95% t <sub>α/2</sub> , n-1 = 2.31	pNN <sub>20</sub>	IC 95% t <sub>α/2</sub> , n-1 = 4.30	pNN <sub>20</sub>	IC 95% t <sub>α/2</sub> , n-1 = 12.71
<i>Basal 1</i>	0.24 ± 0.17	0.11 – 0.37	*0.49 ± 0.20	0.00 – 0.99	0.48 ± 0.14	-0.79 – 1.75
<i>Flicker 1</i>	0.28 ± 0.19	0.13 – 0.42	*0.61 ± 0.15	0.23 – 0.98	*0.53 ± 0.23	-1.56 – 2.63
<i>ASR</i>	0.41 ± 0.10	0.33 – 0.49	0.53 ± 0.16	0.12 – 0.94	0.56 ± 0.26	-1.74 – 2.87
<i>Restas</i>	0.23 ± 0.10	0.16 – 0.31	0.43 ± 0.10	0.18 – 0.67	0.43 ± 0.28	-2.08 – 2.93
<i>CES-D</i>	0.22 ± 0.14	0.11 – 0.33	*0.51 ± 0.10	0.25 – 0.76	*0.52 ± 0.21	-1.34 – 2.37
<i>Handgrip</i>	0.23 ± 0.17	0.09 – 0.36	0.33 ± 0.09	0.10 – 0.56	0.25 ± 0.09	-0.56 – 1.07
<i>Flicker 2</i>	0.29 ± 0.16	0.17 – 0.41	*0.56 ± 0.15	0.18 – 0.94	*0.55 ± 0.28	-1.96 – 3.05
<i>Sosten</i>	0.22 ± 0.16	0.10 – 0.35	*0.52 ± 0.18	0.08 – 0.96	0.44 ± 0.21	-1.45 – 2.33
<i>Basal 2</i>	0.19 ± 0.16	0.07 – 0.32	*0.46 ± 0.25	-0.16 – 1.09	*0.48 ± 0.09	-0.30 – 1.26

Se presentan promedios  $\pm$  desviaciones estándar e intervalos de confianza al 95% de los pNN<sub>20</sub> en cada una de las fases y variantes inmunológicas. \*Diferencias significativas atribuibles a la variante inmunológica en la fase.

En relación con el pNN<sub>20</sub> es interesante destacar que de todas las fases evaluadas la única que cumplió con criterios de distribución normal de acuerdo con el coeficiente de variación (0.31) fue la fase asociada a respiración controlada en la que adicionalmente se presentó el valor máximo (0.43, RIQ: 0.075), el resto de las fases presentaron coeficientes de variación mayores de 0.5, adicional a esto la prueba de normalidad Shapiro-Wilk falló ( $p < 0.050$ ). La tabla 26 muestra los datos de indicio de distribución normal, medidas de tendencia central y dispersión de los pNN<sub>20</sub> en cada una de las fases.

**Tabla 26.**

*Parámetros descriptivos de pNN<sub>20</sub> en cada una de la fases evaluadas*

	<i>CV</i>	<i>CA</i>	<i>Curtosis</i>	<i>Promedio <math>\pm</math> Desviación estándar</i>	<i>Error estándar</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Mediana</i>	<i>IQ1</i>	<i>IQ3</i>
<i>Basal 1</i>	0.61	0.28	-0.54	0.33 $\pm$ 0.20	0.05	0.21 – 0.45	0.30	0.21	0.44
<i>Flicker 1</i>	0.60	-0.03	-1.20	0.38 $\pm$ 0.23	0.06	0.25 – 0.52	0.40	0.17	0.51
<i>ASR</i>	0.31	0.88	0.63	0.46 $\pm$ 0.14	0.04	0.37 – 0.54	0.43	0.39	0.46
<i>Restas</i>	0.50	0.65	0.87	0.30 $\pm$ 0.15	0.04	0.21 – 0.39	0.26	0.22	0.38
<i>CES-D</i>	0.61	0.20	-1.13	0.32 $\pm$ 0.20	0.05	0.21 – 0.44	0.37	0.14	0.41
<i>Handgrip</i>	0.58	-0.18	-0.81	0.25 $\pm$ 0.15	0.04	0.17 – 0.34	0.23	0.19	0.35
<i>Flicker 2</i>	0.54	0.27	-0.67	0.38 $\pm$ 0.21	0.06	0.26 – 0.50	0.37	0.22	0.51
<i>Sosten</i>	0.64	0.36	-0.98	0.32 $\pm$ 0.20	0.05	0.20 – 0.44	0.29	0.18	0.49
<i>Basal 2</i>	0.74	0.52	-0.54	0.29 $\pm$ 0.21	0.06	0.17 – 0.41	0.23	0.12	0.43

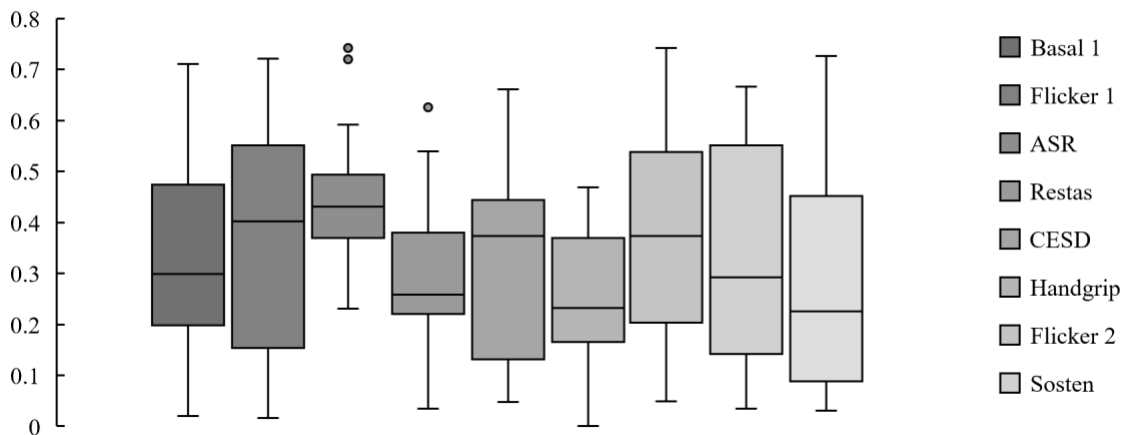
CV: Coeficiente de variación CA: Coeficiente de asimetría IC95%: Intervalos de confianza calculados a partir de distribución  $t_{\alpha/2, n-1} = 2.16$ . IQ1: Cuartil 1 IQ3: Cuartil 3.

La prueba de ANOVA de medidas repetidas (*Friedman*) mostró diferencias entre las fases ( $X^2$ : 28.190,  $p < 0.001$ ), sin embargo, al momento de realizar las comparaciones múltiples

corregidas vs valor de referencia (basal 1) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**Figura. 17**

*Valores de pNN20 por fases*



Se muestra mediana y dispersión de pNN<sub>20</sub> de las fases

Lo estudios realizados en pacientes con miastenia gravis y evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca no reportan valores de pNN<sub>20</sub>, incluso no es común encontrar estudios que evalúen en otras patologías el pNN<sub>20</sub>. Conde et al., (2016b) reportaron valores de sujetos sedentarios jóvenes de  $0.503 \pm 0.23$ , es importante aclarar que los rangos de edad no son equiparables a los rangos de edad de los pacientes evaluados en el presente estudio, sin embargo, con espíritu exploratorio se compararon esos valores con los encontrados en el presente estudio siendo los actuales significativamente menores ( $t: -3.202, p = 0.0069$ ).

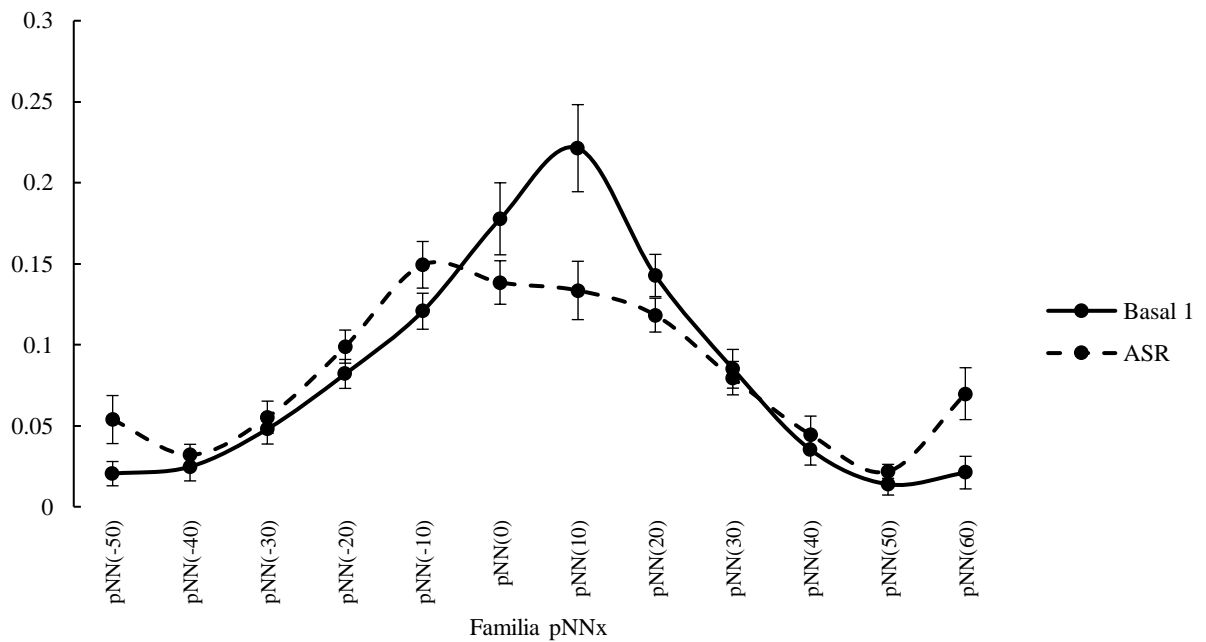
Se analizó la distribución de frecuencias de la familia de los pNN<sub>x</sub> en cada una de las fases, se destaca que el pico de esta distribución se encuentra desviado hacia la derecha con un pico predominante en los valores de +pNN<sub>10</sub> (zona de desaceleraciones) en todas las fases, teniendo una distribución (morfología) similar, sin embargo, en la fase asociada a respiración controlada la

desviación se encuentra hacia la izquierda con un pico predominante en  $-pNN_{10}$  (zona de desaceleraciones)

La figura 18 muestra la distribución de frecuencias del basal 1 comparado con ASR (ejercicio de respiración controlada), nótese como hacia los extremos ( $-pNN_{50}$ ,  $pNN_{60}$ ) evidenciándose compensación entre aceleraciones y desaceleraciones, sin embargo, esta compensación no ocurre entre los  $pNN(-20, -10)$  de la fase de ASR.

**Figura. 18**

*Distribución de frecuencias familia  $pNNx$*



### Conductancia eléctrica de la piel

Evaluar y describir la conductancia eléctrica de la piel como indicador de respuesta simpática constituyó el tercer objetivo. A continuación, se presentará toda la información relacionada con la conductancia en los 3 grupos inmunológicos y las fases evaluadas.

La conductancia eléctrica de la piel por grupos inmunológicos y fases se muestran en la tabla 27, la prueba de ANOVA de dos factores dados por el grupo inmunológico y la fase mostró únicamente diferencias atribuibles a las variantes inmunológicas ( $F_{2,99} = 6,198$ ,  $p = 0.003$ , poder de prueba: 0.829) y no para las fases ( $F_{8,99} = 0.299$ ,  $p = 0.965$ ) y las interacciones ( $F_{16,99} = 0.0966$ ,  $p = 1$ ). Las comparaciones múltiples corregidas con un control (seropositivos) con el método de Holm-Sidak, mostraron que el grupo de dobleseronegativos tuvieron mayores valores de conductancia que el grupo de seronegativos y seropositivos ( $t: 3.430$ ,  $p = 0.003$ ,  $t: 2.969$ ,  $p = 0.007$ , respectivamente).

**Tabla 27.**  
*Valores de conductancia por fases y grupo inmunológico*

<i>Fases</i>	<i>Seropositivo</i> ( <i>n</i> = 9)		<i>Seronegativo</i> ( <i>n</i> = 3)		<i>Dobleseronegativo</i> ( <i>n</i> = 2)	
	<b>Conductancia (RIQ)</b>	<b>Q1 – Q3</b>	<b>Conductancia (RIQ)</b>	<b>Q1 – Q3</b>	<b>Conductancia (RIQ)</b>	<b>Q1 – Q3</b>
<i>Basal 1</i>	0.35	0.26 – 0.47	0.36	0.22 – 0.52	0.89	0.56 – 1.22
<i>Flicker 1</i>	0.37	0.28 – 0.49	0.38	0.23 – 0.54	0.70	0.47 – 0.93
<i>ASR</i>	0.37	0.31 – 0.56	0.37	0.24 – 0.53	0.95	0.60 – 1.29
<i>Restas</i>	0.39	0.27 – 0.53	0.37	0.23 – 0.52	0.85	0.55 – 1.15
<i>CES-D</i>	0.38	0.34 – 0.44	0.36	0.22 – 0.53	0.89	0.57 – 1.22
<i>Handgrip</i>	0.53	0.30 – 0.93	0.48	0.30 – 0.58	1.32	0.77 – 1.88
<i>Flicker 2</i>	0.38	0.25 – 0.47	0.37	0.21 – 0.53	0.66	0.41 – 0.91
<i>Sosten</i>	0.33	0.31 – 0.41	0.36	0.21 – 0.52	0.92	0.54 – 1.30
<i>Basal 2</i>	0.40	0.25 – 0.41	0.32	0.20 – 0.50	0.85	0.53 – 1.17

Se presentan valores de mediana de conductancia en mS, Q1: cuartil 1, Q3: cuartil 3 de las fases evaluadas y los grupos inmunológicos.

En las fases de restas (activación cognitiva dada por restas consecutivas) y CES-D (activación emocional dada por la respuesta de un cuestionario CES-D) los valores de conductancia permanecieron estables y similares a los del basal 1, sin embargo, en la fase de Handgrip se presentó el valor más grande de conductancia (0.51  $\mu$ S, RIQ: 0.59), el valor mínimo ocurrió en el Sostén (0.35  $\mu$ S, RIQ: 0.33), en la tabla 28 se muestran los parámetros descriptivos e indicadores de normalidad de la conductancia eléctrica de la piel en cada una de las fases.

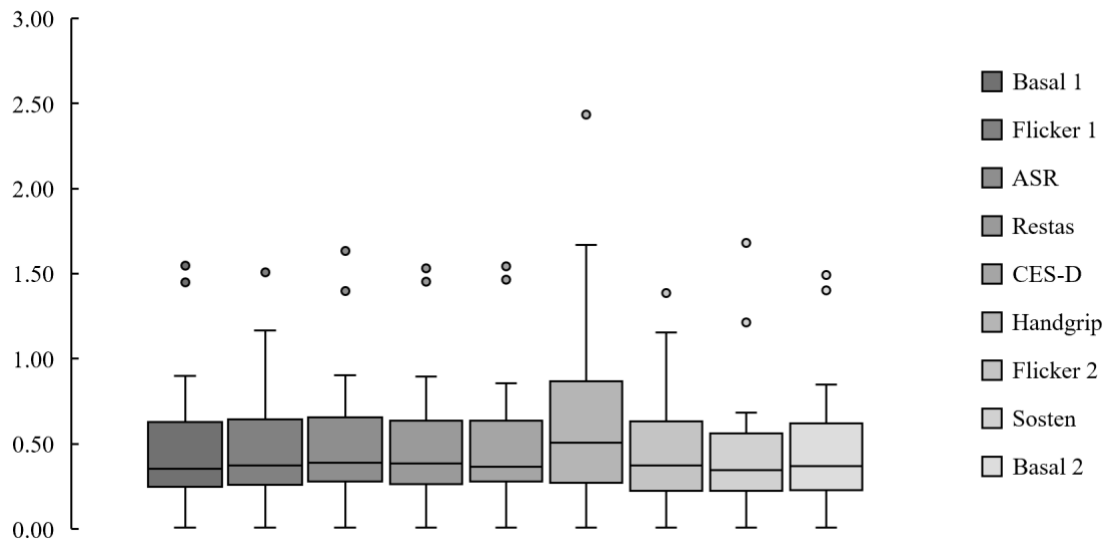
**Tabla 28.**

*Valores de conductancia en las fases evaluadas*

	<i>CV</i>	<i>CA</i>	<i>Curtosis</i>	<i>Promedio <math>\pm</math> Desviación estándar</i>	<i>Error estándar</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Mediana</i>	<i>IQ1</i>	<i>IQ3</i>
<i>Basal 1</i>	0.89	1.37	1.10	0.53 $\pm$ 0.47	0.13	0.26 – 0.80	0.36	0.25	0.63
<i>Flicker 1</i>	0.82	1.20	0.87	0.52 $\pm$ 0.52	0.11	0.27 – 0.77	0.37	0.26	0.64
<i>ASR</i>	0.85	1.39	1.38	0.55 $\pm$ 0.55	0.13	0.28 – 0.82	0.39	0.28	0.66
<i>Restas</i>	0.86	1.35	1.09	0.54 $\pm$ 0.54	0.12	0.27 – 0.80	0.38	0.27	0.64
<i>CES-D</i>	0.88	1.42	1.28	0.53 $\pm$ 0.53	0.12	0.26 – 0.80	0.37	0.28	0.64
<i>Handgrip</i>	0.94	1.53	2.18	0.72 $\pm$ 0.72	0.18	0.33 – 0.11	0.51	0.27	0.87
<i>Flicker 2</i>	0.84	1.15	0.70	0.48 $\pm$ 0.48	0.11	0.25 – 0.72	0.37	0.22	0.63
<i>Sosten</i>	0.96	1.76	3.03	0.48 $\pm$ 0.48	0.12	0.22 – 0.74	0.35	0.23	0.56
<i>Basal 2</i>	0.90	1.38	1.10	0.51 $\pm$ 0.51	0.12	0.24 – 0.77	0.37	0.23	0.62

CV: Coeficiente de variación CA: Coeficiente de asimetría IC95%: Intervalos de confianza calculados a partir de distribución  $t_{a/2, n-1} = 2.16$ . IQ1: Cuartil 1 IQ3: Cuartil 3.

La prueba de normalidad de los valores de conductancia en todas las fases falló (Shapiro-Wilk,  $p < 0.050$ ), por lo tanto, se realizó prueba de ANOVA de medidas repetidas (*Friedman*) el cual indicó diferencias entre los grupos ( $X^2(8): 21.524$ ,  $p = 0.006$ ) pero al hacer comparaciones múltiples corregidas con la prueba de Dunn teniendo el basal 1 como valor de referencia, no se encontraron diferencias significativas.

**Figura. 19***Valores de conductancia por fases*

Se presenta mediana y dispersión de conductancia en  $\mu\text{S}$  de las fases

En la literatura de Campos Falca et al., (2018) reportan la evaluación de la función sudomotora en pacientes con miastenia gravis con características sociodemográficas similares a nuestros pacientes, esta evaluación fue realizada en situación de reposo utilizando el dispositivo comercial Sudoscan® midiendo dicha función en manos y pies, los valores promedio reportados en este estudio para las manos fueron de  $70.7 \pm 14.6 \mu\text{S}$  (CV: 0.20 – IC 95%: 64.85 – 76.54) y pies  $76.8 \pm 7.9 \mu\text{S}$  (CV: 0.10 – IC 95%: 73.63 – 79.96), si se presta atención a los valores estos claramente son mayores a los obtenidos en los pacientes de nuestro estudio, no se realizaron pruebas de hipótesis para comparar los valores puesto que la metodología para medición y la variable estudiada son diferentes a la conductancia eléctrica de la piel medida en la presente investigación, sin embargo, la presentación de estos datos se realiza ya que es el único estudio que mide esto en pacientes con miastenia gravis.

Kati & Turk, (2005) estudiaron la variedad de respuestas psicofisiológicas (variabilidad de intervalo RR, valor de conductancia eléctrica de la piel en pacientes con fibromialgia vs controles sanos en situaciones basales y actividad de estrés cognitivo dado por la resolución de sumas consecutivas de 10 en 10 mientras se presentaba estímulo auditivo en diferentes niveles de ruido (dB). Las características sociodemográficas (edad) tanto de los pacientes con fibromialgia como los sujetos sanos eran similares a los participantes evaluados en este estudio.

El valor de conductancia eléctrica la piel de sujetos sanos en la fase basal fue de  $1.65 \pm 0.64 \mu\text{S}$  (CV: 0.38, IC 95%: 1.42 – 1.87), este valor de conductancia fue comparado con el valor del basal inicial de obtenido por los participantes del presente estudio, encontrando que los pacientes tuvieron niveles de conductancia significativamente menores que los sujetos sanos ( $t: -8.955, p < 0.001$ ). En la fase de activación cognitiva del mismo estudio, los sujetos sanos presentaron valores de conductancia de  $1.92 \pm 0.74 \mu\text{S}$  (CV: 0.39, IC 95%: 1.65 – 2.18) los cuales fueron significativamente mayores que los de los participantes con MG del presente ( $t: -11.183, p < 0.001$ ).

#### Análisis con base en transformaciones Z de las variables y su comparación con respecto al basal inicial

Con el objetivo de identificar diferencias que no hubieran sido posible identificar con las pruebas de hipótesis dado probablemente el bajo de poder de prueba que se tenía, se procedió a realizar transformación en unidades estándar Z de los valores del intervalo R, TTP, TTP/RR.

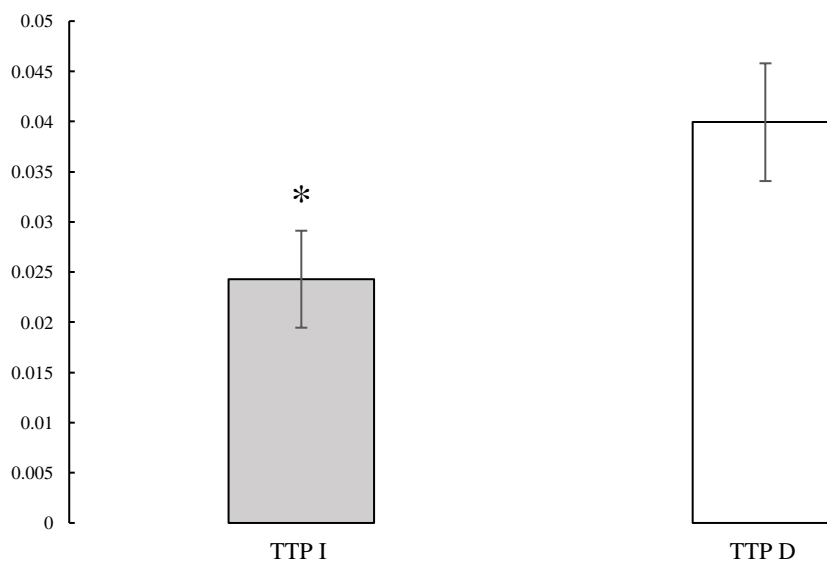
Inicialmente se realizó la transformación “Z” de los basales iniciales de cada participante y se calculó la proporción de medidas que en una distribución normal de frecuencias se ubicarían en los extremos de la distribución, es decir, qué proporción de medidas estaban en el 5% de la izquierda (valores extremos menores) y qué proporción de las medidas en el 5% de la derecha

(valores extremos mayores). Para ver los resultados de cada sujeto en cada fase se sugiere revisar el anexo 3).

Para todas las variables, se realizó una comparación pareada de la proporción de los valores extremos ubicados a la izquierda con los encontrados en la derecha de las distribuciones. En todos los casos, los criterios de normalidad y varianzas homogéneas permitieron realizar prueba t pareada mostrando que ni el intervalo RR ni el TTP/R mostraron diferencias significativas entre las proporciones ubicadas en los extremos derecho e izquierdo (t: 0.655, p: 0.524; y t: 1.371, p: 0.226) mientras que para la variable TTP, se encontró que la proporción de datos ubicados en la derecha (valores extremos mayores) fue significativamente superior que la proporción de los extremos menores ubicados a la izquierda de la distribución (t: 2.526, p: 0.025).

### Figura. 20

*Proporciones de datos extremos a la izquierda y derecha de la distribución de TTP*



Se muestran promedios  $\pm$  errores estándar de los valores de TTP(I) izquierda y TTP(D) derecha extremos. \* Diferencias estadísticamente significativas entre extremos de la distribución ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 29.**

*Proporción de valores extremos a la izquierda y derecha de las distribuciones de frecuencias*

PART	IZQUIERDA DE LA DISTRIBUCIÓN			DERECHA DE LA DISTRIBUCIÓN		
	RR	TTP	TTP/R	RR	TTP	TTP/R
<b>P1</b>	0.005 (-0.002 - 0.012)	0.045 (0.024 - 0.066)	0.026 (0.01 - 0.042)	0.005 (-0.002 - 0.012)	0.05 (0.028 - 0.072)	0.042 (0.022 - 0.062)
<b>P2</b>	0.027 (0.012 - 0.042)	0.05 (0.03 - 0.07)	0.034 (0.017 - 0.051)	0.061 (0.039 - 0.083)	0.043 (0.024 - 0.062)	0.057 (0.035 - 0.079)
<b>P3</b>	0.05 (0.031 - 0.069)	0.017 (0.005 - 0.029)	0.015 (0.004 - 0.026)	0.058 (0.037 - 0.079)	0.017 (0.005 - 0.029)	0.025 (0.011 - 0.039)
<b>P4</b>	0.042 (0.023 - 0.061)	0.023 (0.009 - 0.037)	0.023 (0.009 - 0.037)	0.06 (0.038 - 0.082)	0.065 (0.042 - 0.088)	0.058 (0.036 - 0.08)
<b>P5</b>	0.056 (0.029 - 0.083)	0.004 (-0.003 - 0.011)	0 (0 - 0)	0.018 (0.003 - 0.033)	0.018 (0.003 - 0.033)	0.06 (0.032 - 0.088)
<b>P6</b>	0.006 (-0.001 - 0.013)	0.06 (0.038 - 0.082)	0.082 (0.057 - 0.107)	0.073 (0.049 - 0.097)	0.032 (0.016 - 0.048)	0.013 (0.003 - 0.023)
<b>P7</b>	0.058 (0.036 - 0.08)	0 (0 - 0)	0.013 (0.003 - 0.023)	0.027 (0.012 - 0.042)	0.022 (0.008 - 0.036)	0.04 (0.022 - 0.058)
<b>P8</b>	0.057 (0.032 - 0.082)	0.012 (0 - 0.024)	0.054 (0.03 - 0.078)	0.033 (0.014 - 0.052)	0.069 (0.042 - 0.096)	0.048 (0.025 - 0.071)
<b>P9</b>	0.054 (0.032 - 0.076)	0.035 (0.017 - 0.053)	0.037 (0.019 - 0.055)	0.047 (0.026 - 0.068)	0.054 (0.032 - 0.076)	0.064 (0.04 - 0.088)
<b>P10</b>	0.004 (-0.002 - 0.01)	0.025 (0.011 - 0.039)	0.027 (0.012 - 0.042)	0.04 (0.022 - 0.058)	0.058 (0.036 - 0.08)	0.031 (0.015 - 0.047)
<b>P11</b>	0.013 (0.003 - 0.023)	0.008 (0 - 0.016)	0.011 (0.002 - 0.02)	0.032 (0.016 - 0.048)	0.006 (-0.001 - 0.013)	0.008 (0 - 0.016)
<b>P12</b>	0.042 (0.023 - 0.061)	0.033 (0.016 - 0.05)	0.028 (0.012 - 0.044)	0.03 (0.014 - 0.046)	0.058 (0.036 - 0.08)	0.072 (0.048 - 0.096)
<b>P13</b>	0.04 (0.02 - 0.06)	0.016 (0.003 - 0.029)	0.061 (0.037 - 0.085)	0.055 (0.032 - 0.078)	0.058 (0.034 - 0.082)	0.037 (0.018 - 0.056)
<b>P14</b>	0.023 (0.007 - 0.039)	0.012 (0.001 - 0.023)	0.009 (-0.001 - 0.019)	0.009 (-0.001 - 0.019)	0.009 (-0.001 - 0.019)	0.015 (0.002 - 0.028)
<b>PROMEDIO</b>	0.034	0.024	0.030	0.039	0.040	0.041
<b>EE</b>	0.006	0.005	0.006	0.006	0.006	0.005

Posteriormente, se realizaron las transformaciones “Z” para todos los valores de las tres variables en las diferentes fases de la sesión de registro. Es necesario resaltar que dicha transformación en cada participante se realizó utilizando como puntos de referencia de la transformación, el valor promedio y la desviación estándar obtenidos en la fase basal inicial, de esta manera, cada dato ahora registrado quedó expresado como unidades de desviaciones estándar del basal del mismo participante. A continuación, dentro de cada participante se calculó la proporción (con sus intervalos de confianza al 95%) de valores extremos altos y bajos y dichas proporciones se compararon con las obtenidas en el basal inicial.

A continuación, se calculó cuántos participantes mostraron mayores valores que el basal o menores valores que el basal y en cuántos no hubo diferencias significativas; esto, dentro de cada fase y cada variable. Mediante análisis binomial, se estimó la probabilidad de que el número de casos encontrado para cada circunstancia fuera significativamente diferente del porcentaje encontrado en el basal (Ver tabla 30). En este análisis y de manera global se pudo apreciar un incremento de la proporción de los valores extremos pequeños (acortamiento de los tiempos) de RR en las fases de Flicker 1 y de restas (aumentos extremos de la frecuencia cardiaca) así como también un incremento de la proporción de los valores extremos cortos (aumento de la velocidad) de TTP o TTP/RR en las fases ASR, CES-D, Handgrip, Flicker 2, sostén y basal 2; pero también se encontró incremento de la proporción de valores extremos grandes de RR en la fase de ASR y basal 2 (aparición de bradicardias extremas) acompañados de un incremento de la proporción de valores extremos grandes del TTP o TTP/RR en fases de restas y flickers.

**Tabla 30.**

*Proporción de casos en los que los valores extremos fueron mayores y menores que el basal inicial*

		Proporciones			Significancia			
		Mayor	Menor	NS	B MA	B ME	B NS	
<b>FLICKER 1</b>	Distr Izq	RR	0.571	0.071	0.357	0.040	0.024	0.214
		TTP	0.429	0.143	0.429	0.160	0.078	0.160
		TTP/R	0.500	0.214	0.286	0.092	0.156	0.215
	Distr Der	RR	0.571	0.214	0.214	0.040	0.156	0.156
		TTP	0.643	0.071	0.286	0.013	0.024	0.215
		TTP/R	0.786	0.000	0.214	0.001	0.003	0.156
<b>ASR</b>	Distr Izq	RR	0.357	0.143	0.500	0.214	0.078	0.092
		TTP	0.429	0.000	0.571	0.160	0.003	0.040
		TTP/R	0.643	0.071	0.286	0.013	0.024	0.215
	Distr Der	RR	0.857	0.000	0.143	0.000	0.003	0.078
		TTP	0.714	0.000	0.286	0.003	0.003	0.215
		TTP/R	0.643	0.000	0.357	0.013	0.003	0.214
<b>RESTAS</b>	Distr Izq	RR	0.571	0.071	0.357	0.040	0.024	0.214
		TTP	0.500	0.000	0.500	0.092	0.003	0.092
		TTP/R	0.429	0.143	0.429	0.160	0.078	0.160
	Distr Der	RR	0.357	0.286	0.357	0.214	0.215	0.214
		TTP	0.571	0.000	0.429	0.040	0.003	0.160
		TTP/R	0.643	0.071	0.286	0.013	0.024	0.215
<b>CESD</b>	Distr Izq	RR	0.500	0.143	0.357	0.092	0.078	0.214
		TTP	0.857	0.071	0.071	0.000	0.024	0.024
		TTP/R	0.714	0.071	0.214	0.003	0.024	0.156
	Distr Der	RR	0.357	0.286	0.357	0.214	0.215	0.214
		TTP	0.357	0.429	0.214	0.214	0.160	0.156
		TTP/R	0.429	0.429	0.143	0.160	0.160	0.078
<b>HANDGRIP</b>	Distr Izq	RR	0.429	0.000	0.571	0.160	0.003	0.040
		TTP	0.786	0.000	0.214	0.001	0.003	0.156
		TTP/R	0.571	0.000	0.429	0.040	0.003	0.160
	Distr Der	RR	0.214	0.000	0.786	0.156	0.003	0.001
		TTP	0.286	0.000	0.714	0.215	0.003	0.003
		TTP/R	0.214	0.000	0.786	0.156	0.003	0.001
<b>FLICKER 2</b>	Distr Izq	RR	0.286	0.286	0.429	0.215	0.215	0.160
		TTP	0.857	0.071	0.071	0.000	0.024	0.024
		TTP/R	0.857	0.000	0.143	0.000	0.003	0.078
	Distr Der	RR	0.643	0.214	0.143	0.013	0.156	0.078
		TTP	0.500	0.357	0.143	0.092	0.214	0.078
		TTP/R	0.429	0.286	0.286	0.160	0.215	0.215
<b>SOSTEN</b>	Distr Izq	RR	0.214	0.071	0.714	0.156	0.024	0.003
		TTP	0.643	0.000	0.357	0.013	0.003	0.214
		TTP/R	0.643	0.000	0.357	0.013	0.003	0.214

<b>BASAL 2</b>	Distr Der	RR	0.357	0.143	0.500	0.214	0.078	0.092
		TTP	0.357	0.286	0.357	0.214	0.215	0.214
		TTP/R	0.214	0.286	0.500	0.156	0.215	0.092
	Distr Izq	RR	0.357	0.429	0.214	0.214	0.160	0.156
		TTP	0.857	0.071	0.071	0.000	0.024	0.024
		TTP/R	0.857	0.071	0.071	0.000	0.024	0.024
	Distr Der	RR	0.571	0.286	0.143	0.040	0.215	0.078
		TTP	0.286	0.429	0.286	0.215	0.160	0.215
		TTP/R	0.214	0.714	0.071	0.156	0.003	0.024

Se muestran proporciones de cambios mayores, menores y no significativos (NS) hacia la izquierda o derecha de la distribución (Distr), además se muestra el cálculo de la probabilidad binomial para la proporción de mayores (B MA), menores (B ME) y no significativos (B NS). En sombreado se muestran las proporciones significativas calculadas a partir de distribución binomial ( $p < 0.05$ ).

Finalmente, otra vez con base en las proporciones de lo encontrado a los extremos de las distribuciones, se calculó si dichas proporciones extremas fueron diferentes entre los valores extremos de la izquierda (valores extremos cortos) con respecto a los de la derecha (valores extremos grandes) y se realizó el análisis binomial sobre las 3 opciones posibles de resultados (derecha>izquierda, izquierda>derecha y no diferencias), dada entonces una probabilidad aleatoria del 33%. Los resultados se relacionan en la siguiente tabla. De manera global se podrá verificar que hubo una mayor proporción de valores extremos del lado derecho (valores extremos altos) de la distribución de RR que en el lado izquierdo en la fase de ASR y Flicker 2 (bradicardias extremas más abundantes que taquicardias extremas) y lo contrario en fase de restas y de sostén. También se apreció mayor proporción de aumento que disminuciones de velocidad (disminución de los tiempos de transito de pulso) en las fases de CES-D, sostén y restas.

**Tabla 31.***Comparación proporciones extremas de izquierda y derecha de la distribución*

	Variables	Proporciones			Significancia Binomial		
		IZQ>DER	DER>IZQ	NS	IZQ>DER	DER>IZQ	NS
<b>FLICKER 1</b>	RR	0.357	0.500	0.143	0.214	0.092	0.078
	TTP	0.286	0.571	0.143	0.215	0.040	0.078
	TTP/R	0.286	0.429	0.286	0.215	0.160	0.215
<b>ASR</b>	RR	0.000	0.571	0.429	0.003	0.040	0.160
	TTP	0.214	0.500	0.286	0.156	0.092	0.215
	TTP/R	0.357	0.286	0.357	0.214	0.215	0.214
<b>RESTAS</b>	RR	0.571	0.214	0.214	0.040	0.156	0.156
	TTP	0.357	0.500	0.143	0.214	0.092	0.078
	TTP/R	0.214	0.643	0.143	0.156	0.013	0.078
<b>CES-D</b>	RR	0.357	0.214	0.429	0.214	0.156	0.160
	TTP	0.643	0.143	0.214	0.013	0.078	0.156
	TTP/R	0.571	0.286	0.143	0.040	0.215	0.078
<b>HANDGRIP</b>	RR	0.357	0.214	0.429	0.214	0.156	0.160
	TTP	0.571	0.214	0.214	0.040	0.156	0.156
	TTP/R	0.500	0.071	0.429	0.092	0.024	0.160
<b>FLICKER 2</b>	RR	0.214	0.643	0.143	0.156	0.013	0.078
	TTP	0.714	0.286	0.000	0.003	0.215	0.003
	TTP/R	0.643	0.143	0.214	0.013	0.078	0.156
<b>SOSTEN</b>	RR	0.071	0.429	0.500	0.024	0.160	0.092
	TTP	0.643	0.214	0.143	0.013	0.156	0.078
	TTP/R	0.714	0.214	0.071	0.003	0.156	0.024
<b>BASAL 2</b>	RR	0.000	0.143	0.500	0.078	0.092	0.003
	TTP	0.000	0.714	0.214	0.003	0.156	0.003
	TTP/R	0.000	0.857	0.143	0.000	0.078	0.003

Se muestran proporciones de cambios extremos a la izquierda y derecha de la distribución, significancia calculada a partir de distribución binomial ( $p < 0.05$ )

De otro lado, a partir de la transformación “Z” de los datos de conductancia (ver metodología), se calculó la activación global (de todas las fases), siendo esta de 1.61 (RIQ: 0.73),

la fase de Handgrip fue la que dio el mayor aporte a dicha activación (0.37, RIQ: 0.42) mientras que el menor aporte fue dado por el basal 1 (0.03, RIQ: 0.009). Los indicadores presuntivos de normalidad mostraron que los datos no cumplieron con distribución normal, se presentan en la tabla 32 estos indicadores, además de las medidas de tendencia central y dispersión.

**Tabla 32.**

*Aporte de las fases a la activación global*

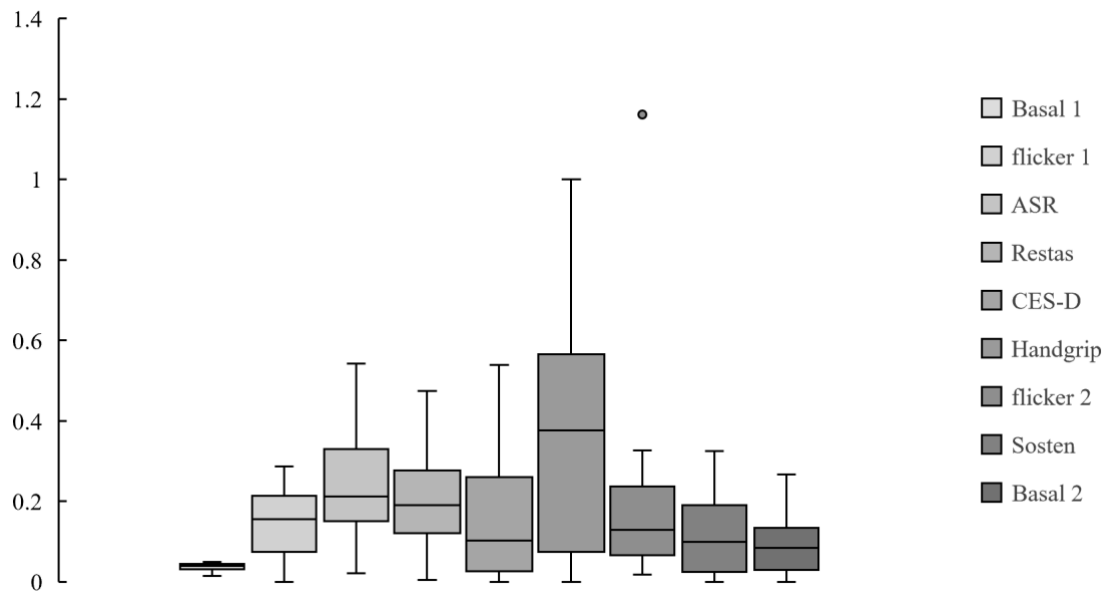
	<i>CV</i>	<i>CA</i>	<i>Curtosis</i>	<i>Promedio ± Desviación estándar</i>	<i>Error estándar</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Mediana</i>	<i>IQ1</i>	<i>IQ3</i>
<i>Basal 1</i>	0.26	-1.13	0.60	0.04 ± 0.01	0.00	0.03 – 0.04	0.04	0.03	0.04
<i>Flicker 1</i>	0.58	-0.38	-0.69	0.15 ± 0.09	0.02	0.10 – 0.20	0.16	0.08	0.21
<i>ASR</i>	0.56	0.64	0.34	0.25 ± 0.14	0.04	0.17 – 0.33	0.21	0.16	0.32
<i>Restas</i>	0.59	0.63	1.09	0.20 ± 0.12	0.03	0.13 – 0.27	0.19	0.13	0.27
<i>CES-D</i>	1.02	1.23	1.27	0.15 ± 0.16	0.04	0.06 – 0.24	0.10	0.03	0.23
<i>Handgrip</i>	0.83	0.44	-0.56	0.38 ± 0.31	0.08	0.20 – 0.56	0.38	0.13	0.55
<i>Flicker 2</i>	1.37	3.05	10.23	0.21 ± 0.29	0.08	0.04 – 0.38	0.13	0.07	0.20
<i>Sosten</i>	0.81	0.65	-0.28	0.12 ± 0.10	0.03	0.06 – 0.18	0.10	0.04	0.19
<i>Basal 2</i>	0.79	0.93	1.01	0.09 ± 0.07	0.02	0.05 – 0.13	0.09	0.04	0.13

CV: Coeficiente de variación CA: Coeficiente de asimetría IC95%: Intervalos de confianza calculados a partir de distribución  $t_{\alpha/2, n-1} = 2.16$ . IQ1: Cuartil 1 IQ3: Cuartil 3.

El aporte de cada fase a la activación global fue comparado a través de un ANOVA de medidas repetidas (*Friedman*) mostrando diferencias significativas entre fases ( $X^2(8): 32.514, p < 0.001$ ). Las comparaciones múltiples corregidas con la prueba de Dunn teniendo el basal 1 como valor de referencia mostraron diferencias en las fases ASR (respiración controlada), Handgrip, restas y Flicker 2 ( $p < 0.05$ ), mostrando mayor activación en dichas fases

**Figura. 21**

*Aporte de cada fase a la activación global en unidades estándar*



Se presenta mediana y dispersión del aporte de cada fase, \*Diferencias significativas en el aporte de activación atribuible a la fase ( $p < 0.05$ )

El aporte de cada fase a la activación global fue comparado por separado para cada variante inmunológica usando un ANOVA de medidas repetidas (*Friedman*), se encontraron diferencias entre las fases únicamente en los pacientes seropositivos ( $X^2(8): 17.926, p = 0.022$ ), con esto se hicieron comparaciones múltiples corregidas con la prueba de Dunn, teniendo como valor de referencia el basal 1 y se encontró que el aporte dado por la fases de ASR (respiración controlada), restas (activación cognitiva) y Handgrip fue significativamente mayor ( $p < 0.05$ ).

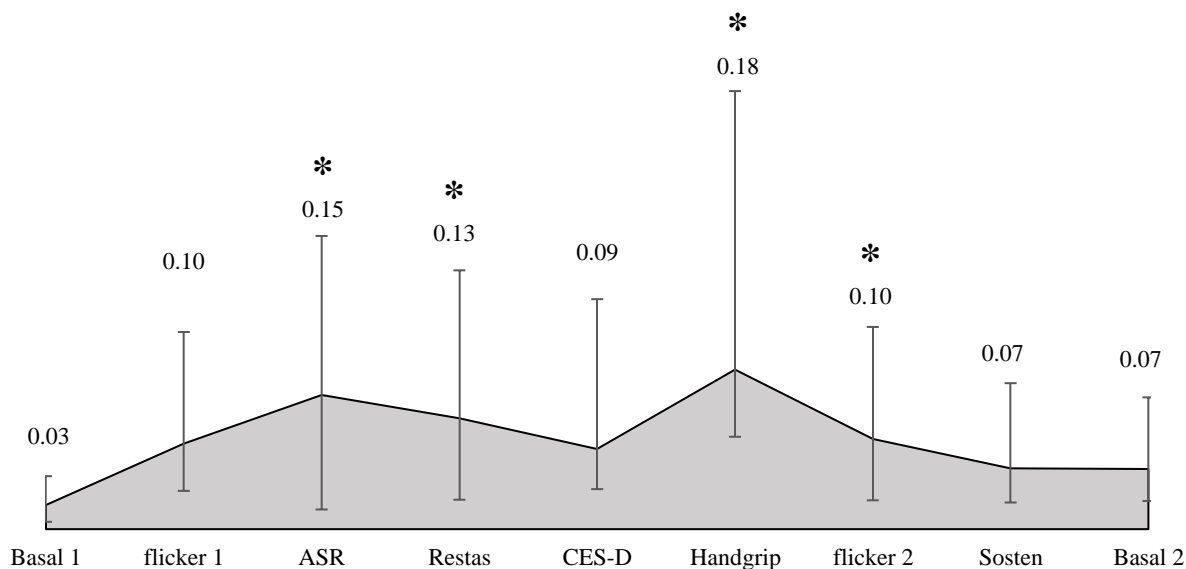
Para el grupo de seronegativos y dobleseronegativos no se encontraron diferencias entre el aporte a la activación por fases, esto se asocia a un bajo poder de prueba.

De otra parte, se pretendió identificar en qué proporción respecto al basal 1 hay activación real, es decir qué porcentaje de medidas de la conductancia se encontraban en los extremos de la distribución normal ( $< 0.025$  y  $> 0.975$ ) en cada fase, esto incluyendo el mismo basal inicial. Se

encontró consistente con los resultados mostrados anteriormente que en la fase de Handgrip el 0.18 (RIQ: 0.24) de las medidas se encontraron por encima de las encontradas en el basal 1. Dentro del basal 1 que fue la fase que menos aportó a la activación global se encontró que el 0.03 (RIQ: 0.01) de los eventos se encontraron en los extremos de la distribución. El test de normalidad falló (Shapiro-Wilk  $p < 0.05$ ) sobre el porcentaje de medidas de conductancia encontradas en los extremos de la distribución, por lo tanto para comparar todas las fases se realizó un ANOVA de medidas repetidas (*Friedman*) encontrando diferencias entre las fases ( $X^2$ : (8): 32.514,  $p < 0.001$ ), las comparaciones múltiples corregidas con la prueba de Dunn, teniendo como valor de referencia el basal 1 mostró diferencias en las fases de ASR (respiración controlada), restas (activación cognitiva), Handgrip y Flicker 2 ( $p < 0.05$ ).

### Figura. 22

*Proporciones de activación real de las diferentes fases*



Se muestra mediana de proporciones y Q1 (cuartil 1), Q3 (cuartil 3) de activación. \*

Diferencias significativas atribuibles a la fase ( $p < 0.05$ ).

### Evaluación de activación emocional

Se describirán a continuación los resultados de la prueba de activación emocional (fase 5) la cual estuvo dada por la respuesta de un cuestionario CES-D. El punto de corte para presencia de sintomatología depresiva fue de 16 puntos tal como se mencionó en el apartado de metodología; de acuerdo con esto se encontró que el 0.50 (IC 95%: 0.44 – 0.55) de los participantes presentaban sintomatología depresiva en el momento de la evaluación. La mediana de tiempo de prueba de 247 segundos (RIQ: 172.75) no encontrando diferencias significativas entre sintomáticos y no sintomáticos (Mann-Whitney U: 20.000,  $p = 0.620$ ).

En relación con el grupo inmunológico se encontró que el puntaje para el grupo seropositivo fue de 12 (RIQ: 25), seronegativos 8 (RIQ: 5.5) y dobleseronegativos 30.5 (RIQ: 9.5), para la clasificación de presencia o ausencia de sintomatología ver tabla 31. En relación con el tiempo de respuesta los participantes del grupo dobleseronegativo se demoraron más en responder (275 segundos, RIQ: 103), se realizó prueba de normalidad para estos datos la cual falló (Shapiro-Wilk  $p < 0.05$ ), también se realizó una prueba de ANOVA de un factor no paramétrica (Kruskal-Wallis) dado por el grupo inmunológico, sin encontrar diferencias significativas ( $H(2): 3.824, p = 0.157$ ).

**Tabla 33.**

*Parámetros descriptivos de CES-D*

	<b>Puntaje Mediana (RIQ)</b>	<b>Sintomático % (n)</b>	<b>No sintomático % (n)</b>	<b>Tiempo respuesta (s)</b>
<b>Seropositivo</b>	12 (25)	28.57% (4)	35.71% (5)	245 (114)
<b>Seronegativo</b>	8 (5.5)	7.14% (1)	14.29% (2)	250 (149.5)
<b>Dobleseronegativo</b>	30.5 (9.5)	14.29% (2)	0%	275 (103)

Cuestionario CES-D: Se muestran valores de mediana (RIQ: rangos intercuartiles) de los puntajes y tiempos de respuesta en segundos, frecuencias y porcentaje de participantes con y sin sintomatología depresiva.

Se comparó el puntaje del CES-D obtenido por los participantes del presente estudio con el puntaje promedio reportado por Jordan et al., (2017b) quien evaluó 33 pacientes con diagnóstico de MG con edades comprendidas entre 20 y 82 años; el puntaje promedio reportado fue de  $12.5 \pm 9.6$  (CV: 0.768, IC 95%: 9.17 – 15.83), se quiere resaltar aquí que al revisar el coeficiente de variación este sugiere que la distribución no es normal, tal como ocurrió con nuestros datos ( $17.14 \pm 13.38$ , CV: 0.78, IC 95%: 9.41 – 24.86), mostrando sobreposición de los IC entre los 2 estudios. aun así, por ser los estudios que han utilizado el cuestionario CES-D en población con MG pocos, se decidió hacer la comparación, la cual no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $t: 1.298$ ,  $p = 0.2168$ ).

De otra mano se comparó la prevalencia de pacientes con MG que presentaron sintomatología depresiva en el estudio que realizó Gavrilov et al., (2020), la proporción de pacientes deprimidos fue de 0.65 (IC 95% 0.53-0.76), proporción que fue comparada con la nuestra (0.50, IC 95% 0.44 - 0.55), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (IC 95% de las diferencias -0.43 y 0.13,  $p = 0.843$ ).

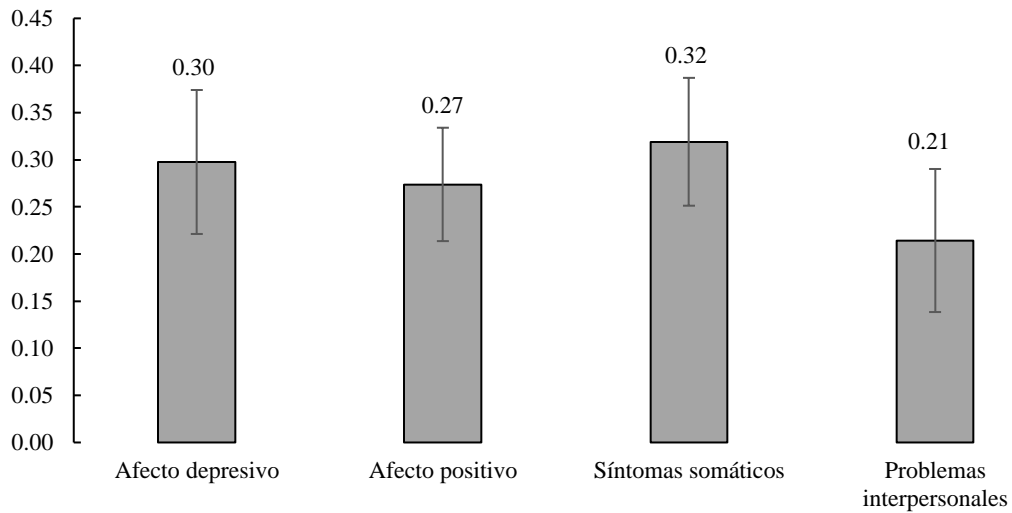
Considerando que para el análisis de factores se recomendaría un n de 4 por cada ítem del cuestionario y nuestros datos no se acercan a tal tamaño de muestra se realizó un análisis de dimensiones del CES-D con base en la agrupación de los ítems sugeridos por Alexandrowicz et al., (2018) quienes proponen cuatro dimensiones: *afecto depresivo*, *afecto positivo*, *síntomas somáticos* y *problemas interpersonales*.

De acuerdo con esto, se calculó de manera general, es decir, sin tener en cuenta la clasificación de los grupos inmunológicos la proporción que cada factor tenía al total de puntaje del CES-D, encontrando que las dimensiones de afecto depresivo y síntomas somáticos aportaban en mayor proporción a la globalidad del resultado del cuestionario. No obstante, al comparar los

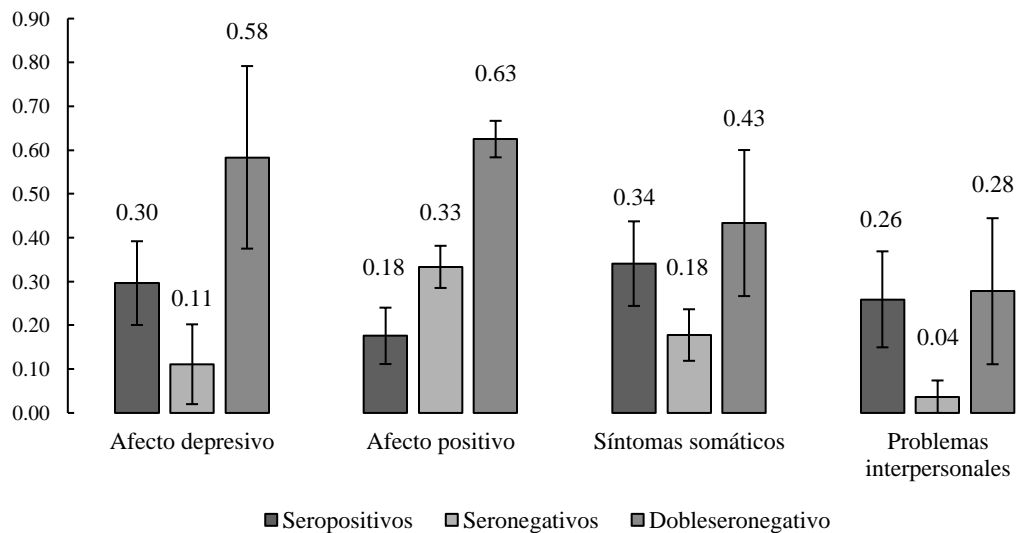
intervalos de confianza de cada una de las dimensiones, estos se sobreponían por lo tanto no se identifican diferencias.

**Figura. 23**

*Proporción de cada dimensión al puntaje global del CES-D*



El análisis anterior se realizó también teniendo en cuenta las variantes inmunológicas, es de destacar que los participantes dobleseronegativos tienden a presentar mayor proporción en todas las dimensiones, sin embargo, también es importante recordar el que el n (2) es muy pequeño.

**Figura. 24***Dimensiones del CES-D por grupo inmunológico*

Se presentan promedios de proporciones  $\pm$  errores estándar en cada una de las dimensiones del cuestionario CES-D y en cada una de las variantes inmunológicas.

### **Evaluación de Activación cognitiva**

#### **Restas consecutivas**

Las actividades de activación cognitiva estuvieron dadas en primera instancia por la resolución de restas consecutivas de 7 en 7. Se tuvo en cuenta el número de restas que realizó cada participante, el número de errores, aciertos, tiempo de respuesta por cada resta y el tiempo total empleado por cada participante.

El número de restas realizadas estuvo entre 2 y 9, la mediana de errores fue de 2 (RIQ: 2.5), mientras que de los aciertos fue de 3 (1.75) restas, no se encontraron diferencias entre estos (Mann-Whitney U: 56.000,  $p = 0.052$ ), aunque el tiempo por *default* de la prueba eran 60 segundos, el cronometro seguía corriendo después del tiempo predefinido hasta que el participante terminaba la última resta y daba clic en el botón de finalizar prueba, por tanto, la mediana del tiempo total de

la prueba fue de 70.25 segundos (RIQ: 18.35), el tiempo empleado en cada resta fue de 16.12 segundos (RIQ: 19.48). Tampoco se hallaron diferencias en el tiempo total de la prueba (Kruskal-Wallis (H): 2.190,  $p = 0.379$ ) y en el tiempo de respuesta por cada resta (ANOVA F: 0.548,  $p = 0.593$ ) entre los grupos inmunológicos.

La prueba de normalidad (Shapiro-Wilk  $p = 0.436$ ) y homogeneidad de varianzas ( $p = 0.307$ ) para el número total de restas y el grupo inmunológico, por lo tanto, se realizó ANOVA de un factor dado por el grupo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (F: 1.195,  $p = 0.339$ ) no obstante es importante tener en cuenta que el poder de prueba fue de 0.072, menor a lo deseado.

En torno a los errores no se encontraron diferencias entre los grupos inmunológicos (ANOVA: F 1.422,  $p = 0.282$ ), los aciertos se comportaron de igual manera, sin embargo, al haber fallado la prueba de normalidad y homogeneidad de varianzas la comparación fue realizada con una prueba de Kruskal-Wallis (H: 0.321,  $p = 0.890$ ).

Se exploró adicionalmente si los participantes que presentaban sintomatología depresiva tenían diferencias en los tiempos de respuesta (Kruskal-Wallis (H): 0.102,  $p = 0.805$ ) y en el número de restas sin encontrar diferencias entre aquellos con y sin sintomatología depresiva (ANOVA F: 0.0115,  $p = 0.917$ ).

#### **Frecuencia crítica de fusión – Flicker (FCF)**

La medición de la frecuencia crítica de fusión (FCF) fue utilizada como parámetro de alertamiento mental, la descripción de esta es el quinto objetivo de este trabajo, sin embargo, teniendo en cuenta que hace parte de una de las actividades realizadas como activación cognitiva, se hace preciso describirla en este apartado, junto con la actividad de restas consecutivas.

El cálculo de la frecuencia crítica de fusión se realizó con el método de los límites para la evaluación de los umbrales ascendentes y descendentes de acuerdo a lo propuesto por Curran &

Wattis, (2000b), los umbrales alcanzados por los pacientes en las dos pruebas de estímulos Flicker (Flicker 1 – Flicker 2) tal como se mostrará a continuación, se encuentran dentro de la capacidad visual humana que oscila entre los 25 – 50 Hz (Shady et al., 2004).

En el *Flicker 1* la mediana del umbral ascendente fue de 31.18 Hz (RIQ: 4.01) y descendente 29.96 Hz (RIQ: 6.88), siendo la frecuencia crítica fusión (FCF) 29.62 Hz (RIQ: 6.35). Para el *Flicker 2* el umbral ascendente estuvo en 29.95 Hz (RIQ: 5.44) y el descendente 31.3 Hz (RIQ: 5.28) y una FCF de 31.03 Hz (RIQ: 6.20). Se realizaron comparaciones entre los umbrales ascendentes, descendentes, FCF en la primera y segunda sesión con una prueba de Wilcoxon dado que las pruebas de normalidad y homogeneidad de varianzas fallaron para cada grupo de datos, se encontró únicamente diferencias en la FCF correspondiente al Flicker 2, esta aumentó de manera significativa (ver tabla 34).

**Tabla 34.**  
*Umbrales Frecuencias Criticas de Fusión*

Umbrales	Flicker 1	Flicker 2	Test de comparación	p
Ascendentes (Hz)	31.18 (28.75 – 32.76)	29.95 (29 – 34.52)	Wilcoxon: 17.000	0.626
Descendentes (Hz)	29.96 (24.16 – 31.05)	31.3 (27.09 – 33.05)	Wilcoxon: 41.000	0.217
FCF	29.62 (25.86 – 32.21)	31.03 (27.87 – 34.07)	Wilcoxon: 63.000	0.049*

Se muestran medianas (Q1: cuartil 1 – Q3: cuartil 3) de los umbrales y FCF (Frecuencia crítica de fusión) en Hz en la fase Flicker 1 y Flicker 2. \*Diferencias estadísticamente significativas atribuibles a las fases de Flicker ( $p < 0.05$ ).

A continuación, se muestran en la tabla 35 los valores de los umbrales ascendentes, descendentes FCF de la primera y segunda sesión de acuerdo con los grupos inmunológicos.

**Tabla 35.**

*Valores de umbrales ejercicio de Flicker 1 - 2 por grupos inmunológicos*

<i>Umbrales</i>	<i>Seropositivo (n = 9)</i>		<i>Seronegativo (n = 3)</i>		<i>Doble seronegativo (n = 2)</i>	
	<i>Hz</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Hz</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Hz</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Asc 1</i>	30.1 ± 7.16	24.51 – 35.52	30.89 ± 2.57	24.51 – 37.27	27 ± 6.36	-30.18 – 84.18
<i>Desc 1</i>	29.36 ± 4.92	25.58 – 33.14	28.86 ± 5.46	15.28 – 42.43	21.70 ± 2.92	-4.56 – 47.96
<i>FCF 1</i>	29.69 ± 4.54	26.19 – 33.18	29.87 ± 3.21	21.89 – 37.85	24.35 ± 1.72	8.89 – 39.81
<i>Asc 2</i>	32.14 ± 3.42	29.51 – 34.77	30.96 ± 2.42	24.94 – 36.97	27.12 ± 0.45	23.09 – 31.14
<i>Desc 2</i>	31.28 ± 3.53	28.57 – 34	32.21 ± 1.86	27.59 – 36.83	20.08 ± 3.56	-11.89 – 52.06
<i>FCF 2</i>	31.71 ± 3.97	28.66 – 34.77	31.58 ± 3.01	24.10 – 39.06	23.60 ± 4.45	-16.42 – 63.62
<i>FCF Total</i>	30.70 ± 3.49	28.02 – 33.38	30.73 ± 2.70	24.01 – 37.45	23.98 ± 0.64	18.26 – 29.69

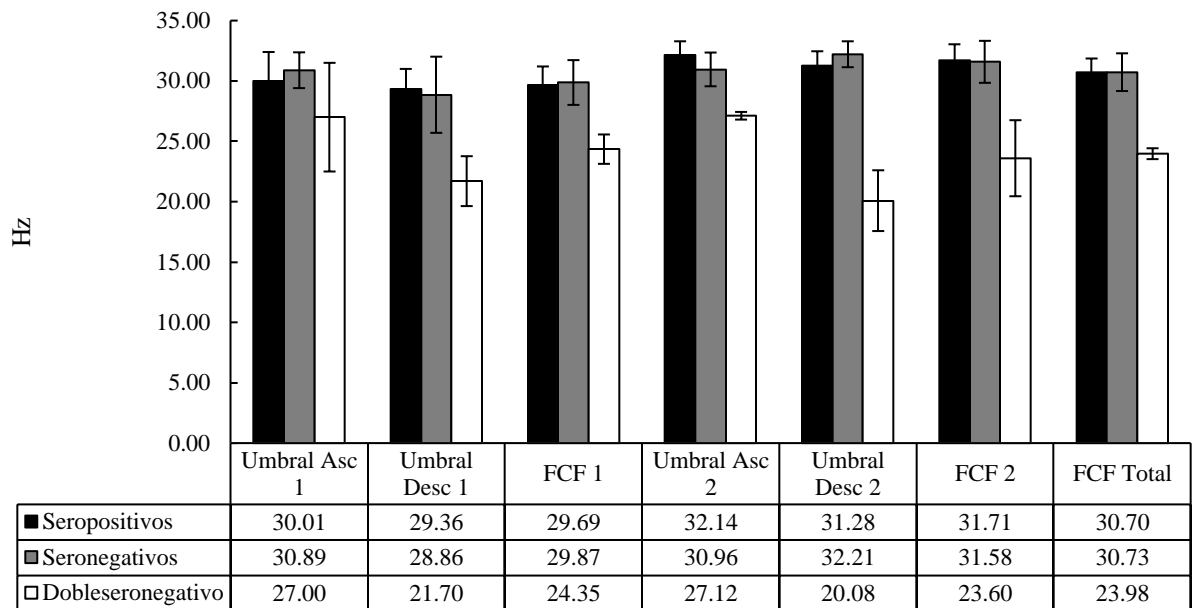
Se muestran promedio ± desviación estándar en de los umbrales ascendentes (Asc) y descendentes (Desc) del ejercicio Flicker 1 y 2 en Hz, Intervalos de confianza 95% calculados a partir de distribución t.

Se realizaron pruebas de ANOVA de dos factores (grupo inmunológico y orden sobre los umbrales) dentro de la sesión 1 y sesión 2. Dentro de la sesión 1 no se encontraron diferencias significativas atribuibles a los factores o a la interacciones (Grupo inmunológico:  $F_{2,11} = 1.45$ ,  $p = 0.276$ , Orden:  $F_{1,11} = 1.066$ ,  $p = 0.324$ , Interacciones:  $F_{2,11} = 0.285$ ,  $p = 0.758$ ).

Dentro de la segunda sesión se realizó el mismo análisis anterior encontrando diferencias significativas atribuibles al grupo inmunológico (Grupo inmunológico:  $F_{2,11} = 5.831$ ,  $p = 0.019$ , Orden  $F_{1:1,11} = 3.543$ ,  $p = 0.087$ , Interacciones  $F_{2,11} = 3.303$ ,  $p = 0.075$ ). Las comparaciones múltiples corregidas (Holm-Sidak) mostraron que los doble seronegativos presentaron valores inferiores que los seropositivos y seronegativos ( $t$ : 3.349,  $p = 0.013$ ,  $t$ : 2.822,  $p = 0.017$  respectivamente), adicionalmente de manera exploratoria se hicieron las comparaciones múltiples

dentro de los dos factores restantes, encontrando en el factor *orden* los umbrales ascendentes fueron mayores que los descendentes  $t: 2.740, p = 0.019$ ; dentro del orden descendente los dobleseronegativos fueron mayores que los seropositivos y seronegativos ( $t: 3.989, p = 0.002, t: 3.7, p = 0.002$ , respectivamente).

Con la intención de verificar posibles cambios en la FCF atribuibles a la sesión y sus interacciones con los grupos inmunológicos, se realizó un ANOVA de dos factores (grupo inmunológico, sesión, sobre la FCF ascendente y después sobre la descendente). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas dentro de los índices ascendentes atribuibles a los factores o sus interacciones (Grupo inmunológico:  $F_{2,11} = 0.645, p = 0.543$ , Sesión:  $F_{1,11} = 0.261, p = 0.620$ , Interacciones:  $F_{2,11} = 0.309, p = 0.740$ ). En relación con los índices descendentes se encontraron diferencias significativas atribuibles al grupo inmunológico, pero no atribuibles a la sesión o las interacciones entre factores (Grupo inmunológico  $F_{2,11} = 5.672, p = 0.020$ , Sesión  $F_{1,11} = 0.616, p = 0.449$ , Interacciones;  $F_{2,11} = 0.665, p = 0.534$ ). Las comparaciones múltiples corregidas dentro del grupo inmunológico mostraron que el dobleseronegativo presentó umbrales descendentes significativamente menores que los grupos seropositivo y seronegativo ( $t: 3.271, p = 0.015, t: 2.865, p = 0.015$ ). A manera exploratoria se encontró que dentro de la sesión 2 el grupo dobleseronegativo presentó umbrales descendentes mayores que los seropositivos y seronegativos ( $t: 3.256, p = 0.009, t: 3.02, p = 0.007$ ).

**Figura. 25***Umbrales ejercicio Flicker por grupos inmunológicos*

Se presentan promedios  $\pm$  errores estándar de los umbrales Asc (ascendentes) y Desc (descendentes) del ejercicio de Flicker 1 y 2, además de las FCF (Frecuencia crítica de fusión) 1 y 2 y la FCF total, por grupos inmunológicos. Para las comparaciones estadísticas ver el texto anterior.

Al realizar búsqueda bibliográfica relacionados con la evaluación de la frecuencia crítica de fusión y miastenia gravis no se encontraron estudios, por lo tanto se realizó la comparación de los umbrales y la FCF con otros estudios, el primero realizado por Curran & Wattis, (2000b) quienes evaluaron dos grupos de participantes con edad promedio de  $81.8 \pm 6.13$  años; un grupo con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer (EA) y controles sin enfermedad de Alzheimer. Los controles presentaron umbrales ascendentes de  $25.4 \pm 2.09$  Hz los cuales al ser comparados con los umbrales ascendentes del *Flicker 1* de los participantes con miastenia eran significativamente menores ( $t: 2.680$ ,  $p = 0.0189$ ), en el grupo de participantes con EA los umbrales ascendentes

fueron de  $24.5 \pm 2.73$  Hz siendo estos también significativamente menores que aquellos pacientes con MG ( $t: 3.232, p = 0.0065$ ). Por otra parte en el laboratorio de Neurociencias y Comportamiento NYC se realizó la evaluación de umbrales en personas jóvenes sin patologías reportadas Mejía Orduz, (2013b), entonces a modo de exploración se compararon los umbrales ascendentes reportados ( $35.52 \pm 3.12$ ), encontrando que los pacientes con miastenia tienen valores significativamente menores.

Asimismo, los umbrales descendentes en los pacientes con miastenia gravis eran mayores que los reportados en aquellos sujetos sanos, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo, en cambio los sujetos con EA si presentaron umbrales descendentes significativamente menores que los de MG ( $t: 4.026, p = 0.0014$ ). Finalmente los umbrales descendentes ( $33.095 \pm 4.73$  Hz) de los participantes evaluados por Mejía Orduz, (2013b) fueron mayores en relación con los obtenidos por los participantes con miastenia gravis.

En el *Flicker 2*, los umbrales ascendentes de los pacientes con MG en relación con los sujetos sanos y con EA del estudio de Curran & Wattis, (2000b) fueron significativamente mayores ( $t: 6.136, p < 0.0001$ ) ( $t: 7.093, p < 0.001$ ), mientras que al ser comparados con el estudio de (Mejía Orduz, 2013b) los pacientes con miastenia gravis presentaron umbrales significativamente menores ( $t: 7.093, p < 0.0001$ ), los mismos resultados se encontraron con los umbrales descendentes.

Las FCF reportada en los sujetos sanos ( $25.6 \pm 2.13$  Hz) y personas con EA ( $23.5 \pm 2.32$  Hz) fueron significativamente menores que la FCF1 (Sanos:  $t: 2.938, p = 0.0115$ , Alzheimer:  $t: 5.647, p = 0.0001$ ) y FCF2 (Sanos:  $t: 4.505, p = 0.0006$ , Alzheimer:  $t: 6.426, p < 0.0001$ ) de los participantes del presente estudio.

### **Descripción de características de fuerza y temblor manual**

Finalmente se presentará la descripción de las características de la evaluación de la fuerza y el temblor manual, como último objetivo específico del presente trabajo.

La evaluación de la fuerza se realizó durante la fase de Handgrip, utilizando un dinamómetro digital, se sugiere revisar el apartado de metodología en donde se describe completamente el procedimiento realizado. La medida de fuerza se expresó en kilogramos (kg) y se clasificó como *fuerte – normal – débil*, a partir de la estandarización suministrada por el dinamómetro teniendo en cuenta edad y sexo.

La fuerza en kg promedio para el grupo de seropositivos fue de  $17.03 \pm 10.41$  Kg, en los seronegativos  $14.63 \pm 3.95$  y finalmente el grupo de dobleseronegativos tuvo un valor de fuerza de  $13.85 \pm 0.21$ . Se realizó prueba de normalidad para los datos de la fuerza (Shapiro-Wilk  $p = 0.202$ ) y homogeneidad de varianzas ( $p = 0.266$ ) y posterior a esto se realizó una prueba de ANOVA de un factor dado por el grupo inmunológico, encontrando que las diferencias de las medias de cada grupo no son suficientes para establecer diferencias atribuibles al serotipo ( $F_{2,11}: 0.149, p = 0.863$ , poder de prueba: 0.049).

En relación con la clasificación cualitativa de la fuerza, se encontró que el 0.89 de seropositivos, 0.67 seronegativos y 1 dobleseronegativos eran débiles. No se realizó para ninguno de los grupos el cálculo de intervalo de confianza de las proporciones puesto que la condición de  $p$  y  $q > 5/n$  no se cumplió, tampoco se realizó prueba de  $\chi^2$  o Fisher, puesto que al menos uno de los esperados era menor de 5.

Ahora de manera general la mediana de fuerza sin tener en cuenta la clasificación por grupos inmunológicos fue de 14 Kg (RIQ: 6.05). En relación con la clasificación, se encontró que el 0.14 (2) presentó fuerza *normal*, mientras que el 0.86 (12) era *débil*, el cálculo de los intervalos

de confianza no se realizó debido a que no se cumplían las condiciones. Las proporciones aleatorias para cada clasificación de fuerza eran de 33.3% (probabilidad de “éxito”), en el presente estudio se encontró que la no existencia de participantes fuertes es significativamente menor a lo que estaría dado por el azar (binomial  $p = 0.003$ ), en relación con los participantes de fuerza normal ( $n = 2$ , “éxitos”) no se encontraron diferencias entre lo esperado ( $p = 0.081$ ), finalmente la proporción de débiles fue significativamente mayor a si la asignación de la fuerza estuviera dada al azar (binomial  $p < 0.0001$ ).

Tal como se mencionó en el apartado de metodología, la evaluación del temblor manual fue realizada en la mano dominante (mano derecha todos los participantes), el tiempo máximo de medición fue de  $60.20 \pm 7.73$  segundos, sin embargo, se quiere resaltar aquí que una participante sólo fue evaluada por 39.14 segundos ya que reportó sentirse cansada.

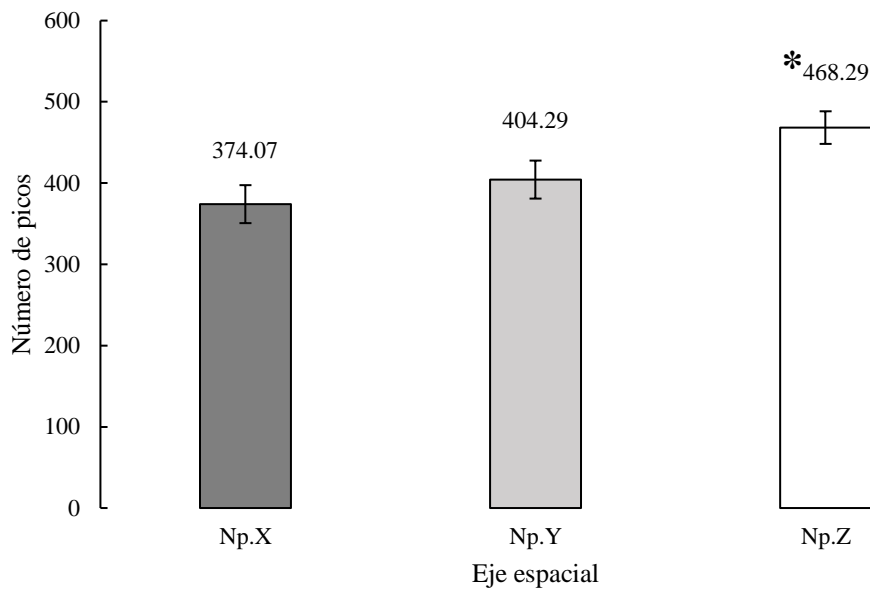
En relación con el número de picos (oscilaciones de distancia recorrida) teniendo en cuenta el grupo inmunológico en los diferentes ejes espaciales, (ver tabla 34). Se realizó una prueba de ANOVA de dos factores dados por el grupo inmunológico y el eje espacial (X, Y, Z), encontrando diferencias atribuibles al eje espacial y no al grupo inmunológico o a las interacciones (Grupo inmunológico:  $F_{2,33} = 2.640$ ,  $p = 0.086$ , Eje espacial:  $F_{2,33} = 3.732$ ,  $p = 0.035$ , Interacciones:  $F_{4,33} = 0.0971$ ,  $p = 0.983$ ), teniendo en cuenta esto se realizaron comparaciones múltiples corregidas con Holm-Sidak, encontrando que el número de picos del eje Z es significativamente mayor que el eje X ( $t: 2.651$ ,  $p = 0.036$ ).

**Tabla 36.***Número de picos por variante inmunológica y eje espacial*

	Seropositivos		Seronegativos		Dobleseronegativos	
	Promedio ± SD	IC 95% $t_{\alpha/2, n-1} = 2.30$	Promedio ± SD	IC 95% $t_{\alpha/2, n-1} = 4.30$	Promedio ± SD	IC 95% $t_{\alpha/2, n-1} = 12.70$
<b>N.p X</b>	385.22 ± 96.67	310.91 – 459.52	388 ± 35.09	300.84 – 475.15	303 ± 101.82	-611.84 – 1217
<b>N.p Y</b>	416.67 ± 84.27	351.89 – 481.44	417.33 ± 91.31	190.5 – 644.15	329 ± 113.14	-687.49 – 1345
<b>N.p Z</b>	468.56 ± 74.88	411 – 693.19	512.33 ± 29.28	439.59 – 563.04	401 ± 108.89	-577.37 - 551

Se presentan promedios ± desviación estándar e Intervalos de confianza al 95% calculados a partir de distribución t, del N.p (número de picos) en cada uno de los ejes espaciales y grupo inmunológico.

Ahora de manera general, sin tener en cuenta el grupo inmunológico, el promedio de número de picos en el eje X fue de  $374.07 \pm 87.43$  (IC 95%: 323.58 – 424.55), en el eje Y  $404.28 \pm 87.49$  (IC 95%: 353.76 – 454.80) y en el eje Z  $468.28 \pm 75.09$  (IC 95%: 424.92 – 511.64). Se realizó prueba de normalidad ( $p = 0.202$ ) y homogeneidad de varianzas ( $p = 0.584$ ) de los datos correspondientes al número de pico en los tres ejes espaciales, posterior a ello se realizó un ANOVA de medidas repetidas el cual mostró diferencias entre al menos uno de los ejes espaciales ( $F_{2,41}: 16.291, p < 0.001$ , poder de prueba: 0.999), para identificar la diferencias entre ejes, se realizaron comparaciones múltiples corregidas con Holm-Sidak se encontró que el número de picos del eje Z es mayor que el eje X ( $t: 5.589, p < 0.001$ ) y que el eje Y ( $t: 3.797, p = 0.002$ ).

**Figura. 26***Número de picos en los ejes espaciales*

La figura muestra el promedio de número de picos  $\pm$  errores estándar en los ejes espaciales.

\*Diferencias estadísticamente significativas atribuibles al eje espacial.

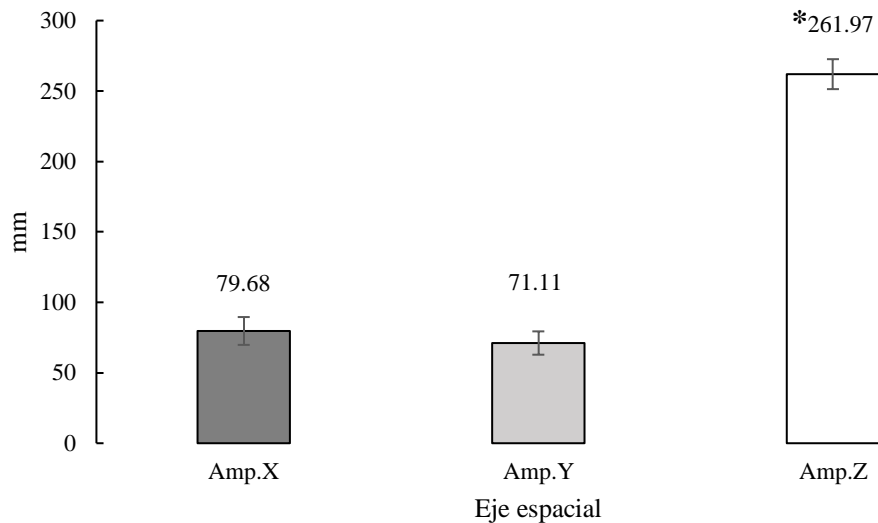
En relación con los desplazamientos, entendidos como la amplitud en milímetros (mm) en cada eje espacial, se realizó una prueba de ANOVA de dos factores, dados por el grupo inmunológico y el eje espacial, encontrando diferencias atribuibles al factor del eje espacial y no a los demás factores (Grupo inmunológico:  $F_{2,22} = 0.994$ ,  $p = 0.401$ , Eje espacial:  $F_{2,22} = 254.763$ ,  $p < 0.001$ ). Las comparaciones múltiples corregidas del factor de eje espacial mostraron que el eje Z tuvo amplitud significativamente mayor que los ejes X y Y ( $t: 19.108$ ,  $p < 0.001$ ,  $t: 19.961$ ,  $p < 0.001$ , respectivamente). De manera exploratoria se hicieron comparaciones múltiples corregidas de las interacciones, encontrando que en los 3 grupos inmunológicos el eje espacial Z presentó amplitud significativamente mayor que los ejes X y Y. En la tabla 37 se muestran los parámetros descriptivos de las amplitudes de desplazamiento (mm) en cada eje espacial y en cada grupo inmunológico.

**Tabla 37.***Amplitud de desplazamiento por grupo inmunológico y eje espacial*

	Seropositivos		Seronegativos		Doble seronegativos	
	Promedio $\pm$ SD (mm)	IC 95% $t_{\alpha/2, n-1} = 2.30$	Promedio $\pm$ SD (mm)	IC 95% $t_{\alpha/2, n-1} = 4.30$	Promedio $\pm$ SD (mm)	IC 95% $t_{\alpha/2, n-1} = 12.70$
<b>Amp X</b>	88.93 $\pm$ 43.27	55.67 – 122.19	55.05 $\pm$ 8.02	35.14 – 74.97	75 $\pm$ 2.61	58.35 – 101.01
<b>Amp Y</b>	79.80 $\pm$ 34.72	53.11 – 106.49	46.96 $\pm$ 12.33	16.33 – 77.59	68.28 $\pm$ 10.04	53.21 – 89.02
<b>Amp Z</b>	270.54 $\pm$ 270.54	236.50 – 304.58	263.11 $\pm$ 21.92	208.66 – 317.56	221.69 $\pm$ 1.76	239.01 – 284.93

Se presentan promedios  $\pm$  desviación estándar, intervalos de confianza al 95% calculados a partir de distribución t de las amplitudes de desplazamiento en milímetros (mm) en cada uno de los ejes espaciales y grupo inmunológico.

De manera general, sin tener en cuenta el grupo inmunológico, el promedio de amplitud para el eje X fue de  $79.68 \pm 36.94$  (IC 95%: 58.34 – 101.01), en el eje Y el promedio fue de  $71.11 \pm 31$  mm (IC 95%: 53.21 – 89.01) y en el eje Z la amplitud promedio fue de  $261.96 \pm 39.76$  (IC 95%: 239 – 284.93); al realizar un ANOVA de medidas repetidas (Shapiro-Wilk  $p = 0.940$ ) se encontraron diferencias en al menos uno de los ejes ( $F_{2,26}: 344.893$ ,  $p < 0.001$ ), las comparaciones múltiples corregidas con Holm-Sidak mostraron que el eje Z presentó amplitudes significativamente mayores que los ejes Y ( $t: 23.249$ ,  $p < 0.001$ ) y X ( $t: 22.205$ ,  $p < 0.001$ ).

**Figura. 27***Amplitud de desplazamiento (mm) en los ejes espaciales*

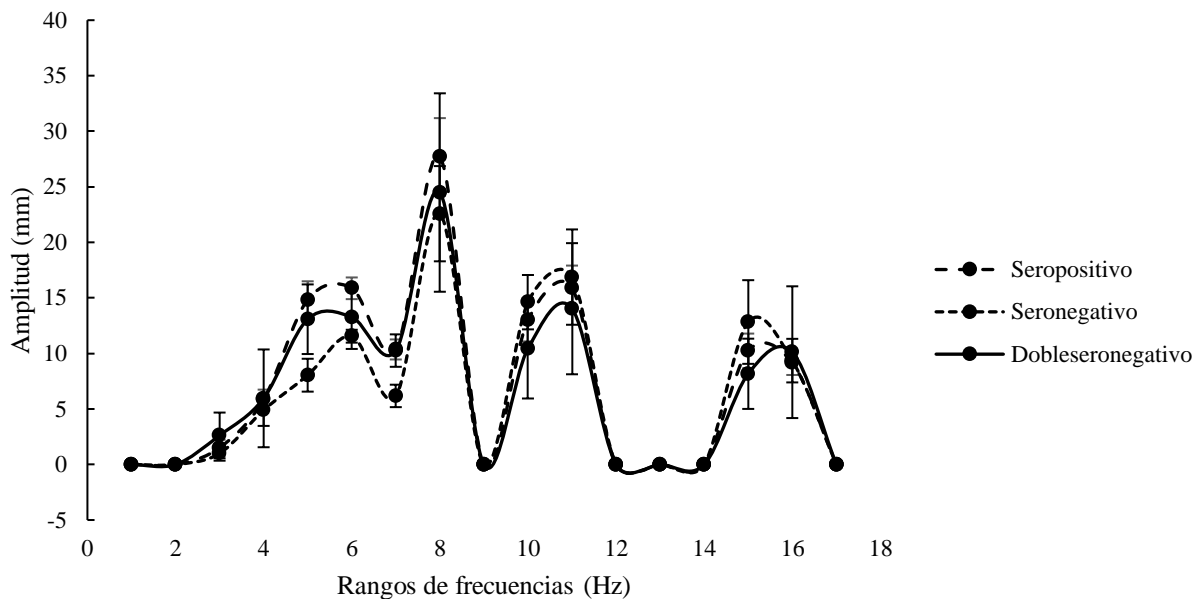
Se presentan promedios  $\pm$  error estándar de las amplitudes en milímetros en cada eje espacial. \*Diferencias significativas atribuibles al eje ( $p < 0.05$ ).

Asociados a los componentes básicos de frecuencia y amplitud del vector resultante, el promedio de frecuencia de oscilación para el grupo de seropositivos fue de  $9.02 \pm 0.47$  Hz, seronegativos  $9.41 \pm 0.44$  y doble seronegativos  $8.96 \pm 1.34$ , el test de normalidad para el promedio de frecuencias de oscilación sugirió distribución normal de los datos (Shapiro-Wilk  $p = 0.949$ ), por lo tanto se realizó un ANOVA de un factor dado por el grupo inmunológico, el cual no reportó diferencias entre los promedios de frecuencias asociados al grupo inmunológico ( $F_{2,11} = 0.533$ ,  $p = 0.601$ ).

Ahora en relación con la distribución de frecuencias de los componentes básicos de oscilación y de amplitud del vector resultante, se encontraron cuatro rangos de frecuencias destacadas comunes en los tres grupos inmunológicos, tres relativamente pequeñas en amplitud en el rango entre 4 - 6 Hz, 10 - 12 Hz y 15 - 16 Hz, y uno de amplitud significativa común a los tres grupos inmunológicos en el rango de 7 a 8 Hz.

**Figura. 28**

*Amplitudes de frecuencias de oscilación del vector resultante en los grupos inmunológicos*



Se muestran promedios  $\pm$  errores estándar de los desplazamientos (amplitudes mm) asociados a cada componente de frecuencia del vector resultante en las variantes inmunológicas.

Se realizó el análisis de las amplitudes (desplazamientos) asociados a los componentes de cada banda de frecuencia teniendo en cuenta los primeros 30 segundos de la prueba y los segundos 30 segundos. De manera cualitativa se aprecian tanto en los primeros y segundos 30 segundos amplitudes similares en los rangos de frecuencias de 3 a 6 Hz, 7 a 9 Hz, 10 a 12 Hz y 14 a 17.

Para los rangos de frecuencias anteriormente mencionados se calculó el área bajo la curva de las amplitudes y se realizó un ANOVA de tres factores, dados el grupo inmunológico, la sesión (primeros y segundos 30 segundos de la prueba) y los rangos de frecuencias. Se encontraron diferencias únicamente asociadas a los rangos de frecuencia ( $F_{3,88}$ : 4.102,  $p = 0.009$ , poder de prueba: 0.707) y no para la sesión ( $F_{1,88}$ : 0.112,  $p = 0.738$ ) ni para el grupo inmunológico ( $F_{2,88}$ : 0.960,  $p = 0.387$ ), ni para las interacciones de grupo inmunológico vs sesión vs rango de

frecuencias ( $F_{6,88}$ : 0.872,  $p = 0.519$ ). Con esto se realizaron entonces comparaciones múltiples corregidas para el factor de los rangos de frecuencias, encontrando que la amplitud de los rangos de 3 a 6 Hz y de 7 a 9 son significativamente mayores que las amplitudes de las frecuencias entre 14 a 17 Hz ( $t$ : 2.911,  $p = 0.023$ ,  $t$ : 3.145,  $p = 0.014$ ).

Para la exploración de posible fatiga se compararon los desplazamientos acumulados del vector resultante entre el segundo 1 y el 30 para cada componente de frecuencia y el segundo 30 al 60 y se hizo la diferencia de estas amplitudes normalizadas por la amplitud total de la prueba (60 segundos), teniendo entonces el porcentaje de cambio en las amplitudes, se realizó además el cálculo del área bajo la curva para los rangos de frecuencias que anteriormente se compararon (3 a 6 Hz, 7 a 9 Hz, 10 a 12 Hz, 14 a 17 Hz), con esto se hizo un ANOVA de medidas repetidas de dos factores (grupo inmunológico y rangos de frecuencias), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los factores, ni para las interacciones (Grupo inmunológico:  $F_{2,33}$ : 0.428,  $p = 0.662$ , Rangos de frecuencias:  $F_{3,33}$ : 0.0807,  $p = 0.970$ , Interacciones:  $F_{6,33}$ : 1.522,  $p = 0.202$ ).

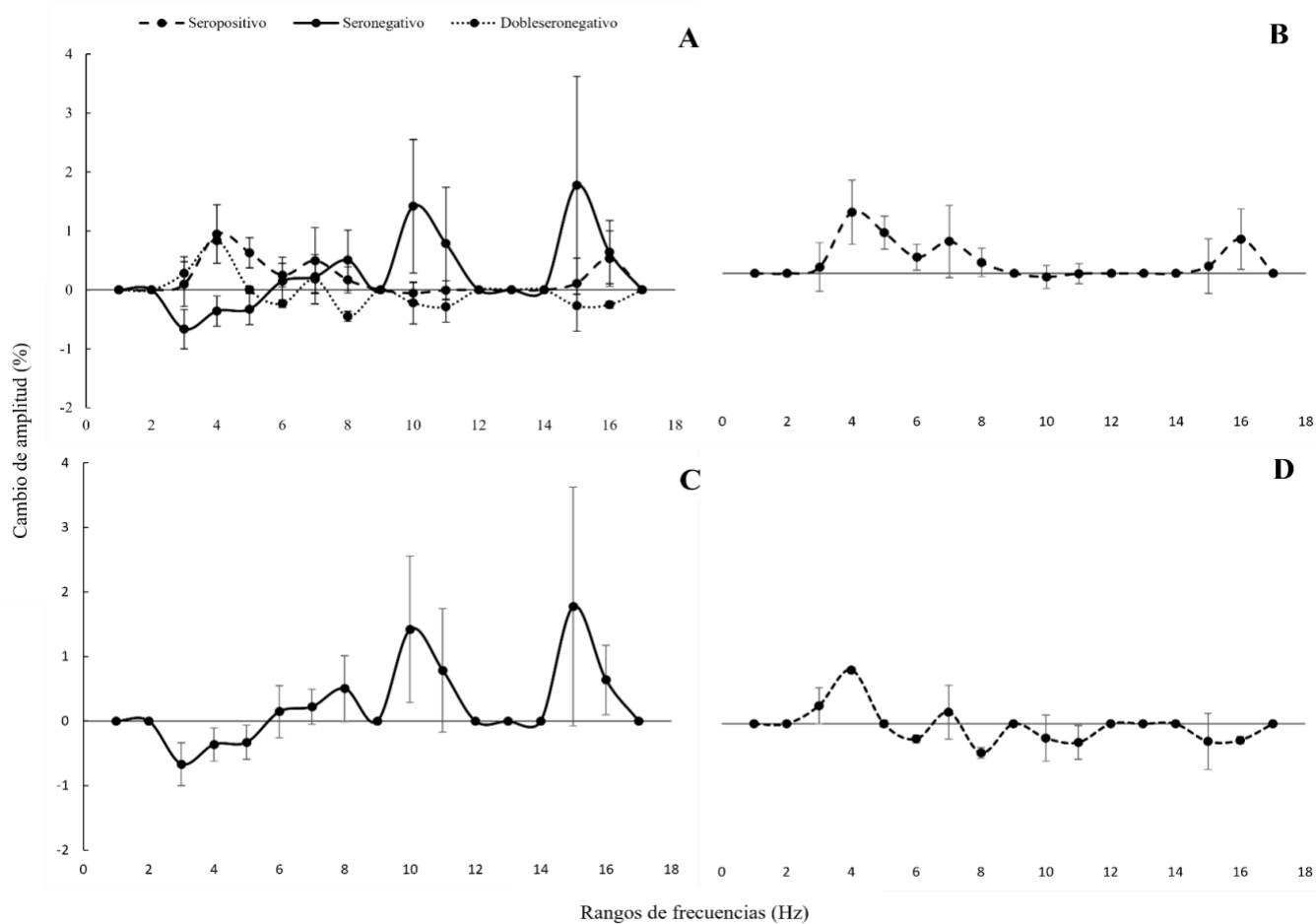
De manera exploratoria se seleccionaron las amplitudes de las frecuencias que en la gráfica mostraron picos de cambios (4 Hz, 8 Hz, 10 Hz y 15 Hz), estas se compararon con un ANOVA de dos factores (Grupo inmunológicos, frecuencias escogidas) de medidas repetidas, sin encontrar diferencias atribuibles a los factores o sus interacciones (Grupo inmunológico:  $F_{2,33}$ : 0.793, Frecuencias:  $F_{3,33}$ : 0.341,  $p = 0.796$ , Interacciones:  $F_{6,33}$ : 1.926,  $p = 0.106$ ).

En la figura 29, se puede apreciar el cambio (porcentual) de las amplitudes en las diferentes bandas de frecuencias que tuvo cada grupo inmunológico en función del tiempo. En la figura 29B, se puede apreciar de mejor manera que el grupo de los seropositivos presentó una tendencia al aumento de las amplitudes en los rangos de frecuencias bajos (4 a 6 Hz), contrario a esto el grupo

de seronegativos presentó tendencia a la disminución en estos mismos rangos de frecuencias; en relación con las altas frecuencias (> 8 Hz) tanto para seropositivos y seronegativos pareciera haber un aumento en las amplitudes y disminución en los dobleseronegativos, las dispersiones y pruebas realizadas anteriormente muestran la no diferencia entre grupos.

**Figura. 29**

*Cambios de amplitudes del vector resultante del temblor manual durante la prueba por grupos inmunológicos*

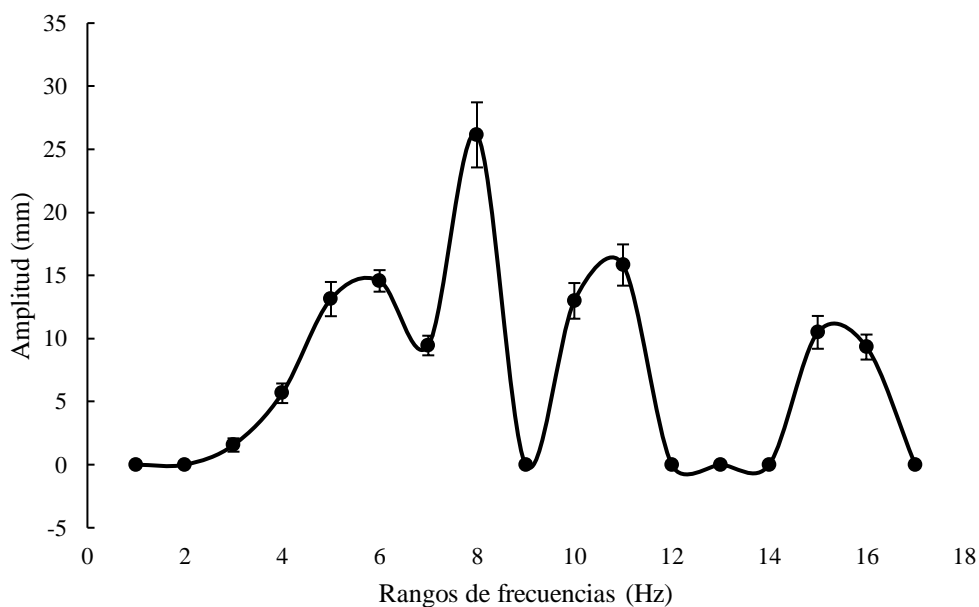


La figura (A) presenta cambios en las amplitudes del vector resultante asociadas a los rangos de frecuencias durante la duración de la prueba en todos los grupos inmunológicos. (B) Seropositivos, (C) Seronegativos, (D) Dobleseronegativos.

Rangos de frecuencias de oscilación similares se encontraron al revisar la distribución de frecuencias del vector resultante para el minuto completo de duración de la prueba sin tener en cuenta los grupos inmunológicos. El test de normalidad y homogeneidad de varianzas para los datos correspondientes a las amplitudes en las bandas de frecuencias de oscilación fallaron, por lo tanto, se realizó un ANOVA no paramétrico (*Friedman*) encontrando diferencias en al menos una de la bandas de frecuencias ( $X^2$  (16): 205.562,  $p < 0.001$ ), de acuerdo con esto se realizaron correcciones múltiples corregidas con el método de Dunn, teniendo como grupo de comparación la frecuencia de 8 Hz (amplitud promedio  $26.14 \pm 9.65$  mm), encontrando finalmente que la amplitud del vector resultante en las frecuencias de 7 a 8 Hz fue significativamente mayor que las frecuencias en los rangos de 1 a 4 Hz, 9 Hz, y 12 a 14 Hz (Ver figura 30).

**Figura. 30**

*Amplitudes de frecuencias de oscilación en el vector resultante*



Se muestran promedios  $\pm$  errores estándar de los desplazamientos (amplitudes mm) asociados a cada componente de frecuencia en el vector resultante.

El mismo análisis realizado con los grupos inmunológicos en relación con la primera y segunda parte del minuto de la prueba, se realizó sin tener en cuenta la clasificación de serotipos. Para el análisis del segundo 1 al 30 (primera parte) se realizó prueba de normalidad con los datos de amplitud (mm) asociados a los componentes de frecuencias, la cual falló (Shapiro-Wilk  $p < 0.050$ ), por lo tanto, se realizó un ANOVA no paramétrico (*Friedman*) encontrando diferencias en al menos una de las bandas de frecuencias ( $X^2$  (16): 205.812,  $p < 0.001$ ), para identificar cuáles eran la diferencias, entonces se realizaron comparaciones múltiples corregidas con Dunn teniendo como valor de referencia la banda de 8 Hz, encontrando que la amplitud de esta banda fue significativamente mayor que los rangos de 1 a 4 Hz, 9 Hz y 12 a 14 Hz ( $p < 0.05$ ). Para la segunda parte de la prueba (segundo 30 a 60), la prueba de normalidad de las amplitudes falló (Shapiro-Wilk  $p < 0.050$ ), la prueba de *Friedman* mostró diferencias en al menos una de la bandas de frecuencias ( $X^2$  (16): 194.679,  $p < 0.001$ ), las comparaciones múltiples corregidas con la prueba de Dunn, teniendo de igual manera como valor de referencia la banda de 8 Hz, mostró que las amplitudes en esta banda fueron significativamente mayores que las bandas entre 1 a 3 Hz, 9 Hz, 12 a 13 Hz y 17 Hz ( $p < 0.05$ ).

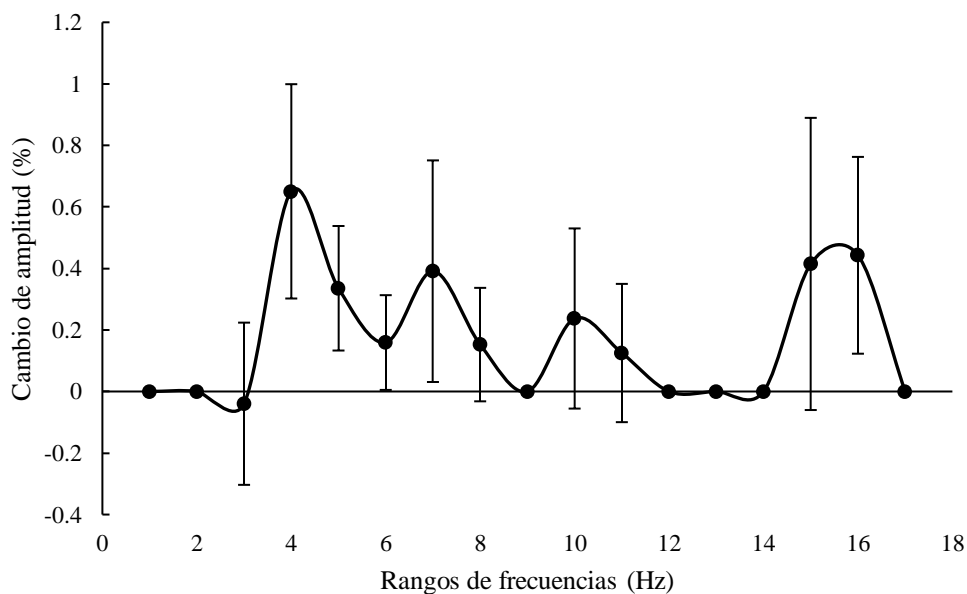
De manera similar al análisis realizado con los grupos inmunológico, se realizó el cálculo del área bajo la curva de los rangos de frecuencias identificados con mayores amplitudes (3 a 6 Hz, 7 a 9 Hz, 10 a 12 Hz, 14 a 17 Hz), a partir de esto se realizó un ANOVA de dos factores, dados por los rangos de frecuencias y la sesión (primera y segunda parte de la prueba), se encontraron diferencias significativas asociadas a los rangos de frecuencias ( $F_{3,39}$ : 6.936,  $p < 0.001$ ) pero no a la sesión ( $F_{1,39}$ : 0.559,  $p = 0.468$ ) ni a las interacciones ( $F_{3,39}$ : 0.252,  $p = 0.859$ ), se realizaron comparaciones múltiples corregidas (Holm-Sidak) que mostraron que las amplitudes de los rangos

de frecuencias de 7 a 9 Hz y 3 a 6 Hz son mayores que las de los rangos de 14 a 17 Hz ( $t$ : 4.018,  $p = 0.002$ ,  $t$ : 3.846,  $p = 0.002$ ).

Para la evaluación de posibles indicadores de fatiga asociados a los diferentes componentes de frecuencia y considerando que en la descripción inicial (Ver figura anterior) parece existir comportamiento diferente entre los grupos inmunológicos, se procedió a comparar los cambios pareados de las oscilaciones entre la primera y segunda fase de la sesión y dentro de cada grupo inmunológico por separado. Se encontraron incrementos de los desplazamientos de las oscilaciones de 4 Hz para los grupos seropositivos y dobleseronegativos, sin embargo, estas no fueron estadísticamente significativas ( $t$ :-1.415,  $p = 0.19$ ,  $t$ :-1.328,  $p = 0.41$ , respectivamente), mientras que para el grupo de los seronegativos se encontró una disminución en las bandas de 3 a 4 Hz la cual tampoco fue significativa estadísticamente hablando. Adicionalmente, se encontró una disminución de la oscilación en la banda de 7-8 Hz y de 15 a 16 Hz en los dobleseronegativos.

### Figura. 31

*Cambios de amplitud del vector resultante del temblor manual durante la prueba*



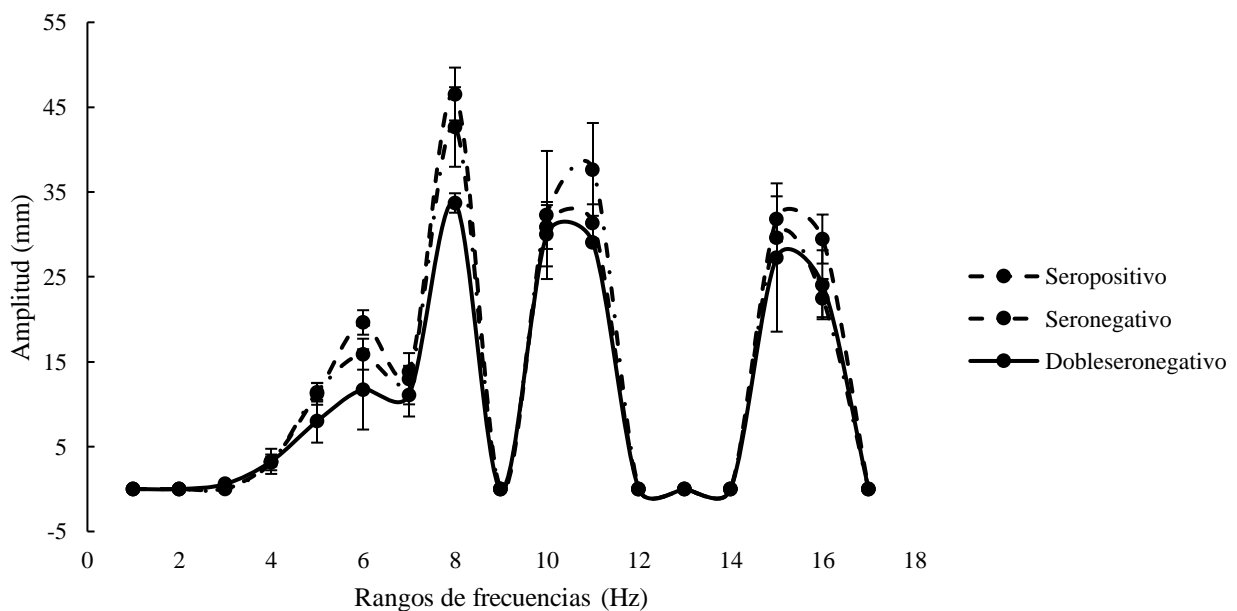
Se muestra promedios  $\pm$  errores estándar del cambio de amplitud asociado a los componentes de frecuencia en función del tiempo.

El promedio de la frecuencia de oscilación de la envolvente vectorial para el grupo de los seropositivos fue de  $10.64 \pm 0.31$  Hz, seronegativos  $10.51 \pm 0.24$  Hz y dobleseronegativo  $10.91 \pm 0.93$ , se realizó prueba de normalidad y homogeneidad de varianza para los datos de promedio de frecuencia de oscilación en los grupos inmunológicos las cuales pasaron (Shapiro-Wilk  $p = 0.949$ , Levene  $p = 0.060$ ), a partir de esto se realizó ANOVA de un factor dado por el grupo inmunológico el cual no mostró diferencias entre grupos ( $F_{2,11}: 0.601$ ,  $p = 0.565$ , poder de prueba:  $0.049$ ).

En relación con la distribución de frecuencias de los componentes de frecuencias de oscilación y amplitud de la envolvente vectorial, se encontraron en los tres grupos inmunológicos cuatro rangos de frecuencias, tres con amplitudes grandes entre los rangos de 7 a 9 Hz, 10 a 12 Hz y 14 a 17 Hz; finalmente el rango de 3 a 6 Hz con amplitudes pequeñas.

### Figura. 32

*Amplitudes de frecuencias de oscilación de la envolvente vectorial en los grupos inmunológicos*



Se muestran promedios  $\pm$  errores estándar de los desplazamiento (amplitudes mm) asociados a cada componente de frecuencia de la envolvente vectorial en las variantes inmunológicas.

El análisis de las amplitudes (desplazamientos) asociados a los componentes de frecuencias, también fue analizado teniendo en cuenta los primeros 30 segundos de la prueba y del segundo 30 al 60 por separado. Se realizó el cálculo del área bajo la curva de los rangos de frecuencias que mostraron picos de amplitud (3 a 6 Hz, 7 a 9 Hz, 10 a 12 Hz y 14 a 17 Hz), para estos rangos y los primeros 30 segundos de la prueba se realizó un ANOVA de medidas repetidas de dos factores dados por el grupo inmunológico y los rangos de frecuencias, encontrando diferencias entre grupos inmunológicos ( $F_{2,33}$ : 6.050,  $p = 0.017$ , poder de prueba: 0.697) y rangos de frecuencias ( $F_{3,33}$ : 21.292,  $p < 0.001$ , poder de prueba: 1) pero no para la interacciones entre los factores ( $F_{6,33}$ : 0.999,  $p = 0.442$ , poder de prueba 0.05).

Las comparaciones múltiples corregidas con Holm-Sidak mostraron en el factor de grupo inmunológico, que las amplitudes totales del grupo de seropositivo fueron mayores que los dobleseronegativos ( $t$ : 3.461,  $p = 0.016$ ) y para el factor de rango de frecuencias se encontró que las amplitudes de los rangos de 10 a 12 Hz y de 14 a 17 Hz fueron significativamente mayores que el rango de 3 a 6 Hz ( $t$ : 7.591,  $p < 0.001$ ,  $t$ : 5.940,  $p < 0.001$ , respectivamente).

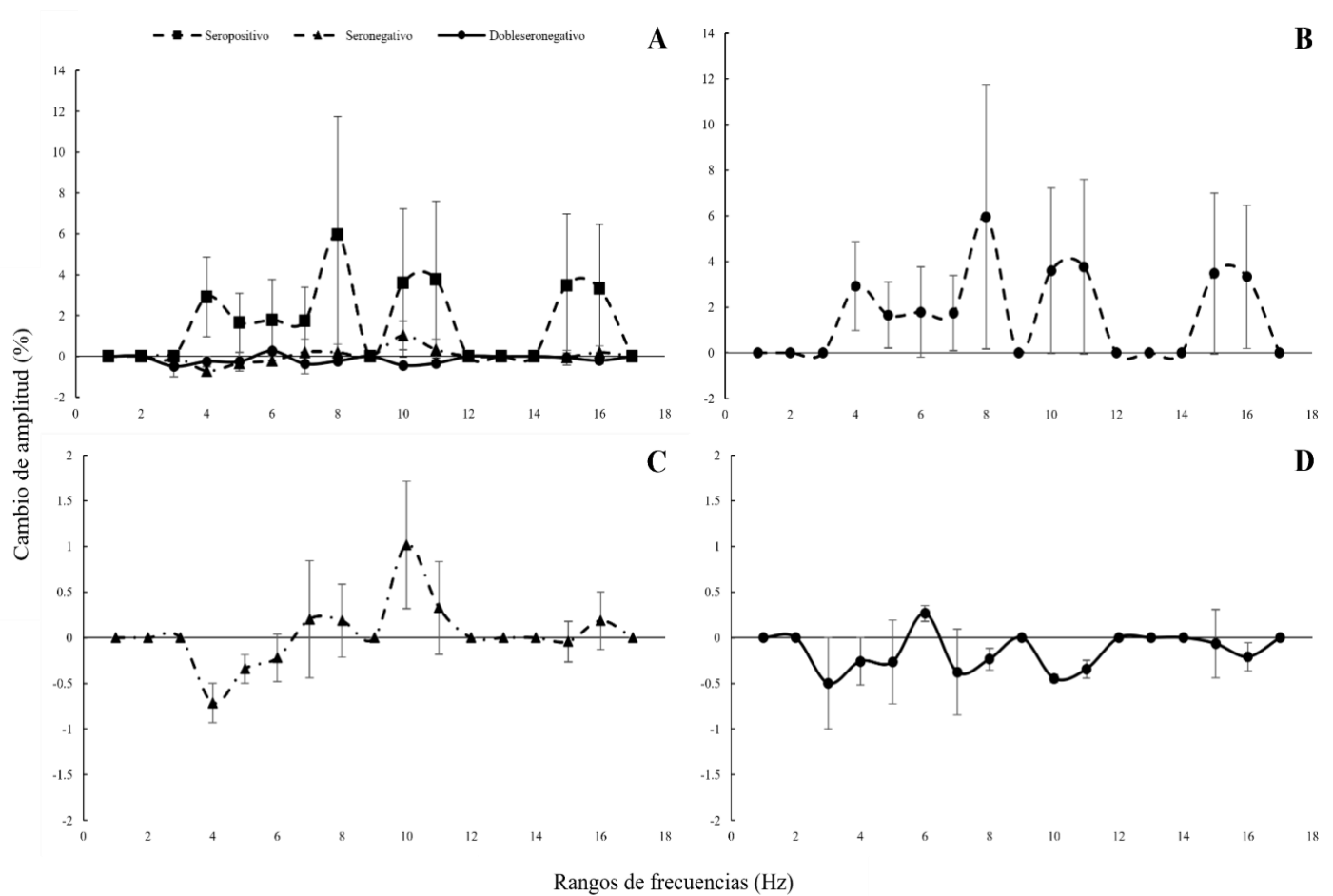
Para la segunda parte de la prueba (30 a 60 segundos), se realizó de igual manera prueba de normalidad y un ANOVA de medidas repetidas de dos factores (grupo inmunológico vs rangos de frecuencias), se encontraron diferencias atribuibles a los rangos de frecuencias ( $F_{3,33}$ : 14.189,  $p < 0.001$ ), a las interacciones entre factores ( $F_{6,33}$ : 2.428,  $p = 0.047$ ) y no al grupo inmunológico ( $F_{2,33}$ : 0.132,  $p = 0.878$ , poder de prueba: 0.047). Las comparaciones múltiples corregidas (Holm-Sidak) de las interacciones (frecuencias vs cada grupo inmunológico) mostraron que dentro de los

seropositivos los rangos 7 a 9 Hz, 10 a 12 Hz y 14 a 17 Hz fueron significativamente mayores que el rango de 3 a 6 Hz ( $t$ : 4.929  $p < 0.001$ ,  $t$ : 3.169  $p = 0.016$ ,  $t$ : 3.048  $p = 0.018$ , respectivamente). Para los seronegativos las amplitudes de 10 a 12 Hz fueron mayores que las de 3 a 6 Hz ( $t$ : 2.999  $p = 0.030$ ), finalmente en el grupo de los dobleseronegativos los rangos de 10 a 12 Hz y 14 a 17 Hz tuvieron amplitudes significativamente mayores que el rango de 3 a 6 Hz ( $t$ : 4.634  $p < 0.001$ ,  $t$ : 3.015  $p = 0.024$ , respectivamente) y las amplitudes del rango de 10 a 12 Hz fueron mayores que las de 7 a 9 Hz ( $t$ : 2.973  $p = 0.022$ ).

Los cambios de amplitud asociados a los componentes de frecuencias de la envolvente vectorial fueron identificados en los tres grupos inmunológicos, en la figura 33A, se muestran dichos cambios, interesa destacar cualitativamente como en el grupo de seropositivos (B) las amplitudes tendieron al aumento en todos los rangos de frecuencia en la segunda parte de la prueba, mientras que en los seronegativos (C) contrariamente las bajas frecuencias tuvieron una disminución en las amplitudes, mientras que hubo un aumento de amplitud hacia los 10 Hz; para los dobleseronegativos (D) en la mayor de las frecuencias tendieron a disminuir. Se calculó para el cambio, el área bajo la curva de los rangos de frecuencia mencionados anteriormente y con esta se realizó un ANOVA de medidas repetidas de dos factores dado por el grupo inmunológico y los rangos de frecuencia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los factores (Grupo inmunológico  $F_{2,33}$ : 0.324  $p = 0.730$ ; Rangos de frecuencias  $F_{3,33}$ : 0.111  $p = 0.953$ , Interacciones  $F_{6,33}$ : 0.0125  $p = 1$ ).

**Figura. 33**

*Cambios de amplitudes de la envolvente vectorial del temblor manual durante la prueba por grupos inmunológicos*



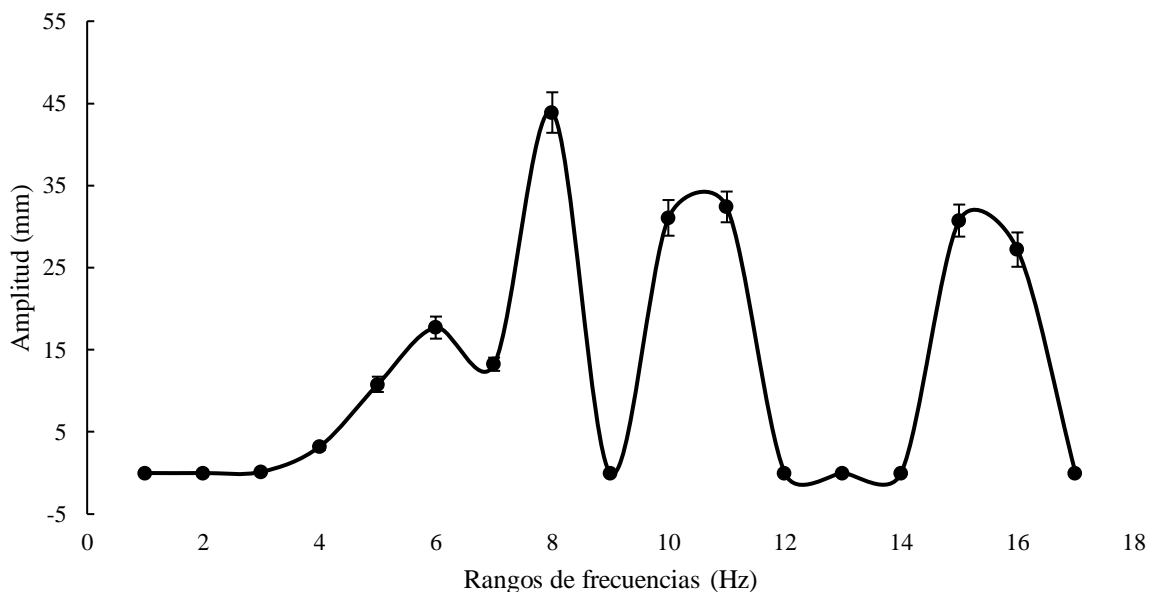
La figura (A) presenta cambios en las amplitudes de la envolvente vectorial asociadas a los rangos de frecuencias durante la duración de la prueba en todos los grupos inmunológicos. (B) Seropositivos, (C) Seronegativos, (D) Dobleseonegativos.

El promedio de frecuencia de oscilación de la envolvente vectorial sin tener en cuenta los grupos inmunológicos fue de  $10.65 \pm 0.39$  Hz, en relación a los componentes básicos de amplitud asociados a cada banda de frecuencia, similar a lo descrito con los grupos inmunológicos, se encontraron tres rangos de frecuencias con amplitudes grandes siendo estas de 7 a 9 Hz con un pico en los 8 Hz, de 10 a 12 con picos en los 10 y 11 Hz, y en el rango de 14 a 17 Hz con picos en

15 y 16 Hz; en menor amplitud se encuentran el rango de 4 a 6 Hz con un pico en los 6 Hz. Se realizó la comparación de las amplitudes absolutas en todos los componentes de frecuencia con un ANOVA de medidas repetidas no paramétrico (*Friedman*) encontrando diferencias en al menos una de la bandas de frecuencias ( $X^2(16): 218.072, p < 0.001$ ), por tanto se hicieron comparaciones múltiples corregidas con la prueba de Dunn, teniendo como valor de referencia para comparar los valores de amplitud de 8 Hz (debido a que este presentaba amplitudes mayores), se encontró que las amplitudes de esta banda de frecuencia fueron significativamente mayores que las de los rangos de frecuencias de 2 a 5 Hz, 7 Hz, 9 Hz y de 12 a 14 Hz ( $p < 0.05$ ).

**Figura. 34**

*Amplitudes de frecuencias de oscilación de la envolvente vectorial*



Se presentan promedio  $\pm$  error estándar de las amplitudes de la envolvente vectorial asociadas a cada componente de frecuencia.

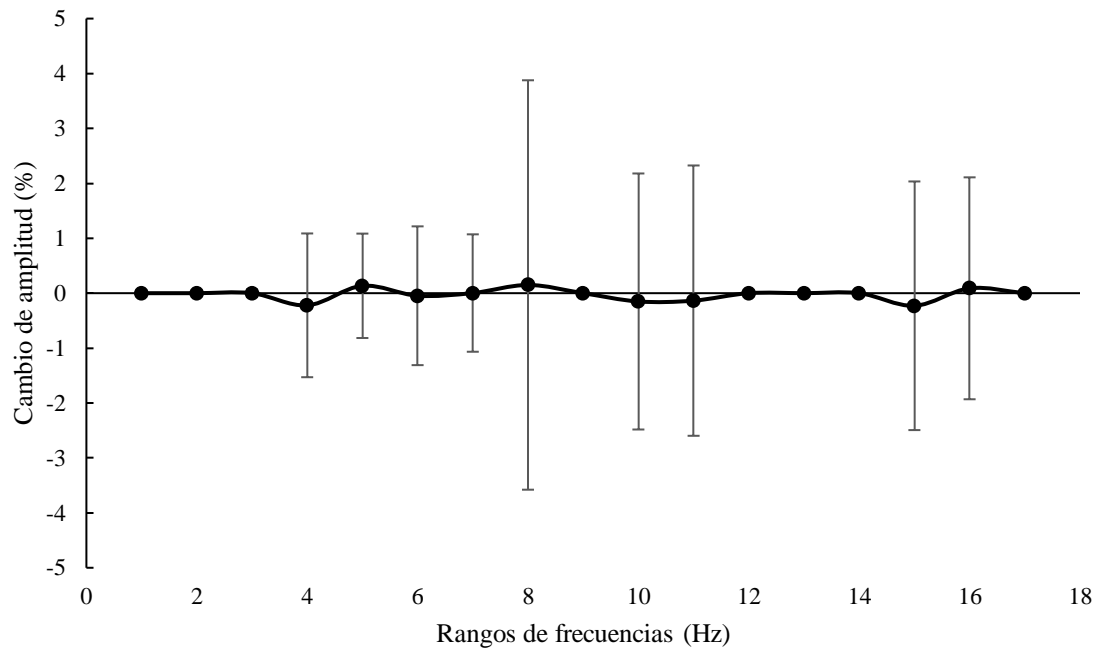
Se calculó el área bajo la curva teniendo 4 rangos de frecuencias: 3 a 6 Hz, 7 a 9 Hz, 10 a 12 Hz y 14 – 17 Hz. Con esto se realizó prueba de normalidad (Shapiro-Wilk  $p = 0.101$ ) y homogeneidad de varianzas ( $p = 0.967$ ), a partir de esto se realizó una prueba de ANOVA de medidas repetidas de un factor dado por los rangos de frecuencias anteriormente mencionados, encontrando diferencias en al menos uno ( $F_{3,39}: 27.888, p < 0.001$ ). Las comparaciones múltiples corregidas mostraron que las amplitudes del rango de 7 a 9 Hz fueron significativamente mayores que el rango de 3 a 6 Hz ( $t: 6.688, p < 0.001$ ).

Se analizó con un ANOVA de medidas repetidas de dos factores el área bajo la curva de los rangos de frecuencias que se han mencionado anteriormente, teniendo en cuenta la primera (segundos 1 al 30) y segunda parte de la prueba (segundos 30 al 60); dichos factores estuvieron dados por los rangos de frecuencias y la primera y segunda parte de la prueba. Se encontró para los rangos de frecuencias diferencias significativas ( $F_{3,39}: 27.888, p < 0.001$ ), pero no para las partes de la prueba ( $F_{1,39}: 0.0062, p = 0.938$ ) ni para las interacciones entre factores ( $F_{3,39}: 0.293, p = 0.830$ ). Las comparaciones múltiples corregidas con Holm-Sidak mostraron que las amplitudes de los rangos 10 a 12 Hz y 14 a 17 Hz fueron mayores que las de 3 a 6 Hz ( $t: 8.365, p < 0.001, t: 6.901, p < 0.001$ , respectivamente).

Finalmente, de manera cualitativa (ver figura 35) se puede evidenciar que el cambio de amplitud en los rangos de frecuencias a partir del segundo 30 al 60, tendió hacia el aumento, se realizó un test de Friedman el cual no mostró diferencias entre las bandas de frecuencias ( $X^2 (16): 10.000, p = 0.867$ ).

**Figura. 35**

*Cambios de amplitud de la envolvente vectorial durante la prueba*



### **Seguimiento de participante**

A continuación, se describirán en primera instancia los indicadores de VFC asociados al consumo de dos medicamentos anticolinesterásicos, en la tabla 38, se resumen los parámetros descriptivos de los indicadores de VFC antes y después de la toma de los dos medicamentos. Importa resaltar que las mediciones se realizaron 30 minutos antes y 1 hora después de la toma de la dosis terapéutica de dos marcas comerciales diferentes de anticolinesterásicos, sin que la participante hubiese realizado alguna actividad física o cognitiva que pudiese modificar los indicadores de VFC.

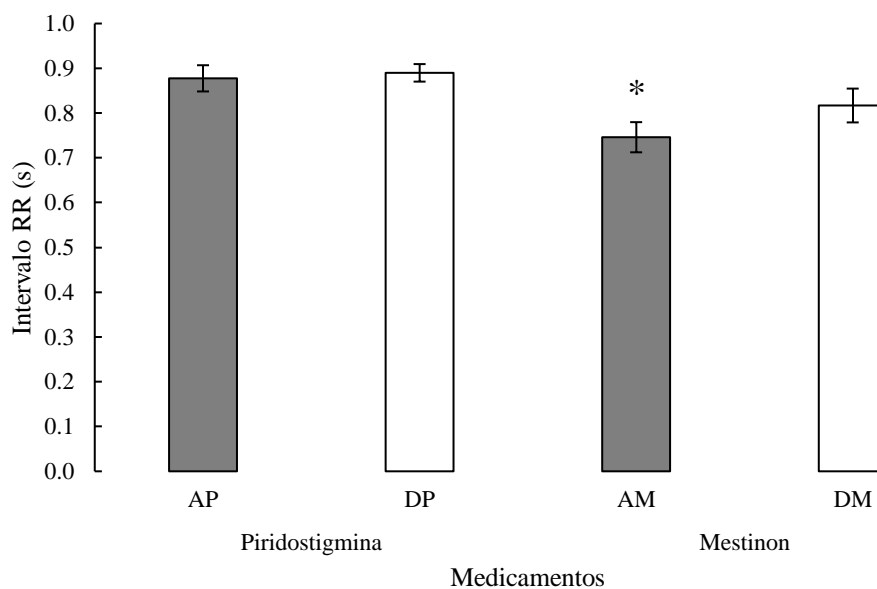
#### Intervalo RR

El intervalo RR antes de la toma del bromuro de piridostigmina fue de  $0.88 \pm 0.14$  segundos, y una hora después fue  $0.89 \pm 0.10$ ; la diferencia de promedios de intervalo RR entre el antes y después fue de  $0.01 \pm 0.16$ , no existiendo un cambio estadísticamente significativo (IC 95%  $-0.05 - 0.08$ ,  $t_{\alpha/2 = n-1}$ : 2.06). En relación con el Mestinon, el intervalo RR fue de  $0.75 \pm 0.13$  segundos y después  $0.82 \pm 0.14$ , las diferencias entre el antes y después a partir del cálculo de las diferencias de medias, fueron estadísticamente significativas puesto que los intervalos de confianza no cruzan el cero ( $0.07 \pm 0.07$ , IC 95%:  $0.02 - 0.11$ ). Adicionalmente, se compararon los intervalos de confianza tanto del antes como después del Mestinon y bromuro de piridostigmina identificando que estos se superponían no habiendo entonces diferencias significativas.

**Tabla 38.***Parámetros descriptivos de los indicadores de VFC antes y después de los medicamentos anticolinesterásicos*

	Bromuro de piridostigmina				Mestinon			
	Antes (n = 24)		Después (n = 24)		Antes (n = 14)		Después (n = 14)	
	Prom ± SD	IC 95% ta/2, n-1: 2.06	Prom ± SD	IC 95% ta/2, n-1: 2.06	Prom ± SD	IC 95% ta/2, n-1: 2.16	Prom ± SD	IC 95% ta/2, n-1: 2.16
<b>Intervalo RR</b>	0.88 ± 0.14	0.82 – 0.94	0.89 ± 0.10	0.85 – 0.93	0.75 ± 0.13	0.67 – 0.82	0.82 ± 0.14	0.74 – 0.90
<b>SDNN</b>	51.65 ± 15.95	44.92 – 58.38	61.20 ± 22.81	51.57 – 70.83	40.89 ± 17.75	30.64 – 51.14	50.16 ± 20.15	38.52 – 61.79
<b>SDDSD</b>	55.89 ± 22.23	45.23 – 66.54	57.13 ± 22.82	47.50 – 66.76	41.71 ± 25.41	27.04 – 56.37	51.90 ± 27.27	36.15 – 67.64
<b>rMSSD</b>	55.40 ± 24.93	44.88 – 65.93	56.68 ± 22.48	47.15 – 66.21	41.36 ± 25.10	26.87 – 55.85	51.39 ± 26.93	35.84 – 66.94
<b>pNN<sub>50</sub></b>	0.35 ± 0.22	0.26 – 0.44	0.36 ± 0.21	0.27 – 0.45	0.21 ± 0.24	0.08 – 0.35	0.30 ± 0.21	0.17 – 0.42
<b>pNN<sub>20</sub></b>	0.67 ± 0.22	0.58 – 0.76	0.68 ± 0.17	0.61 – 0.75	0.55 ± 0.22	0.42 – 0.67	0.65 ± 0.17	0.55 – 0.75

Se presentan promedio ± desviación estándar, intervalos de confianza calculados a partir de distribución t de cada uno de los indicadores de VFC antes y después de la toma de los medicamentos anticolinesterásicos.

**Figura. 36***Intervalo RR antes y después de los medicamentos evaluados*

Se presenta promedio  $\pm$  error estándar de antes de piridostigmina (AP), después de piridostigmina (DP), antes de Mestinon (AM) y después de Mestinon (DM). \* Diferencias estadísticamente significativas atribuibles al antes y después del Mestinon (Superposición de intervalos de confianza).

### SDNN

El SDNN antes de la piridostigmina fue de  $51.65 \pm 15.95$  y después del medicamento aumentó a  $61.20 \pm 22.81$ , este aumento no fue significativo, puesto que al calcular los intervalos de confianza de los promedios de diferencias estos cruzaban el cero (IC 95%:  $-1.83 - 20.93$ ). En relación con el Mestinon antes de la toma del medicamento, este se encontraba  $40.89 \pm 17.75$  y después aumento a  $50.16 \pm 20.15$ , sin embargo, este aumento no fue significativo (IC 95%:  $-3.12 - 21.65$ ).

Al comparar los intervalos de confianza tanto de las diferencias del antes y después de la piridostigmina como del Mestinon, se encontró que estos se superponían, por lo tanto, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los medicamentos.

### SDSD

El SDSD antes de la toma de la piridostigmina fue de  $57.13 \pm 22.82$ , y antes del Mestinon fue de  $41.71 \pm 25.41$ , se revisaron los intervalos de confianza para ambas marcas comerciales y se encontró se superponían no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre marcas.

En relación el SDSD antes y después tanto de la piridostigmina como del Mestinon, no se encontró diferencias estadísticamente significativas al revisar los intervalos de confianza de los promedios de las diferencias (IC 95%:  $-0.01 - 0.04$ ,  $-3.72 - 24.10$ , respectivamente).

### rMSSD

Resultados similares a los del SDSD se encontraron con este indicador, antes de la piridostigmina el rMSSD fue de  $55.40 \pm 24.93$  y después de la toma de este mismo el promedio fue de  $56.68 \pm 22.58$ , el promedio de las diferencias entre el antes y después fue de 1.27 con intervalos de confianza entre  $-11.69$  a  $12.24$ , lo cual significa que no hay diferencias significativas.

En relación con el Mestinon antes de la toma de este el rMSSD fue de  $41.36 \pm 25.10$  y después  $51.39 \pm 26.93$ , el intervalo de confianza de las diferencias entre el antes y después mostró que no hubo diferencias estadísticamente significativas ( $-3.75$  a  $23.82$ ).

La comparación de los intervalos de confianza entre las diferencias del antes y después tanto de la piridostigmina como del Mestinon, mostraron que los intervalos de confianza se superponían por lo tanto no se encontraron diferencias atribuibles a la marca comercial.

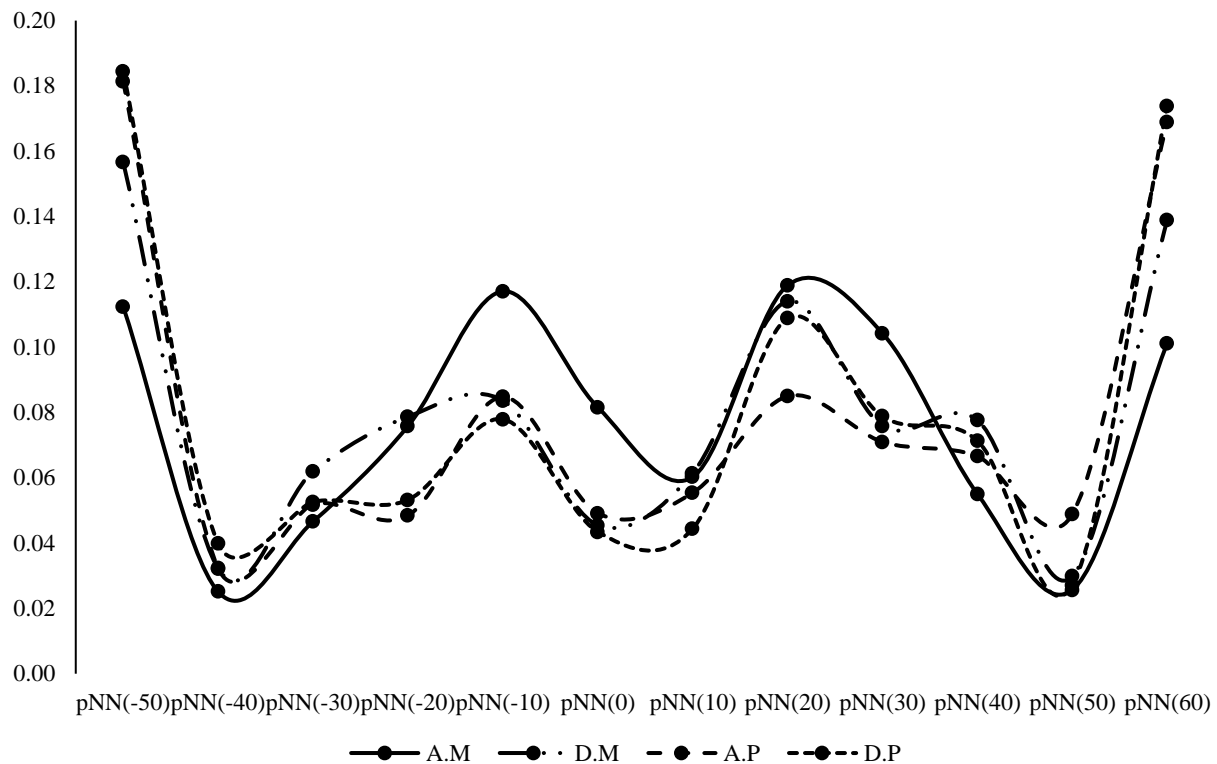
pNN<sub>50</sub>

La proporción de NN<sub>50</sub> antes de la piridostigmina correspondió a  $0.35 \pm 0.22$  y después fue de  $0.36 \pm 0.21$ , no hubo diferencias entre el antes y después puesto que los intervalos de confianza cruzan el cero (IC 95%: -0.11 a 0.13), resultados similares se encontraron con el Mestinon, el promedio de pNN<sub>50</sub> antes de la toma del medicamento fue de  $0.21 \pm 0.24$  y después de  $0.30 \pm 0.21$ , al calcular las diferencias estas tendieron al aumento de la proporción de NN<sub>50</sub> sin embargo, este no fue estadísticamente significativo (IC de las diferencias 95%: -0.04 a 0.21).

pNN<sub>20</sub>

El promedio de pNN<sub>20</sub> con la piridostigmina fue de  $0.67 \pm 0.22$  y después  $0.68 \pm 0.17$ , en relación con las diferencias estas fueron positivas, es decir, tendieron al aumento, sin embargo, los intervalos cruzaron el cero (-0.10 a 0.13) no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre el antes y después. Para el Mestinon, las diferencias eran positivas, sin embargo, los intervalos de confianza cruzaron el cero (-6.5 a 0.21), no habiendo entonces diferencias entre el antes y después.

A manera de exploración, se realizó la distribución de frecuencias de los pNN<sub>x</sub>, se encontró en todos los casos (antes y después de cada marca comercial de anticolinesterásico) cuatro picos predominantes, asociados a los pNN(-50), pNN(+10), pNN(+20) y pNN(+60). Al comparar las diferencias del antes y después de cada medicamento, se encontró que después de la toma de la piridostigmina, los pNN(+50) disminuyeron significativamente (IC 95%: -0.03 a -0.006). Para las demás proporciones de ambos medicamentos en el antes y después no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

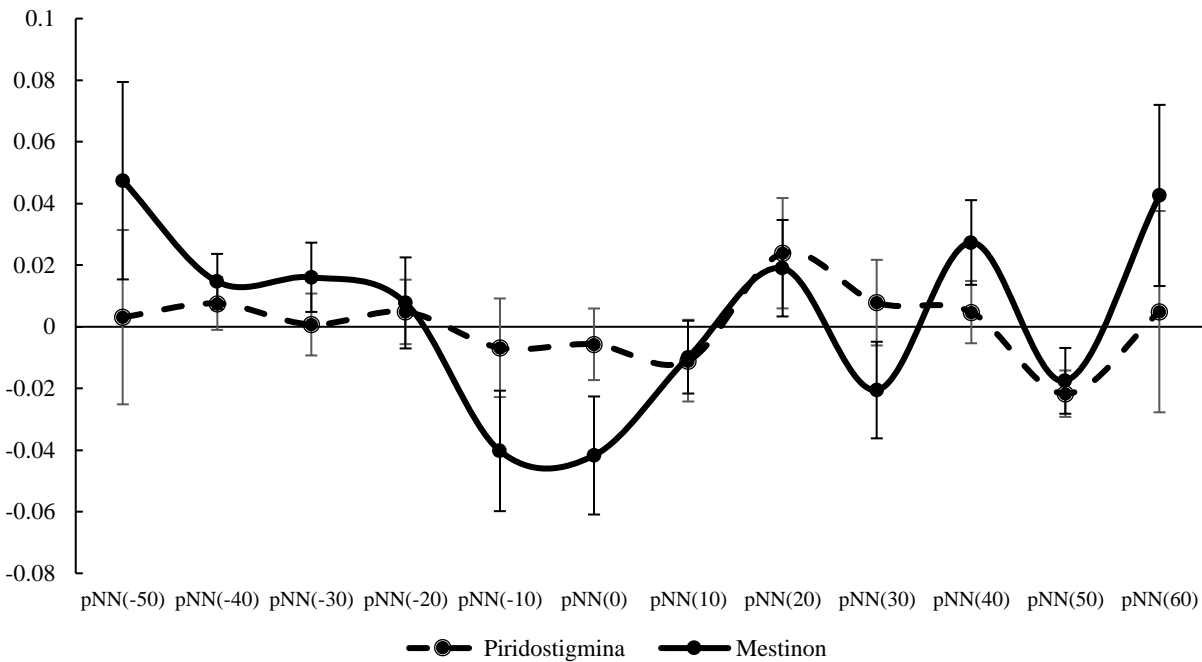
**Figura. 37***Distribución de frecuencias de pNNx asociados a la toma de anticolinesterásico*

Se presenta la distribución de frecuencias de la familia de los pNNx antes y después del Mestinson (AM – DM) y antes y después de la piridostigmina (AP – DP).

De manera complementaria se muestra en la figura 38, la comparación de las diferencias entre del antes y después de la toma del Mestinson y piridostigmina, se evidencia particularmente aumento de los pNN(-10), pNN(0) y pNN(+30) con la toma del Mestinson, en cambio en los extremos, es decir pNN(-50 y +60) se evidenció disminución después del medicamento. Al revisar las diferencias de los pNNx de la piridostigmina, se puede evidenciar que estas fueron más estables con relación al antes y después del medicamento. Para ambos, no se encontraron diferencias significativas al comparar los intervalos de confianza, y tal como se evidencia en la figura 38, las dispersiones para ambos medicamentos son muy grandes.

**Figura. 38**

*Comparación de diferencias entre el antes y después de los medicamentos antiolinesterásicos*



Se muestran el promedio  $\pm$  errores estándar de las diferencias entre el antes y después del Mestinon y la piridostigmina.

Otro de los objetivos del seguimiento del paciente, en primera instancia fue identificar cómo se comportaron los indicadores de VFC haciendo ejercicios de respiración controlada 30 minutos antes y una hora después de la toma de 60 mg de bromuro de piridostigmina, además de calcular el IASR antes y después del medicamento a lo largo del tiempo.

En orden del cumplimiento de dichos objetivos, se describirán a continuación los indicadores de VFC; en la tabla 39 se encuentra el resumen de dichos indicadores incluido también el IASR.

**Tabla 39.***Indicadores de VFC e IASR antes y después del bromuro de piridostigmina*

Bromuro de piridostigmina				
Antes (n = 16)			Después (n = 16)	
	Prom ± SD	IC 95%	Prom ± SD	IC 95%
<b>Intervalo RR</b>	0.97 ± 0.10	<i>t</i> <sub>a/2, n-1</sub> : 2.06 0.92 – 10.3	0.95 ± 0.09	<i>t</i> <sub>a/2, n-1</sub> : 2.06 0.90 – 0.99
<b>SDNN</b>	103.88 ± 24.99	90.56 – 117.19	85.05 ± 23.14	72.72 – 97.38
<b>SDSD</b>	101.26 ± 38.64	80.66 – 121.85	75.95 ± 27.97	61.04 – 90.86
<b>rMSSD</b>	100.24 ± 38.07	79.95 – 120.53	75.22 ± 27.62	60.50 – 89.94
<b>pNN<sub>50</sub></b>	0.44 ± 0.13	0.36 – 0.51	0.37 ± 0.14	0.29 – 0.45
<b>pNN<sub>20</sub></b>	0.74 ± 0.10	0.69 – 0.79	0.65 ± 0.14	0.58 – 0.73
<b>IASR</b>	12.40 ± 4.56	9.97 – 12.50	10.17 ± 3.93	8.07 – 10.51

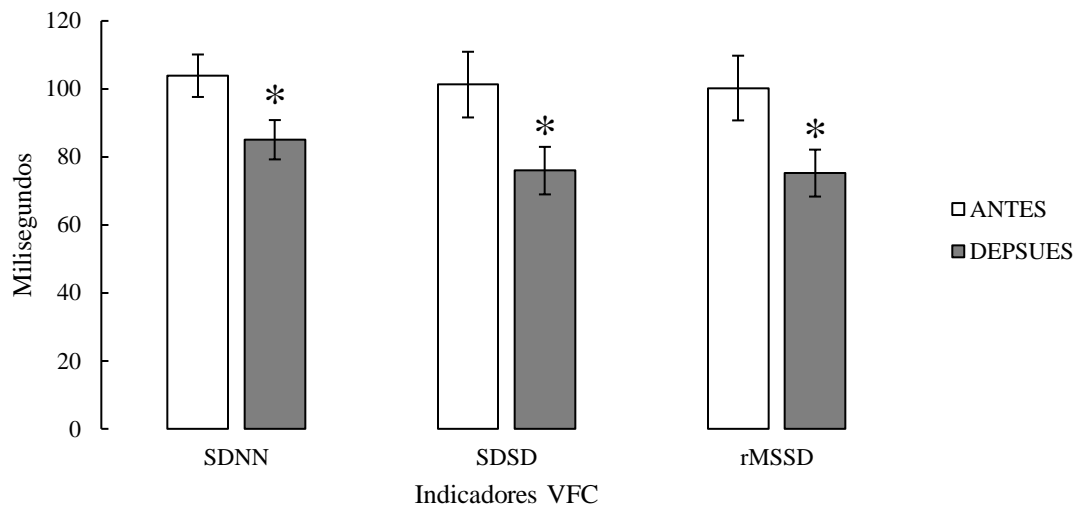
Se muestran promedios ± desviación, intervalos de confianza calculados a partir de distribución t, de los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardíaca e índice de arritmia sinusal respiratoria antes y después de la toma de bromuro de piridostigmina.

Asociado a los ejercicios de respiración controlada el promedio de las diferencias de los intervalos RR entre el antes y después fue de -0.02 indicando una disminución del intervalo (aumento de la frecuencias cardíaca), sin embargo, los intervalos de confianza cruzan el cero (IC 95%: -0.10 a 0.04) por lo tanto se puede concluir que no hubo diferencias estadísticamente significativas.

En relación a los indicadores de VFC en función del tiempo, es interesante destacar que en estos si se encontraron diferencias atribuibles al antes y después de la toma del bromuro de piridostigmina; los intervalos de confianza de las diferencias del antes y después mostraron disminución significativa de la variabilidad en la actividad de respiración controlada después del medicamento, siendo estos para el SDNN de -18.82 (IC 95%: -33.51 a -4.13), SDSD -25.30 (IC 95%: -46 a -4.62) y el rMSSD -25.01 (IC 95%: -45.41 a -4.62). En la figura 39 se muestran los promedios de los indicadores en el antes y después.

**Figura. 39**

*Indicadores de VFC asociados a respiración controlada antes y después de piridostigmina*



Se presentan promedios  $\pm$  errores estándar de los indicadores de variabilidad de frecuencia cardíaca en el dominio del tiempo. \* Diferencias estadísticamente significativas asociadas al antes y después de la toma del bromuro de piridostigmina.

#### pNN<sub>50</sub>

La proporción de NN50 antes de la piridostigmina fue de  $0.43 \pm 0.13$  (IC 95%: 0.36 – 0.51) y después de la toma de este fue de  $0.37 \pm 0.14$  (IC 95%: 0.29 – 0.45), el promedio de las diferencias fue de -0.06 y los intervalos de confianza cruzaban el cero, no habiendo diferencias atribuibles entre el antes y después de la toma del medicamento (IC 95%: -0.14 – 0.01).

#### pNN<sub>20</sub>

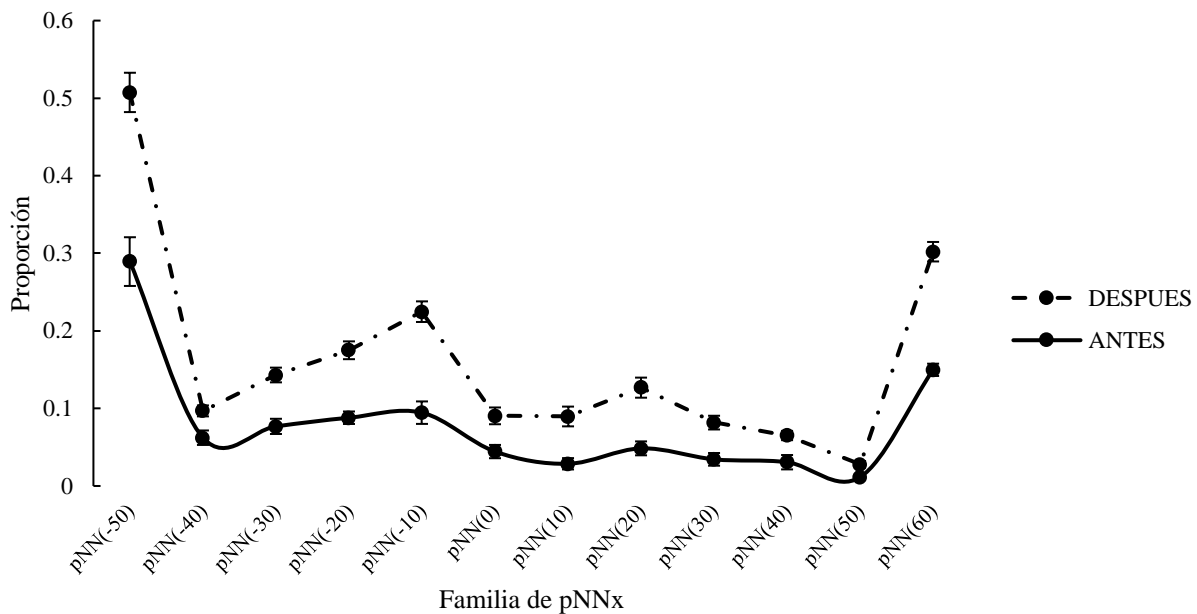
El promedio de este indicador antes fue de  $0.74 \pm 0.10$  (IC 95%: 0.68 – 0.79) y una hora después del bromuro de piridostigmina en los ejercicios de respiración controlada fue de  $0.65 \pm 0.14$  (IC 95%: 0.58 – 0.73), la superposición de los intervalos de confianza es evidente, además al

calcular el promedio de las diferencias se encontró que los intervalos de confianza atravesaban el cero, no habiendo entonces, diferencias estadísticamente significativas entre el antes y después de la toma del medicamento (IC 95%: -0.18 a 0.007).

De manera exploratoria se analizó la distribución de frecuencia de la familia de los pNNx, de manera cualitativa se puede apreciar en la figura 40. Tres picos predominantes tanto en el antes como en el después de la toma del bromuro de piridostigmina, estando estos en el pNN(-50, -10) y pNN(+60). Para identificar si realmente había diferencias, se realizó una prueba de ANOVA de dos factores dados por el momento del medicamento (antes y después) y por la familia de los pNNx. Se encontraron diferencias atribuibles a los pNNx ( $F_{11,165} = 44.336$ ,  $p < 0.001$ ) y a las interacciones entre los factores ( $F_{11,165} = 3.073$ ,  $p < 0.001$ ) pero no al momento del medicamento ( $F_{1,165} = 1.403$ ,  $p = 0.255$ ). Las comparaciones múltiples corregidas realizadas con Holm-sidak mostraron que la proporción de NN(-50) fueron significativamente mayores después de la toma del medicamento ( $t: 4.463$ ,  $p < 0.001$ ), de igual forma los pNN(-10) y (+10), fueron significativamente mayores después de la piridostigmina ( $t: 2.234$ ,  $p = 0.027$ ,  $t: 2.026$ ,  $p = 0.044$ , respectivamente), adicionalmente se quiere destacar que hubo mayor proporción de NN(-10, aceleraciones) es decir, taquicardia que de NN(+10, desaceleraciones) ( $t: 3.593$ ,  $p = 0.017$ ).

**Figura. 40**

*Distribución de frecuencias familia de pNNx asociados a ejercicio de respiración controlada*



Se muestra promedios  $\pm$  errores estándar de la distribución de frecuencias de la familia de los pNNx asociados a ejercicio de respiración controlada antes y después de la toma de bromuro de piridostigmina.

El ÍASR fue calculado por 16 días, realizando ciclos respiratorios a una frecuencia de 0.1 Hz durante un minuto, 30 minutos antes y una hora después de la toma del bromuro de piridostigmina. El cálculo del índice se realizó a partir de la diferencia del promedio de espiraciones e inspiraciones, la clasificación cualitativa a partir del valor del índice se realizó teniendo como punto de corte 16, es decir, aquellos valores  $> 16$  representaban adecuado tono vagal y los menores a este puntaje significaron inadecuado tono vagal.

El promedio de frecuencia cardíaca antes del medicamento en inspiración (picos inspiratorios) fue de  $70.46 \pm 9.54$  (IC 95%: 75.54 – 65.37) y en espiración (pico mínimo espiratorio) fue de  $58.05 \pm 8.05$  (IC 95%: 53.76 – 62.34); se encontró que la frecuencia cardíaca

en espiración fue significativamente menor que la frecuencia en inspiración ( $t: 10.87, p < 0.001$ ). En relación con el índice se encontró que el promedio de este antes del bromuro de piridostigmina fue de  $12.40 \pm 4.56$  latidos.

La frecuencia cardíaca en inspiración fue de  $69.88 \pm 5.87$  (IC 95%: 66.75 – 73.02) y en espiración  $59.71 \pm 6.41$  (IC 95%: 56.29 – 63.13), encontrando que la frecuencia cardíaca en inspiración fue significativamente mayor que la frecuencia en espiración ( $t: 10.34, p < 0.001$ ). El índice de arritmia sinusal respiratoria fue de  $10.17 \pm 3.93$ .

Se realizó el cálculo de las diferencias entre frecuencias cardíacas en inspiración, espiración e IASR antes y después del medicamento, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, puesto que al revisar los intervalos de confianza estos cruzaban el cero en todos los casos.

Ahora en relación con la clasificación cualitativa, se encontró que antes del medicamento la proporción de días con adecuado tono vagal (p) fue de 0.31 y de inadecuado tono vagal fue de 0.69 (q) y de manera similar después de la piridostigmina la proporción de días con adecuado tono vagal fue de 0.06 e inadecuado fue de 0.94. No se realizó el cálculo de los intervalos de confianza para la diferencia de proporciones puesto para ninguno de los casos de cumple la condición de  $p$  y  $q > 5/n$  ( $n = 16$ ), en la misma medida no se realizó pruebas de Chi<sup>2</sup> y Fisher puesto que al menos uno de los esperados era menor a  $5/n$ .

Finalmente, como último objetivo del seguimiento de la participante, se realizó la evaluación durante 18 días consecutivos de los indicadores de VFC asociados a ejercicio cognitivo el cual estuvo dado por el desarrollo de restas consecutivas de 7 en 7 de número de cuatro cifras fueron evaluados antes de la resolución del ejercicio cognitivo y durante el mismo, es importante aclarar que la participante no había tomado ningún medicamento que pudiera modificar las VFC.

Para el desarrollo de cada prueba la participante tuvo 60 segundos como tiempo límite para resolver la mayor cantidad de restas posibles, sin embargo, el cronometro no paraba hasta que no se diera clic en el botón “*finalizar prueba*” pasados los 60 segundos.

La mediana de número de restas alcanzadas en los 18 días fue de 15.50 (RIQ: 5.50), en relación con los errores estos tuvieron una mediana de 9 (RIQ: 6.75) y aciertos 6 (RIQ: 4.75), no se encontraron diferencias entre estos (Shapiro Wilk  $p = 0.314$ ,  $t: 1.954$ ,  $p = 0.067$ , IC 95% -0.274 a 7.162). El tiempo total en segundos de la prueba tuvo una mediana de 70.76 (RIQ: 9.60) y el tiempo utilizado por cada resta fue de 4.62 (RIQ: 2.03).

En la tabla 40 se resumen los indicadores de VFC antes y durante el ejercicio cognitivo usando medidas de tendencia central y dispersión no paramétricas puesto que hay algunas variables que

**Tabla 40**

*Indicadores de VFC asociados al ejercicio cognitivo*

	Ejercicio cognitivo			
	Antes (n = 18)		Durante (n = 18)	
	Prom $\pm$ SD	IC 95% $ta/2, n-1: 2.10$	Prom $\pm$ SD	IC 95% $ta/2, n-1: 2.10$
Intervalo RR	0.78 $\pm$ 0.14	0.71 – 0.85	0.76 $\pm$ 0.12	0.70 – 0.83
SDNN	46.44 $\pm$ 22.81	35.09 – 57.78	43.28 $\pm$ 23.29	31.69 – 54.86
SDD	46.41 $\pm$ 32.73	60.13 – 62.69	40.73 $\pm$ 21.72	29.93 – 51.53
rMSSD	46.02 $\pm$ 32.31	29.94 – 61.09	40.47 $\pm$ 21.53	29.75 – 51.19
pNN <sub>50</sub>	0.21 $\pm$ 0.23	0.10 – 0.33	0.19 $\pm$ 0.18	0.10 – 0.28
pNN <sub>20</sub>	0.55 $\pm$ 0.19	0.45 – 0.65	0.53 $\pm$ 0.19	0.43 – 0.63

Se presentan promedios  $\pm$  desviación estándar de los indicadores de VFC antes y durante la prueba cognitiva dada por restas, se presentan en medianas puesto que las desviaciones estándar de algunos indicadores son absurdas y por lo tanto no sería información confiable si se manejan con indicadores paramétricos.

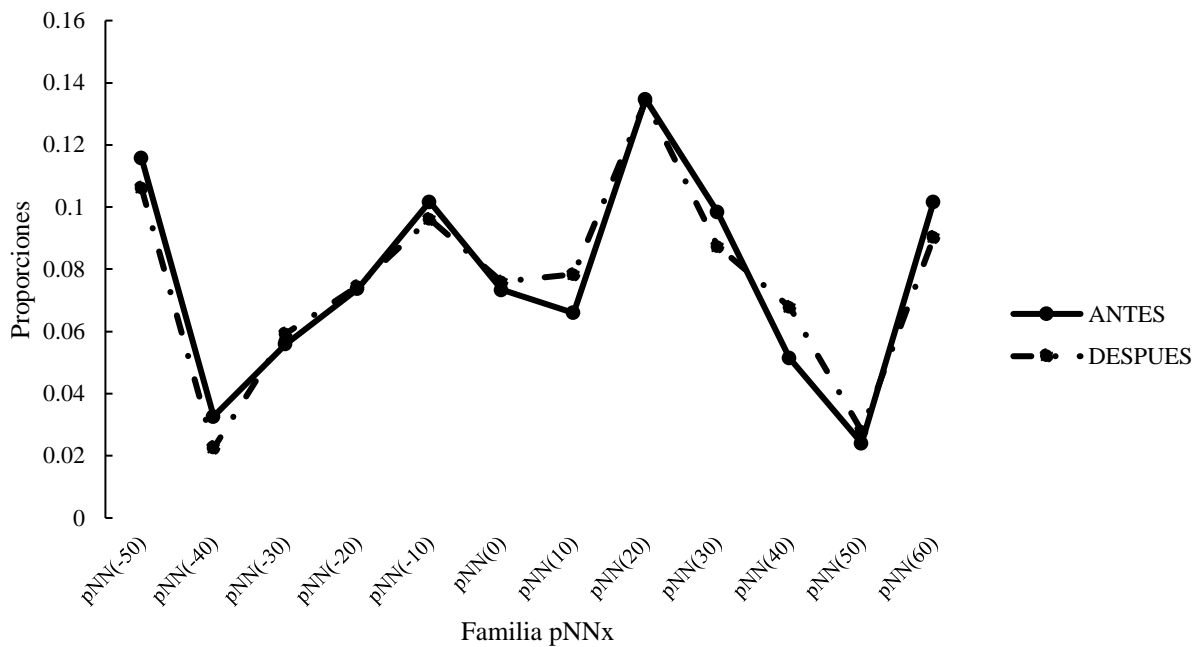
El intervalo RR antes de la prueba fue de  $0.78 \pm 0.14$  segundos (CV: 0.18, IC 95%: 0.71 – 0.85) y durante esta fue de  $0.76 \pm 0.12$  (CVIC 95%: 0.70 – 0.83), el cambio correspondió a 0.19 segundos, sin embargo, este no fue estadísticamente significativo ( $t$ : 0.387,  $p = 0.704$ ).

En relación con los indicadores de VFC en el dominio del tiempo, se destaca que en todos los indicadores (SDNN, SDSD, rMSSD, pNN50, pNN20) la tendencia fue hacia la disminución de estos, sin embargo, al hacer la revisión de los intervalos de confianza de las diferencias, en todos se encontró que cruzan el cero, no habiendo entonces diferencias significativas.

En relación con exploración de la distribución de frecuencias de la familia de pNNx, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas asociadas al antes y al desarrollo de la prueba, sin embargo, si interesa destacar que en ambos momentos se evidencia, adicional a lo visto en los resultados anteriores, un pico predominante en el pNN(+20) correspondiente a desaceleraciones (disminución de la frecuencia cardíaca), tal como se aprecia en la figura 41, la distribución tiende a estar desviada hacia la derecha (desaceleraciones).

**Figura. 41**

*Distribución de frecuencias de la familia de pNNx asociados a ejercicio cognitivo*



**Discusión.**

El presente trabajo de investigación estuvo enfocado principalmente en la evaluación de funciones autonómicas de pacientes con diagnóstico médico de miastenia gravis en condiciones basales y expuestos a activaciones cognitivas (ejercicio de restas consecutivas, flicker), emocionales (resolución de cuestionario CES-D), físicas (respiración controlada, sostén).

El análisis de los resultados obtenidos a partir de la realización de registros fisiológicos se hizo teniendo en cuenta la clasificación inmunológica y la evaluación clínica realizada por el neurólogo tratante. En el mismo sentido, el seguimiento del efecto de la terapia farmacológica (medicamentos anticolinesterásicos), ejercicios de respiración controlada y ejercicios cognitivos en los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardíaca e índice de arritmia sinusal respiratoria en una única paciente, demuestra que este trabajo fue realizado a partir de una mirada multienfoque.

**Evaluación función autonómica cardiovascular**

La evaluación de la función autonómica cardiovascular se hizo a partir de la medición del IASR e indicadores de VFC en el dominio del tiempo, tiempo de tránsito de pulso (TTP) y conductancia eléctrica de la piel.

El IASR, uno de los indicadores presuntivos de actividad parasimpática fue evaluado a partir de la realización de ejercicios de respiración controlada y las frecuencias cardíacas (FC) en inspiración y espiración (promedio de las frecuencias cardíacas máximas y mínimas de los 6 ciclos respiratorios de la prueba). Tal como se mostró en los resultados, las diferencias del IASR entre grupos inmunológicos de MG no fueron significativas y el promedio de este sin tener en cuenta los grupos inmunológicos fue de  $12.02 \pm 5.85$  latidos, esto clasificó a los pacientes según los parámetros del test para evaluación de función autonómica (Ewing) en un índice anormalmente bajo, indicando disfunción de tipo parasimpática.

La disfunción parasimpática que resulta de bajos IASR podría explicarse teniendo en cuenta que el nervio vago es el principal componente del sistema parasimpático siendo el encargado de la modulación de la FC durante la inspiración con su inhibición y en la espiración por medio de la liberación de ACh. Además este nervio se encuentra comprometido en la MG al tener ramas que inervan el timo (Nance & Sanders, 2007), glándula en donde se producen los autoanticuerpos que bloquean los AChR en los pacientes seropositivos.

Los resultados obtenidos coinciden con los reportados en el estudio de Kocabas et al., (2018b), quienes además de encontrar más del 50% de sus participantes con índices anormales, reportaron el 56.7% de sus pacientes en riesgo de disfunción parasimpática. Coincidir en los resultados permite como primer punto afirmar que existe disfunción parasimpática en los pacientes con MG.

En relación con los indicadores de VFC, con los datos crudos se encontraron diferencias entre los grupos inmunológicos; siendo los pacientes doble seronegativo quienes tuvieron mayor variabilidad (similar a personas sanas) en la mayoría de las fases, incluso en aquellas en las que se esperaba que la variabilidad disminuyera dada la naturaleza de las actividades (activación cognitiva, emocional, Handgrip). Es importante tener en cuenta que los anticuerpos que se presentan en estos pacientes atacan la lipoproteína de baja densidad 4 (LPR4) la cual sirve de unión para el Agrin en la unión neuromuscular y diferenciación presináptica a partir de señales retrogradas. El bloqueo o el daño de este mismo desorganiza la unión neuromuscular, disminuye las hendiduras y la densidad sináptica y compromete la liberación de ACh, lo cual finalmente involucra la transmisión sináptica y explicaría los síntomas de MG (oculares).

La acción a partir de señales retrogradas (pre – postsináptica) explicaría de igual manera que los anticuerpos contra LPR4 no sean específicos para MG y se encuentren en otras

enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM) y neuritis óptica (Bacchi et al., 2018); podría especularse entonces que los pacientes con MG clasificados como dobleseronegativos del presente estudio pudieran tener otra entidad patológica diferente a la estudiada y esto podría explicar los resultados encontrados.

El grupo de seropositivos tuvo mayor variabilidad dada por valores de SDNN y SDSD únicamente en la fase de respiración controlada, mientras que en el resto de las fases el rMSSD, pNN50 y pNN20 fueron menores que los de los grupos seronegativo y dobleseronegativo. El aumento de la variabilidad en el ejercicio de respiración controlada es una respuesta esperada dado que el centro del impulso respiratorio se encuentra dentro del área anatómica del núcleo del tracto solitario (NTS) igual que el cardíaco, la realización de respiraciones lentas (0.1 Hz) y profundas permite la sincronización de oscilaciones cardíacas y respiratorias a partir de variaciones cíclicas de la presión intratorácica que impacta en el retorno venoso, presión arterial (activación del barorreflejo) y consecuentemente en el gasto cardíaco por medio del reclutamiento de circuitos cardiorrespiratorios que optimizan los patrones de equilibrio simpático y parasimpático (Noble & Hochman, 2019).

La pobre capacidad de regulación autonómica en los pacientes seropositivos evidenciada en baja VFC se explicaría si se tiene en cuenta que en estos pacientes priman las alteraciones en el timo (hiperplasia, neoplasia), en donde se producen autoanticuerpos contra los receptores colinérgicos de la unión neuromuscular (subunidad alfa 1) y contra receptores colinérgicos ganglionares (subunidad alfa 3) (Vernino et al., 2008), bloqueando la transmisión colinérgica y por ende disminuyendo la capacidad de respuesta del sistema parasimpático lo que permite el predominio de la actividad simpática.

Nikolić et al., (2014a) y Peric et al., (2011) reportan baja VFC representada en el SDNN, rMSSD y pNN50 en los pacientes seropositivos en estado basal, estos resultados fueron comparados con los de los pacientes del presente estudio y se encontró que estos últimos tuvieron indicadores de VFC significativamente menores. Estas diferencias no estarían dadas por trastorno en los pacientes sino por el tiempo de registro, dado que en los estudios de referencia se analizaron registros de 24 horas, mientras que en este estudio el tiempo de registro fue de aproximadamente 1 hora. La importancia de los tiempos de registro radica en que en el presente estudio los participantes estuvieron en un ambiente controlado, sentados, sin realizar actividad física mientras que los pacientes de referencia realizaron actividades que involucraron locomoción la cual como es bien sabido es un factor que modifica significativamente la VFC debido al gasto energético que implica realizar actividad física. Adicionalmente registros de 24 horas permiten que el efecto de los procesos de regulación circadiana, temperatura corporal central, sistema renina angiotensina aldosterona, exposición a situaciones no controladas que generan activación cognitiva y emocional sean evidentes en los indicadores de VFC (Heart Association American & European Society of Cardiology, 1996).

El grupo de pacientes seronegativos presentó valores de pNN50 y pNN20 mayores de manera general y en el Flicker 1 que el grupo de seropositivos lo cual significa mayor capacidad de respuestas extremas, sin embargo, los demás indicadores de VFC se encontraron disminuidos en relación con el grupo de seropositivos y dobleseronegativos, de igual manera al ser comparados con el estudio de Nikolić et al., (2014a) se encontró que la variabilidad de los pacientes del presente estudio se encontraba disminuida.

En los pacientes seronegativos quienes presentan autoanticuerpos contra los receptores kinasa de músculo específico (MusK<sub>R</sub>) los estudios reportan fallas autonómicas al realizar prueba

de Handgrip (sistema simpático) y maniobra de Valsalva (sistema simpático y parasimpático), además, reportan incremento de las bandas de LF/HF-RRI en el análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca lo cual indica predominio de la rama simpática del sistema nervioso autónomo (Nikolić et al., 2014).

Como es bien sabido el MuskR es un receptor metabotrópico que además de hacer parte del complejo multiproteico de la unión neuromuscular que brinda estabilidad a la misma, se cree que los autoanticuerpos generados contra los MuskR también atacarían a los receptores muscarínicos de tipo M2 ubicados en tejido cardíaco y esto podría explicar las fallas en la regulación autonómica en dirección al fallo del sistema parasimpático por bloqueo de los receptores M2 evidenciado como baja VFC. El ataque a este tipo de receptores ocurriría porque existe homología por estructura (receptores metabotrópicos), mecanismo de actuación (disminución de AMPc) y los aminoácidos que lo conforman.

En orden de identificar si los indicadores de VFC cambiaban con la realización de diferentes actividades, se unieron a todos los pacientes y se analizaron los resultados sin tener en cuenta el grupo inmunológico. Se encontró que los cambios significativos tendientes al aumento se presentaron en la fase asociada a ejercicios de respiración controlada y que en fases en las que se esperaban disminuciones significativas de la VFC como es el caso del Handgrip que evalúa sistema simpático y en las fases de activación cognitiva y emocional no ocurrieron cambios significativos. Es probable el tamaño de muestra bajo y que el poder de las pruebas de hipótesis inferior a 0.80 no permitiera reconocer el efecto de las diferentes fases en los indicadores de VFC.

Con todo lo anterior se afirma que la disminución de la capacidad de ajuste autonómico de los pacientes evaluados en el presente estudio es clara y coincide con estudios realizados anteriormente. A partir de los resultados se considera que una de las estrategias para mejorar dicha

capacidad de ajuste en estos pacientes podría ser la realización periódica de ejercicios de respiración lenta y profunda a frecuencias de 0.1 Hz (6 respiraciones por minuto), que maximice la VFC (Noble & Hochman, 2019).

En relación con los intervalos RR, tal como se mostró, no se encontraron diferencias entre fases de evaluación ni entre grupos inmunológicos, sin embargo, al hacer la comparación de este intervalo con el reportado por Nikolić et al., (2014a) se encontró que los participantes seropositivos del presente estudio tuvieron intervalos RR más cortos, lo que indica frecuencias cardíacas mayores. Adicional a lo que se ha mencionado en relación con el bloqueo de receptores nicotínicos ganglionares, un aspecto importante para resaltar es el reporte de casos en los que hay producción de anticuerpos contra el receptor que activa el canal de potasio dependiente de voltaje (Kv1.4) el cual se encuentra también en tejido cardíaco (Suzuki et al., 2014); a partir de esto se esperarían alteraciones en el funcionamiento cardíaco por bloqueo de la regulación (sistema nervioso autónomo) o por daño directo de la estructura del músculo cardíaco.

El tiempo de tránsito de pulso otra de las variables evaluadas es directamente proporcional al tono vascular, inotropismo, volumen sistólico y presión arterial (PA). El aumento brusco de la presión arterial supone mayor tono vascular que aumenta la rigidez de la pared del vaso sanguíneo y por tanto acorta el TTP, de manera contraria la disminución de la PA involucra la disminución del tono vascular y aumento del TTP.

El TTP fue significativamente mayor en el grupo seropositivo que el seronegativo y en los seronegativos que los dobleseronegativos, lo que sugiere mayores valores de PA o del tono simpático en el último grupo. La actividad simpática a nivel cardíaco se evidencia con efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos por estimulación de receptores  $\beta_1$  y a nivel vascular la estimulación de receptores  $\alpha_1$  produce incremento de la resistencia vascular (Barret et al., 2016).

Tal como se ha mencionado la estimulación simpática en el grupo de pacientes seropositivos y dobleseronegativos puede estar mediada por el bloqueo de receptores colinérgicos ganglionares y cardíacos, lo cual hace inefectiva la actividad de la rama parasimpática y por lo tanto no ocurre la modulación del sistema simpático. Sin embargo, otra posible explicación al aumento del tono vascular y disminución de TTP en estos pacientes y en los dobleseronegativos es la terapia con glucocorticoides (prednisona).

Como es bien sabido, los corticoides se utilizan en MG como mecanismo para disminuir la respuesta autoinmunitaria que genera la producción de autoanticuerpos, esta terapia es de largo plazo y genera en la mayoría de los casos hipercortisonismo (síndrome de Cushing). Los niveles de cortisol libre permanentemente elevados generan efectos de retroalimentación positiva que se evidencian con mayor actividad lipolítica dada por la actuación de hormona de crecimiento y agonistas beta-adrenérgicos; aumento de la secreción de vasopresina que permite entonces la reabsorción de agua libre en el riñón incrementando el volumen sistémico, finalmente se produce mayor reactividad vascular a sustancias vasoactivas como catecolaminas (Raff & Carroll, 2015). Lo anterior explicaría el aumento del tono vascular, PA y por ende TTP menores en los pacientes con MG.

El efecto de las fases sobre el TTP con las pruebas de hipótesis no se encontró probablemente por el bajo poder de prueba, sin embargo, es coherente que el valor mínimo, es decir el TTP más pequeño haya ocurrido en la fase de Handgrip en donde se espera mayor actividad simpática por ende aumento de la PA y disminución del TTP. Ahora, el TTP máximo ocurrió en la fase de sostén, como si en esta fase la actividad muscular hubiera inducido inhibición simpática generando menor tono vascular o un período de contracción isovolumétrico mayor.

El nivel de conductancia eléctrica de la piel como variable de actividad simpática fue evaluada de manera continua durante toda la sesión de registro, tal como se explicó en el apartado de metodología. De manera interesante se encontraron diferencias atribuibles a los grupos inmunológicos, en donde finalmente el grupo doble seronegativo presentó niveles de conductancia mayores que el grupo de seropositivos y seronegativos; la comparación de los niveles de conductancia de los participantes sin tener en cuenta el grupo inmunológico con población sin reporte de patologías (sanos) del estudio de Kati & Turk, (2005) mostró que los pacientes con MG tienen niveles bajos de conductancia.

En la MG el fallo colinérgico por bloqueo de los receptores es el principal factor al que se le atribuye los signos y síntomas de la enfermedad, a partir de esto se puede decir que los bajos niveles de conductancia de los participantes en general, al ser comparados con población sana son producto de disminución de la transmisión colinérgica a nivel de glándulas ecrinas.

La disminución de la transmisión colinérgica glandular estaría explicada en los pacientes seronegativos por el bloqueo de los receptores muscarínicos de tipo M3 dado su homología por función y estructura con el MusKR; mientras que en los pacientes doble seronegativos el bloqueo del LPR4 daría como resultado alteración de la liberación de acetilcolina ya que se saltera el ingreso de calcio a la neurona presináptica, calcio que es necesario para la ruptura de las vesículas y la exocitosis del neurotransmisor (Ghazanfari et al., 2011).

Un aspecto adicional e interesante por mencionar es que a pesar de la conocida disminución de transmisión colinérgica, se esperaría que los niveles de conductancia fueran similares a los de población sana o incluso superiores, dado que el 0.65 de los pacientes recibían medicamento anticolinesterásico. Como es sabido el efecto principal del bromuro de piridostigmina (anticolinesterásico) es el aumento de la biodisponibilidad de la ACh en la hendidura sináptica a

través de la inhibición de la acetilcolinesterasa, enzima encargada de hidrolizar y reciclar la ACh (Lee, 2018). El aumento en la biodisponibilidad del neurotransmisor genera efectos colinérgicos sobre los diferentes órganos y sistemas, entre ellos el aumento de la sudoración que daría como resultado un aumento de la conductancia eléctrica de la piel. Sin embargo, el exceso permanente de ACh podría hipotéticamente hablando generar efectos tipo down regulation en los receptores colinérgicos y disminuir la transmisión colinérgica (Richtsfield et al., 2013).

En el mismo sentido, es probable que el efecto farmacológico de la conductancia no haya podido ser evidenciado en este trabajo dado que no se modificaron los medicamentos ni se indagó por los horarios de la última dosis puesto que no era objetivo del trabajo. Sin embargo, dado los efectos de los anticolinesterásicos sobre la función sudomotora se sugiere la realización de estudios que permitan evaluar el efecto del medicamento sobre esta.

#### **Acerca del análisis de respuestas “extremas”**

La normalización a unidades de desviación estándar (transformación Z) de los valores correspondientes al intervalo RR, TTP, TTP/RR y conductancia, permitió encontrar diferencias significativas entre las fases comparando siempre con el basal inicial.

En el basal 1 las diferencias se encontraron en el TTP el cual presentó proporciones de aumentos extremos, lo que significaría mayor proporción de presiones arteriales bajas, respuesta que es esperada porque los participantes se encontraban en un estado de reposo.

Tal como se mostró en la fase de ASR se presentaron bradicardias extremas efecto esperado como producto de la realización de respiraciones lentas y profundas que inducen finalmente descarga parasimpática y cuyo efecto involucra actividad cronotrópica negativa. De otro lado en esta fase la conductancia también aumentó en relación con el basal inicial, lo cual se explicaría dado los cambios de presiones y flujos que ocurren con la realización de respiraciones profundas.

En las pruebas de restas, Flicker 2 (activación cognitiva) hubo cambios asociados al incremento de la frecuencia cardíaca, disminución de TTP que indica aumento en el tono vascular y finalmente aumento significativo de la conductancia. Es importante mencionar que la demanda energética y la capacidad de alertamiento que requiere la realización de las pruebas anteriores involucra principalmente la activación del sistema simpático, dado esto se puede afirmar que los resultados obtenidos son coherentes y que en estos pacientes la reactividad simpática se encuentra conservada.

La resolución del cuestionario CES-D como prueba de activación emocional mostró aumento en el tono vascular (mayor nivel de PA) que disminuyó el TTP, sin embargo, tanto la frecuencia cardíaca como la conductancia no presentaron cambios extremos significativos en relación con el basal 1; aún así los resultados indican que es posible generar estimulación y efectos cardiovasculares en este tipo de pacientes a partir de activaciones emocionales.

Adicionalmente la exploración de si existía o no relación entre los cambios del TTP en los pacientes con y sin sintomatología depresiva se realizó ya que la literatura reporta que la depresión es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles como la hipertensión arterial (OR 2.10, IC 95%: 1.22 – 3.61) (Romero, 2007). No haber encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre sintomáticos y no sintomáticos permite sugerir que los efectos en el aumento de la PA son producto de activación simpática generada por la resolución del cuestionario.

En orden de seguir con las fases evaluadas, en el Handgrip más del 0.57 de los participantes presentaron cambios extremos significativos de disminución del TTP y aumento del nivel de conductancia en relación con el basal inicial; sin embargo, no hubo cambios en el intervalo RR, esto último podría ser explicado si se tiene en cuenta que el tiempo de respuesta del sistema

parasimpático es menor (<1 segundo) en relación con el simpático (>5 segundos), es probable que con el tiempo de registro evaluado en esta fase (15 segundos) solo se haya visto la función parasimpática sobre la función cronotrópica y la respuesta simpática se haya evidenciado como estimulación de receptores  $\alpha_1$  (aumento de tono vascular) y receptores M3 colinérgicos de glándulas sudoríparas y no la estimulación de los receptores  $\beta_1$  cardíacos. Por lo anterior se cree que una respuesta simpática completa en la que se evidencia aumento significativo de la FC, consecuente disminución del TTP y aumento de la conductancia podría ser evidenciada si se evalúan los 15 segundos inmediatamente después de realizar la fuerza sostenida.

La función cardíaca en la prueba de sostenimiento fue interesante, puesto que los cambios extremos en la frecuencia cardíaca tendieron a la taquicardia y de manera coherente disminución de los TTP y TTP/RR, en principio esto indicaría activación simpática, como si al ser una actividad netamente muscular y dado el bloqueo propio de los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular el gasto de energía fuese mayor y se tuviera que incrementar las variables que intervienen en la regulación hemodinámica cubriendo las necesidades metabólicas.

Finalmente, en el basal 2 se evidenció que los cambios en las frecuencias cardíacas, TTP y TTP/RR extremas no fueron significativos en relación al basal 1, es decir que no son diferentes al azar dada una distribución binomial, lo cual indicaría que existe capacidad de recuperación posterior a la realización de pruebas que demandan un gasto metabólico importante.

Aunque con las pruebas de hipótesis la conductancia permaneció estable durante las fases, con el análisis del aporte de cada fase a la activación global por medio de la transformación "Z" se identificaron los cambios en esta variable. Podría afirmarse que el resultado del aumento de conductancia y disminución de intervalos RR y TTP en las fases de actividad motora (Handgrip) y activación cognitiva (restas, Flicker 2) estuvo mediado por aumento del tono simpático y que la

conductancia a pesar de los bajos niveles en estos pacientes es un indicador fiable de la respuesta simpática.

Por medio de la evaluación de los indicadores de VFC en el dominio del tiempo y la evaluación de variables como intervalos RR, TTP, TTP/RR y conductancia transformadas en unidades estándar y sus consecuentes resultados, se demostró que existe un compromiso de la actividad reguladora parasimpática sin compromiso en la actividad simpática.

### **Evaluación de funciones cognitivas y emocionales**

La acetilcolina es un neurotransmisor que dada sus vías de distribución a nivel central y periférico interviene en múltiples funciones, dentro de las que se ubican procesos de regulación de sustancias proinflamatorias (Hernández et al., 2007), procesos superiores como cognición, establecimiento de memoria, aprendizaje y estado emocional, y como principal neurotransmisor del sistema reticular activador modula los estados de activación (Kandel et al., 2013).

En relación con las pruebas de activación cognitiva, en las restas cabe destacar que el programa utilizado para el desarrollo de la prueba tenía un diseño visualmente amigable (letras grandes, colores con adecuado contraste), durante el desarrollo de la misma los participantes que usaban lentes los usaron, adicionalmente todos los participantes tenían como mínimo educación básica primaria completa. A partir de lo anterior se puede afirmar que el bajo desempeño en la resolución de restas dado por las respuestas al azar (no diferencias entre aciertos y errores) es producto de fatiga central que estaría dada por el agotamiento y/o bloqueo en la transmisión colinérgica y no por factores asociados a diseño, alteraciones visuales y nivel educativo.

Como ya se mencionó no se encontraron diferencias entre grupos inmunológicos, sin embargo, es probable que los pacientes seronegativos presenten mayor disfunción (fatiga) cognitiva dada la homología de los MusK<sub>R</sub> con los receptores M1 y M3 ubicados en corteza

cerebral e hipocampo los cuales intervienen en procesos cognitivos. En la misma dirección el estudio de Irani et al., (2010) reporta presencia de anticuerpos anti-Kv1.4 en sistema nervioso central, y la aparición de encefalitis límbica con alteración en la consolidación de memoria, desordenes de sueño y convulsiones; esto último se relacionaría con los pacientes con MG entendiendo que en algunos pacientes seropositivos se presentan anticuerpos anti-Kv1.4.

La disfunción cognitiva en MG ha sido descrita en diversos estudios, sin embargo, el mecanismo por el cual ocurre no es claro, estudios sugieren que aquellas actividades cognitivas que demanden la realización de actividad física como por ejemplo escribir en papel, nombrar objetos en voz alta de manera repetitiva generaría fatiga física y por ende bajo rendimiento en las pruebas cognitivas (Paul et al., 2000). De otro lado la debilidad generada por la interrupción de la transmisión colinérgica en la placa mioneural produce en muchos pacientes alteraciones respiratorias durante el sueño, justamente cuando el músculo diafragmático se encarga de la regulación del flujo de aire; entonces las alteraciones en el procesamiento cognitivo podrían ser explicadas por disminución en la saturación de oxígeno durante el sueño.

La medición de la frecuencia crítica de fusión (FCF) como indicador de alertamiento se realizó en dos sesiones, la razón era determinar si existía o no cambios en la capacidad discriminación visual que dieran indicios de fatiga central después de la realización de actividades cognitivas (resolución de restas regresivas), emocionales (resolución de cuestionario CES-D) y físicas (Handgrip). El aumento en la capacidad discriminatoria que hubo en la segunda sesión de Flicker dado por el aumento en la FCF, se cree estuvo dada en primera instancia por un aprendizaje (primera exposición a la actividad – Flicker 1) que pudo generar una disminución en el estrés de los participantes.

Tal como se ha mostrado a lo largo del trabajo, las diferencias entre los grupos inmunológicos son claras, en este caso puntualmente, el grupo de doble seronegativos presentó disminución de los umbrales descendentes en la segunda sesión, lo cual significa menor capacidad discriminatoria dado un bajo nivel de alertamiento probablemente por fatiga cognitiva.

La posibilidad de haber comparado los umbrales ascendentes y descendentes de los participantes de este estudio con sujetos sanos ancianos y jóvenes, en primera instancia permite comprobar que la FCF es totalmente dependiente de otros factores como la edad. Adicionalmente la comparación de los umbrales especialmente descendentes y FCF con sujetos ancianos y con Enfermedad de Alzheimer, permite deducir que la capacidad discriminatoria visual en MG no se encuentra comprometida en el mismo nivel que los pacientes con EA (Curran & Wattis, 2000).

Dado que la medición de la FCF presenta un componente de respuesta motora que se da al oprimir el botón una vez se logra identificar el cambio en el patrón de intermitencia, se espera activación de corteza parietal anterior la cual está encargada del procesamiento de estímulos visuales y respuestas motoras. A partir de lo anterior, se sugiere que en estudios futuros que se realicen en pacientes con MG, la medición de la FCF se realice concomitante con registros electroencefalográfico que permitan relacionar los umbrales de discriminación con el nivel de activación cortical.

#### **Evaluación de activación emocional**

En relación con la presencia de sintomatología depresiva, en primera instancia se destaca que con los indicadores clásicos de VFC evaluados en el presente trabajo, no hubo diferencias entre sintomáticos y no sintomáticos. En segunda instancia se resalta que la proporción de participantes coincide con la reportada en estudios como los realizados por Jordan., et al (2017b) e incluso con estudios de identificación de alteraciones psiquiátricas en miastenia gravis (Gavrilov., et al 2020). Además de una posible disminución en la transmisión colinérgica central,

la pobre calidad de vida que tienen los pacientes, la terapia farmacológica, el comportamiento cíclico de la enfermedad y el desconocimiento de la enfermedad por parte de los mismos pacientes, familiares e incluso personal de salud serían las causas de la aparición de la sintomatología depresiva. Por otro lado, durante la activación emocional que se espera que ocurra al responder el cuestionario CES-D (Conde Cotes et al., 2009), se evidenciaron incrementos de respuestas extremas tanto de acortamiento como de extensión del TTP y del TTP/R sugiriendo cambios reactivos ante los estados emocionales inducidos por dicho cuestionario pero al mismo tiempo, los acortamientos extremos del TTP y del TTP/RR fueron mayores que los incrementos de estos parámetros temporales, lo que sugiere un predominio del manejo simpático en estos ajustes emocionales.

#### **Evaluación de fuerza y temblor manual**

Como se mostró en el apartado de metodología la fuerza se evaluó con un dinamómetro pidiéndole a los participantes realizar su máxima fuerza y sostenerla durante un período de tiempo de 15 segundos. Los resultados de “débil” en el 0.86 de los pacientes eran los esperados, si se tiene en cuenta el mecanismo fisiopatológico de la MG en donde el bloqueo de acetilcolina involucra finalmente agotamiento sináptico y pronta fatiga muscular. De manera rutinaria la evaluación de la fuerza se realiza por medio de estimulación repetitiva y registros electromiográficos, sin embargo la cuantificación de la misma expresada en Kg, tal como se hizo en este estudio no había sido realizada.

Adicional al mecanismo fisiopatológico propio de la enfermedad, el uso de medicamentos como prednisona se asocia a la disminución de la fuerza máxima debido a que el hipercortisolismo estimula al hígado para la formación de glucosa a partir de aminoácidos y glicerol, que causa desgaste del músculo esquelético, efecto conocido como miopatía esteroidea (Schimmer & Funder, 2018).

En la práctica clínica la evaluación del temblor se realiza por medio de test electrofisiológicos en los que se describen componentes de frecuencias, morfología y ritmicidad del temblor. Las diferencias en el número de picos y amplitudes asociadas al eje espacial Z eran esperadas puesto que este eje se encuentra asociado a musculatura que debe antagonizar la fuerza de gravedad.

En relación con los componentes de frecuencias del vector resultante y la envolvente vectorial encontrados en el presente trabajo, coinciden con las frecuencias descritas por Bhatia et al., (2018). Los componentes de frecuencias atribuidos a control neural son principalmente los de la banda de 4 a 8 Hz; las bandas menores de 4 Hz con amplitudes relativamente disminuidas se destacan en enfermedades como el Parkinson, mientras que las de 13 a 18 Hz se asocian a temblor ortostático.

Se destaca para los tres grupos inmunológicos tanto en la envolvente vectorial como el vector resultante la amplitud significativamente diferente en los 8 Hz (30 mm aproximadamente), esta banda de frecuencia se conoce como oscilaciones theta (4 – 8 Hz), las cuales se han registrado en regiones corticales frontales y centrales y se asocian a proceso de control voluntario de movimientos, procesamiento sensorial y de memoria en personas sana, además de encontrarse aumentada en enfermedad de Parkinson (Grandi et al., 2018). Reconocer estas oscilaciones en los pacientes del presente estudio sugiere que el control motor se realiza de manera adecuada, ahora identificar si en términos de potencia el aporte es mayor en relación con las demás bandas de frecuencias identificadas en este estudio no es posible puesto que el análisis no se realizó en función de potencias sino de amplitudes de desplazamiento dadas en milímetros.

El análisis del cambio amplitudes normalizado por el tiempo total de la prueba en el vector resultante mostró aumento de amplitud entre los 4 a 6 Hz en grupo de seropositivos y

contrariamente disminución de amplitudes en esta misma banda en los seronegativos, mientras que los dobleseronegativos mostraron aumento en las frecuencias mayores de 8 Hz. En la envolvente vectorial en el análisis de los primeros 30 segundos de la prueba se encontró que el grupo de seropositivos tuvo amplitudes significativamente mayores entre los 8 Hz.

Dado lo anterior interesa destacar que las frecuencias de oscilaciones predominantes en el temblor manual coincide con las bandas de frecuencias theta y alfa (4 y 8 Hz) involucradas en procesos de control motor y actividad de ganglios basales, lo cual sugiere una probable correspondencia entre oscilaciones encefálicas motoras y las registradas en el procedimiento utilizado con estos participantes. que estos pacientes presentan adecuado control de la actividad motoras.

De otro lado, la presencia de amplitudes significativamente mayores en las frecuencias de oscilación entre los 8 – 13 Hz en el grupo de dobleseronegativos puede identificarse como actividad  $\alpha$ , la cual se relaciona con estimulación talamocortical producto de actividades atencionales en condiciones fisiológicas y además modulación visual en lóbulo occipital, como si en estos pacientes la actividad motora de sostenimiento hubiese generado requerimientos atencionales mayores.

A partir de la correlación de las frecuencias de oscilación encontradas, se sugiere que en futuros estudios se realicen registros EEG acompañados de la misma prueba de sostenimiento, dando paso con esto la identificación de la actividad cortical producto de los procesos de control motor.

La detección de fatiga, igual que la caracterización del temblor, se realiza a partir de electromiografía (EMG). En MG la fatiga sináptica ocurre por bloqueo de los receptores nicotínicos y clínicamente se habla de fatiga cuando en la EMG hay una disminución de al menos

10% de la amplitud de las ondas después de estimulación repetitiva no invasiva; sin embargo, actualmente la cuantificación de la fatiga no se realiza con otros métodos. En este estudio se evaluó el cambio de la amplitud del temblor al comparar los desplazamientos acumulados en el temblor durante los 30 primeros segundos con los desplazamientos acumulados entre el segundo 30 y el 60. La disminución de las amplitudes puede sugerir tanto fatiga como mejoramiento de la capacidad de ajuste de la posición.

### **Seguimiento de único participante**

El seguimiento de la participante en diferentes circunstancias mostró, en relación la terapia farmacológica diferencias en los intervalos RR asociados a la ingesta del mestinon (una marca comercial), siendo este intervalo significativamente menor antes de la toma del medicamento, lo cual indica frecuencias cardíacas significativamente mayores después de su ingesta. Es probable que las diferencias con el bromuro de piridostigmina (otra marca comercial) no se haya logrado identificar las diferencias entre el antes y el después de la toma del mismo ya que con este medicamento la paciente se encontraba en dosis máximas (240 mg/días) mientras que con el mestinon la dosis era la mitad (120 mg/día).

En relación con los indicadores de VFC en el dominio del tiempo, las comparaciones antes y después de la toma de los medicamentos de diferente marca comercial no mostraron diferencias significativas atribuibles a la toma y/o a la marca comercial. La exploración de la distribución de los pNNx y la consecuente disminución de los pNN(+50) indica menor capacidad de disminución de la frecuencia cardíaca posterior a la toma de la piridostigmina. Los indicadores de VFC no fueron diferentes a los del grupo de pacientes evaluados en el presente estudio, lo cual reafirma compromiso de regulación parasimpática en MG sugerido anteriormente. La mediación de la disminución en la regulación parasimpática estaría mediada por el bloqueo de receptores nicotínicos descritos anteriormente en pacientes seropositivos.

En relación con los ejercicios de respiración controlada, se encontró que el IASR antes y después de la toma de la piridostigmina era anormalmente bajo, similar a lo encontrado con los participantes evaluados. La disminución de los indicadores de VFC asociados a respiraciones lentas y profundas después de la toma de piridostigmina no era un resultado esperado puesto que como se explicó anteriormente el ejercicio de respiración permite el aumento del tono vagal. El aumento de la disponibilidad de ACh secundario a la piridostigmina implicaría mayor capacidad o funcionamiento del sistema parasimpático que permita disminuir frecuencias cardíacas y implicar por ende la variabilidad.

De otro lado la exploración de la distribución de frecuencias de la familia de los pNNx mostró aumento en los pNN(-50) con los ejercicios respiratorios después de la toma del medicamento y además mayor proporción de pNN(-10) que (+10), lo que indica mayor proporción de taquicardias extremas. A partir de lo anterior, podría especularse que en esta paciente, contrario a los resultados del grupo de pacientes evaluados, el proceso de respiración controlada y por ende el IASR estaría mediado por sistema simpático y no por parasimpático como sería de esperarse, haciendo que el ejercicio (actividad física) disminuya la VFC.

La evaluación de los indicadores de VFC antes y durante la realización de restas consecutivas no mostró cambios en los mismos durante los días evaluados, resultados similares a los encontrados con los participantes evaluados. En relación con la actividad cognitiva, los resultados obtenidos en relación con el número de restas, aciertos y errores hacen referencia a un bajo desempeño cognitivo, el cual no podría ser explicado por nivel educativo, dado que la participante contaba con estudios superiores (posgrados). Vale la pena resaltar que estos resultados coinciden con los obtenidos por el grupo de participantes evaluados y que esto hace más sólida la hipótesis de

proceso de fatiga cognitiva asociada probablemente al bloqueo de receptores colinérgicos en SNC o disminución en la producción del mismo neurotransmisor.

### 3 Conclusiones

La realización del trabajo de investigación presentado permitió evaluar la función autonómica de pacientes con MG pertenecientes a los diferentes subgrupos inmunológicos y la respuesta regulatoria durante la realización de actividades cognitivas, emocionales y físicas.

La evaluación del IASR como indicador de tono parasimpático en el grupo de pacientes como en la participante a lo largo del tiempo permite afirmar la existencia de procesos disautonómicos que involucran pobre capacidad de ajuste parasimpático, además la similitud de anormalidad de este índice en los grupos inmunológicos, permite afirmar que sin importar los receptores que estén bloqueados por autoanticuerpos, la MG es un factor de riesgo fisiopatológico para presentar IASR anormalmente disminuidos.

La evaluación de los indicadores de VFC a lo largo de las fases de registro y pruebas realizadas en primera instancia mostró que a partir de las pruebas de hipótesis estadísticas es necesario la presentación de estímulos de alta intensidad para lograr identificar el efecto sobre la VFC como es el caso de la realización de ejercicios de respiración controlada. Además las diferencias entre los grupos inmunológicos, permitió identificar que es el grupo seropositivo el que cuenta con menor capacidad de respuesta parasimpática, lo cual significa que definitivamente cada grupo inmunológico presenta capacidades de regulación autonómicas diferentes las cuales están mediadas por los autoanticuerpos y el bloqueo a los diferentes receptores.

La evaluación de la conductancia eléctrica de la piel como indicador de activación simpática, permitió establecer que en MG los niveles de conductancia son anormalmente bajos en relación con la población sin esta enfermedad y que esto estaría mediado por la producción de

diversos autoanticuerpos encargados de bloquear receptores muscarínicos o disminuir la liberación de acetilcolina desde las neuronas presinápticas. Llamó particularmente la atención los niveles de conductancia eléctrica de la piel del grupo de dobleseronegativos que hace pensar la presencia de otra entidad patológica con sintomatología similar a la MG (ocular), por lo tanto se hace necesaria la realización de más estudios que permitan la evaluación completa de este grupo de pacientes.

La transformación “Z” de los datos correspondientes a los intervalos RR, TTP, TTP/RR y conductancia eléctrica de la piel se considera un método valioso y novedoso de procesamiento y análisis de los datos que permite identificar cambios extremos hacia el aumento o disminución de las variables fisiológicas evaluadas. Lo anterior se considera valioso tendiendo en cuenta que en este trabajo los cambios de las variables a lo largo de las pruebas cognitivas, emocionales y físicas siempre mostraron coherencia entre si. Además la normalización de los datos de cada uno de los sujetos en función de su basal 1 (inicial) permite que sea el mismo sujeto su propio control y se identifique de manera clara la reactividad antes las pruebas realizadas.

Con la realización de pruebas de activación cognitiva (restas y flicker) en primera instancia se pudo comprobar la reactividad de los pacientes al realizar las mismas, esto se comprobó por el cambio encontrado en los parámetros cardiovasculares (RR, TTP, TTP/RR y conductancia) tendientes a la respuesta posiblemente de activación simpática. De otro lado, el bajo desempeño en la resolución de las restas de los pacientes y la participante del seguimiento y además los cambios entre las FCF1 y FCF2 mostró que a lo largo del tiempo los pacientes con MG, en especial los pertenecientes a la variante dobleseronegativa tienden a presentar fatiga cognitiva evidenciada por menor capacidad de discriminación visual, en mayor medida que los otros dos grupos inmunológicos.

La evaluación de la fuerza y la expresión de la capacidad de la misma en unidades de Kg es un resultado novedoso, dado que esta se evalúa y determina clínicamente mediante la evaluación de 1 repetición máxima, la cual hace referencia a la carga máxima que se puede mover una vez a lo largo de todo un rango de movimiento, resultado que parece ser poco práctico. De otro lado los resultados encontrados en relación con la clasificación cualitativa de la fuerza coincide con lo esperado dada la fisiopatología de la MG.

La realización del cuestionario CES-D y el efecto de activación que tuvo sobre los pacientes fue claro. Además al ser una herramienta de fácil respuesta al ser una encuesta autoadministrada, disminuye el sesgo y permite identificar en mejor medida los posibles signos y síntomas asociados a procesos de alteración de salud mental tipo depresión. La prevalencia de sintomatología depresiva en MG es elevada y los resultados encontrados en este estudio coinciden con estudios anteriormente reportados. El análisis por dimensiones permite concluir que la presencia de los síntomas depresivos es multifactorial y no depende únicamente del componente somático como se pensaba al inicio del estudio.

Para la evaluación del temblor manual, el método implementado permitió identificar los componentes de frecuencias asociados al sostenimiento de posición y se relacionan además con las frecuencias de oscilación central que se encuentra asociadas a los procesos de control motor. Adicionalmente, la evolución temporal de la magnitud de las oscilaciones en el eje Z (gravitacional), vector resultante y envolvente vectorial podría resultar un buen indicador de magnitud de control motor. En relación a los indicadores presuntivos de fatiga muscular, se considera que son necesarios registros más largos para tener indicadores más precisos de esta. Finalmente el análisis de la amplitud (mm) es novedoso, siendo que en la mayoría de los estudios el temblor y sus características se describen en términos de potencias.

Como último aporte, se concluye que los resultados de la evaluación a lo largo del tiempo de la participante coincide con los resultados y con el proceso de regulación autonómica del grupo de pacientes evaluados, además evaluaciones a lo largo del tiempo teniendo presente factores tan importantes como lo son los medicamentos, la realización de ejercicios de respiración controlada y actividades cognitivas entrega datos objetivos que permiten que el médico tratante tome decisiones en relación con el proceso de cuidado del paciente.

De igual manera, la posibilidad de realizar seguimiento domiciliario con uso de herramientas de fácil acceso tanto para el paciente como para el clínico, mejora la interacción médico paciente y además permite que el paciente pueda comprender de mejor manera el proceso de enfermedad.

La realización del presente trabajo de investigación finalmente permite aceptar la hipótesis planteada en la que se propone que dado el proceso de bloqueo colinérgico mediado por autoanticuerpos en los receptores existe alteración en la capacidad de regulación autonómica, procesamiento cognitivo, función emocional; además el grado de alteración y/o afección depende de la variante inmunológica, es decir del tipo de receptor que se encuentre bloqueado.

Como último punto se considera que este trabajo permite un acercamiento claro entre la investigación básica y la clínica, haciendo que la evaluación de los pacientes sea práctica y facilite finalmente la atención de los mismos.

#### 4 Recomendaciones

Se considera que este trabajo es un primer acercamiento, por lo menos en Colombia, al entendimiento de la fisiopatología de la MG que va más allá de la alteración neuromuscular.

A partir de los reportes de la literatura en cuanto a la prevalencia de MG dependiente de la ubicación geográfica, resulta interesante poder realizar estudios multicéntricos, que involucren pacientes de diferentes zonas geográficas y que se pueda establecer si las alteraciones por ejemplo asociadas a la regulación del sistema nervioso autónomo dependen también de factores medioambientales o solo del tipo de receptores que se encuentren bloqueados (variante inmunológica).

Teniendo en cuenta que una baja VFC se ha relacionado con la aparición de arritmias de tipo ventricular y pérdida de capacidad vital, se considera necesaria la realización de estudios que permitan además de la identificación y/o cuantificación de la VFC, identificar la existencia de alteraciones del ritmo cardíaco. Para la identificación de alteraciones del ritmo, se sugiere la realización de electrocardiogramas de 12 derivaciones en diferentes situaciones, como por ejemplo antes y después de la realización de actividad física, cognitiva, emocional o antes y después de la toma de los medicamentos usados como tratamiento en estos pacientes.

En otro sentido, dada la importancia de la terapia farmacológica y los potenciales efectos secundarios inespecíficos, se considera importante el seguimiento del efecto farmacológico de los glucocorticoides, inmunomoduladores y anticolinesterásicos sobre los indicadores de función autónoma como IASR, VFC, TTP y conductancia eléctrica de la piel en pacientes con MG o modelos animales en los que se induzcan respuestas sintomatológicas similares a la MG.

Para la evaluación de las respuestas anteriormente propuestas en modelos animales, podría sugerirse en primera instancia evaluar la posibilidad de purificación de anticuerpos de los mismos

pacientes e inducir la respuesta de generación de complejos de ataque contra los receptores colinérgicos. Posterior a ello sería de interés evaluar el efecto farmacológico de los anticolinesterásicos (bromuro de piridostigmina) sobre los receptores colinérgicos con el objetivo de identificar por ejemplo efectos de tipo *down regulation* por exceso de ACh.

En relación con la evaluación de funciones cognitivas, se sugiere la realización a través del tiempo (seguimiento) de los pacientes y su capacidad cognitiva usando pruebas de fácil aplicación, como lo son las restras consecutivas, pruebas como el *stroop*, seguimiento de números en una pantalla, conteo regresivo; adicionalmente se sugiere la realización de estas pruebas acompañadas con registros electroencefalográficos periódicos que permitan identificar posibles patrones de activación cortical y cambios en la misma.

**Referencias Bibliográficas**

- Adams, M., Holland, L., & Bostwick, P. (2008). Fármacos para la inflamación y la fiebre. En M. Martín-Romo (Ed.), *Farmacología para enfermería. Un enfoque fisiopatológico* (2.a ed., p. 477). Pearson. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Alexandrowicz, R. W., Jahn, R., & Wancata, J. (2018). Assessing the dimensionality of the CES-D using multi-dimensional multi-level Rasch models. En *PLoS ONE* (Vol. 13, Número 5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197908>
- Allum, J., Dietz, V., & Freund, H. (1978). Neuronal Mechanisms Underlying Physiological Tremor. *Journal of Neurophysiology*, 41(3), 557-571. <https://doi.org/10.1152/jn.1978.41.3.557>
- Ashok, P. P., Ahuja, G. K., Manchanda, S. C., & Jalal, S. (1983). Cardiac involvement in myasthenia gravis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 68(2), 113-120. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1983.tb04825.x>
- Bacchi, S., Kramer, P., & Chalk, C. (2018). Autoantibodies to Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4 in Double Seronegative Myasthenia Gravis: A systematic review. *Can J Neurol Sci*, 45, 62-67. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.253>
- Barret, K., Barman, S., Boitano, S., & Brooks, H. (2013). Mecanismos reguladores cardiovasculares. En Mcg. Hill (Ed.), *Ganong Fisiología Médica* (24.a ed., p. 588).
- Barret, K., Barman, S., Boitano, S., & Brooks, H. (2016). Autonomic Nervous System. En *Ganong's Review of Medical Physiology* (25th ed., pp. 255-266). McGraw Hill.
- Bartley, S. H. (1957). Fatigue and inadequacy. *Physiological reviews*, 37(3), 301-324. <https://doi.org/10.1152/physrev.1957.37.3.301>
- Bhatia, K. P., Bain, P., Bajaj, N., Elble, R. J., Hallett, M., Louis, E. D., Raethjen, J., Stamelou, M., Testa, C. M., & Deuschl, G. (2018). Consensus Statement on the classification of

- tremors. From the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement Disorders*, 33(1), 75-87.  
<https://doi.org/10.1002/mds.27121>
- Borges, V., & Ballalai Ferraz, H. (2006). Tremores. *Rev Neurocienc*, 14(1), 43-47.  
<https://doi.org/10.34024/rnc.2006.v14.8786>
- Borges, V., & Ballalai Ferraz, H. (2011). Tremores. *Revista Brasileira de Medicina*, 68(10), 288-293.
- Burden, S. J., Yumoto, N., & Zhang, W. (2013). The role of Musk in synapse formation and neuromuscular disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 5(a009), 1-12.
- Cacioppo, J. T., Petty, R. E., Tursky, B., & Jamner, L. (1982). Measurement of cardiovascular functioning. En *Perspectives in cardiovascular psychophysiology* (p. 63). The Guilford Press.
- Calzetti, S., Baratti, M., Gresty, M., & Findley, L. (1987). Frequency/amplitude characteristics of postural tremor of the hands in a population of patients with bilateral essential tremor: Implications for the classification and mechanism of essential tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 50(5), 561-567.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.50.5.561>
- Camry. (2019). *Electronic Hand Dynamometer* (p. 1).
- Carmel, D., Lavie, N., & Rees, G. (2006). Conscious Awareness of Flicker in Humans Involves Frontal and Parietal Cortex. *Current Biology*, 16(9), 907-911.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.03.055>

- Carr, A. S., Cardwell, C. R., McCarron, P. O., & McConville, J. (2010). A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*, 10(46), 2-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>
- Carretié, L., & Iglesias, J. (1997). Actividad de la piel. En *Psicofisiología: Fundamentos metodológicos* (Primera, pp. 200-215). Ediciones Pirámides.
- Castro Suarez, S., Caparó Zamalloa, C., & Meza vega, M. (2017). Actualización en Miastenia Gravis. *Rev Neuropsiquiatría*, 80(4), 247-260. <https://doi.org/10.20453/rnp.v80i4.3239>
- Conde, C. A., Villa, M. M., Niño, C. A., Mojica, E., & Acevedo, J. (2016a). Heart rate variability parameters and the PNNX family as discriminators between athletes and sedentary people. *Journal of Physical Education and Sport*, 16(4), 1316-1325. <https://doi.org/10.7752/jpes.2016.04209>
- Conde, C. A., Villa, M. M., Niño, C. A., Mojica, E., & Acevedo, J. (2016b). Heart rate variability parameters and the PNNX family as discriminators between athletes and sedentary people. *Journal of Physical Education and Sport*, 16(4), 1316-1325. <https://doi.org/10.7752/jpes.2016.04209>
- Conde Cotes, C. A. C., Orozco Vargas, L. C. O., Báez Rángel, A. M., & Dallos Arenales, M. I. (2009). Aportes fisiológicos a la validez de criterio y constructo del diagnóstico de ansiedad según entrevista psiquiátrica y el State-Trait Anxiety Inventory (STAI) en una muestra de estudiantes universitarios colombianos. 38(2), 17.
- Curran, S., & Wattis, J. (2000a). Critical flicker fusion threshold: A potentially useful measure for the early detection of Alzheimer's disease. *Human Psychopharmacology*, 15(2), 103-112. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1077\(200003\)15:2<103::AID-HUP149>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1077(200003)15:2<103::AID-HUP149>3.0.CO;2-7)

- Curran, S., & Wattis, J. (2000b). Critical flicker fusion threshold: A potentially useful measure for the early detection of Alzheimer's disease. En *Human Psychopharmacology* (Vol. 15, Número 2, pp. 103-112). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1077\(200003\)15:2<103::AID-HUP149>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1077(200003)15:2<103::AID-HUP149>3.0.CO;2-7)
- Curran, S., & Wattis, J. (2000c). Critical flicker fusion threshold: A potentially useful measure for the early detection of Alzheimer's disease. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 15(2), 103-112. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1077\(200003\)15:2<103:AID-HUP149>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1077(200003)15:2<103:AID-HUP149>3.0.CO;2-7)
- Curran, S., & Wattis, J. (2000d). Critical flicker fusion threshold: A potentially useful measure for the early detection of Alzheimer's disease. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 15(2), 103-112. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1077\(200003\)15:2<103:AID-HUP149>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1077(200003)15:2<103:AID-HUP149>3.0.CO;2-7)
- Dawson, M., Schell, A., & Filion, D. (2007). The electrodermal system. En *The handbook of psychophysiology* (3.a ed., p. 159). Cambridge.
- de Campos Falca, C., Viana, P., de Castro, I., Castro, J., de Carvalho, M., & Concica, I. (2018). Non-invasive evaluation of sudomotor function in patients with myasthenia gravis. *Neurofisiologia Clinique*, 1-6.
- Diaz, J. M. P., Pineda, C. L. F., Amaya, R. M., Ariza, W. A. C., Blanco, S. J. G., Castellanos, L. B., & Cubillos, I. N. T. (2018). Perfil clínico y sociodemográfico de pacientes con miastenia gravis en un hospital universitario en Colombia. *Acta Med Col*, 40(1), 130-131.
- Drachman, D., De Silva, S., Ramsay, D., & Pestronk, A. (1987). Pathogenesis of Myasthenia Gravis. *Annals of the Neww York Academy of Sciences*, 505(1), 90-105. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1987.tb51285.x>

- Estevéz Miranda, Y., Naranjo Fernández, R., Méndez Sánchez, T., Castro Pérez, P., & Rúa Martínez, R. (2010). Miastenia grave ocular. *Revista Cubana de Oftalmología*, 23(Sup 1), 659-664.
- Fernández Olaria, R., & Flórez, J. (2019). La atención: Bases fundamentales. <https://www.downciclopedia.org/neurobiologia/la-atencion-bases-fundamentales.html>
- Fuentealba, R. G., Bravo, C. A., & Urrutia, C. M. (2004). Normas y punto de corte para la escala de depresión del Centro para Estudios Epidemiológicos (CES-D) en población juvenil chilena. *Terapia Psicológica*, 22(2), 145-156.
- Gavrilov, Y. V., Alekseeva, T. M., Kreis, O. A., Valko, P. O., Weber, K. P., & Valko, Y. (2020). Depression in myasthenia gravis: A hererogeneous and intriguing entity. *Journal of Neurology*, 267(6), 1802-1811. <https://doi.org/doi.org/10.1007/s00415-020-09767-7>
- Ghazanfari, N., Fernandez, K. J., Murata, Y., Morsch, M., Ngo, S. T., Reddel, S. W., Noakes, P. G., & Phillips, W. D. (2011). Muscle Specific Kinase: Organiser of synaptic membrane domains. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 43(3), 295-298. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.10.008>
- Gómez, S., Álvarez, Y., & Puerto, J. (2013). Miastenia Gravis: Una visión actual de la enfermedad. *Revista Médicas UIS*, 26(3), 1.
- González, A., & Ramos, J. (2006). La atención y sus alteraciones: Del cerebro a la conducta (El Manual Moderno, Ed.).
- Grandi, L. C., Kaelin-Lang, A., Orban, G., Song, W., Salvadè, A., Stefani, A., Di Giovanni, G., & Galati, S. (2018). Oscillatory Activity in the Cortex, Motor Thalamus and Nucleus Reticularis Thalami in Acute TTX and Chronic 6-OHDA Dopamine-Depleted Animals. *Frontiers in Neurology*, 9, 663. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00663>

- Grob, D., Brunner, N., Namba, T., & Pagala, M. (2008). Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*, 37(2), 141-149. <https://doi.org/10.1002/mus.20950>
- Grossman, P., & Taylor, E. W. (2007). Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biological Psychology*, 74, 263-285. <https://doi.org/10.1016/j.biopsychi.2005.11.014>
- Hamed, S., Mohamad, K., & Adam, M. (2015). Cardiac autonomic function in patients with myasthenia gravis: Analysis of the heart-rate variability in the time-domain. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, 2(1), 21. <https://doi.org/10.4103/2347-8659.149419>
- Heart Association American, A., & European Society of Cardiology, E. (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17, 354-381.
- Hehir, M. K., & Silvestri, N. J. (2018). Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurologic Clinics*, 36(2), 253-260. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.002>
- Hernández, M. E., Becerril, L., Alvarez, L., & Pavón-Romero, L. (2007). Vías de neuroinmunomodulación. Primera parte. *Salud Mental*, 30(6), 7.
- Hofstad, H., Ohm, O. -J, Mørk, S. J., & Aarli, J. A. (1984). Heart disease in myasthenia gravis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 70(3), 176-184. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1984.tb00817.x>
- i Mir, J. R. (1997). *Psicología de la atención* (p. 14).

- Idiáquez, J. F., González Too- Kong, S., Lasso Peñafiel, J., & Barnett, C. (2018). Adhesión al tratamiento farmacológico y descripción de sus factores asociados en pacientes con miastenia grave. *Revista de Neurología*, 66(01), 15. <https://doi.org/10.33588/rn.6601.2017436>
- Irani, S. R., Alexander, S., Waters, P., Kleopa, K. A., Pettingill, P., Zuliani, L., Peles, E., Buckley, C., Lang, B., & Vincent, A. (2010). Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*, 133(9), 2734-2748. <https://doi.org/10.1093/brain/awq213>
- Jaretzki, A., Barohn, R. J., Ernstoff, R. M., Kaminski, H. J., Keeseey, J. C., Penn, A. S., & Sanders, D. B. (2000). Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology*, 55(1), 16-23. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.1.16>
- Jordan, B., Schweden, T. L. K., Mehl, T., Menge, U., & Zierz, S. (2017a). Cognitive fatigue in patients with myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*, 56(3), 449-457. <https://doi.org/10.1002/mus.25540>
- Jordan, B., Schweden, T. L. K., Mehl, T., Menge, U., & Zierz, S. (2017b). Cognitive fatigue in patients with myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*, 56(3), 449-457. <https://doi.org/10.1002/mus.25540>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. (2013a). Neurotransmitters. En E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell, S. A. Siegelbaum, & A. Hudspeth (Eds.), *Principles of neuroal science* (5.a ed., p. 291). McGraw Hill.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. (2013b). The organization and planning of movement. En *Principles of neural science* (Fifth, p. 754). McGraw Hill.
- Kati, H., & Turk, D. (2005a). Heterogeneity of psychophysiological stress responses in fibromyalgia syndrome patients. *Arthritis Research & Therapy*, 8(1), 1-10.

- Kati, H., & Turk, D. (2005b). Heterogeneity of psychophysiological stress responses in fibromyalgia syndrome patients. *Arthritis Research & Therapy*, 8(1), 1-10.
- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 80(4), 409-416.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f07be>
- Kocabas, Z. U., Kizilay, F., Basarici, I., & Uysal, H. (2018a). Evaluation of cardiac autonomic functions in myasthenia gravis. *Neurological Research*, 40(5), 405-412.  
<https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1446690>
- Kocabas, Z. U., Kizilay, F., Basarici, I., & Uysal, H. (2018b). Evaluation of cardiac autonomic functions in myasthenia gravis. *Neurological Research*, 40(5), 405-412.  
<https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1446690>
- Krensky, A., Vicenti, F., & Bennett, W. (2006). Inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes. En L. Brunton, J. Lazo, & K. Parker (Eds.), *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica* (pp. 1407-1411). McGraw Hill.
- Lee, C. (2018). Dosis de los fármacos. En *Manual Harriet Lane de pediatría* (21.a ed., Vol. 29, pp. 1001-1002).
- Leon-Ariza, D., Rizzo-Sierra, C., Leon-Sarmiento, F., & Prada, D. (2016). Dysfunctional tactile perception in myasthenia gravis. *Acta Med Col.*
- Leon-Sarmiento, F. E., Leon-Ariza, J. S., Prada, D. G., & Leon-Ariza, D. S. (2015). Chemosensory disturbances-associated nanocholinergic dysfunction: The case of, not only, myasthenia gravis. *Journal of the Neurological Sciences*, 356(1-2), 5-6. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.06.052>
- Levinson, A. (2013). Myasthenia gravis. En Elsevier (Ed.), *Organ-specific inflammatory disease* (p. 789).

- Llinás, R. (2002). La predicción es la función primordial del cerebro. En *El cerebro y el mito del yo* (pp. 26-55).
- Mao, Z. F., Yang, L. X., Mo, X. A., Qin, C., Lai, Y. R., He, N. Y., Li, T., & Hackett, M. L. (2011). Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: A systematic review. *International Journal of Neuroscience*, 121(3), 121-129. <https://doi.org/10.3109/00207454.2010.539307>
- Mateus, H. (2017). Presentación Prevalencia de Enfermedades Huérfanas en Colombia en Ministerio de Salud.
- Mejía Orduz, M. A. (2013a). Estudio de las respuestas electroencefalográficas en una tarea de discriminación temporal de estímulos visuales.
- Mejía Orduz, M. A. (2013b). Estudio de las respuestas electroencefalográficas en una tarea de discriminación temporal de estímulos visuales. Universidad Industrial de Santander.
- Melzer, N., Ruck, T., Fuhr, P., Gold, R., Hohlfeld, R., Marx, A., Melms, A., Tackenberg, B., Schalke, B., Schneider-Gold, C., Zimprich, F., Meuth, S. G., & Wiendl, H. (2016). Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: A supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *Journal of Neurology*, 263(8), 1473-1494. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8045-z>
- Misnaza Castrillón, S. (2017). Informe de evento de enfermedades huérfanas—Raras, Colombia 2017.
- Misnaza Castrillón, S., & González Toloza, N. (2019). Enfermedades huérfanas—Raras, Colombia primer semestre 2019 (Vol. 05).
- Nacu, A., Andersen, J. B., Lisnic, V., Owe, J. F., & Gilhus, N. E. (2015). Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: A review. *Autoimmunity*, 48(6), 362-368. <https://doi.org/10.3109/08916934.2015.1030614>

- Namba, T., Nakata, Y., & Grob, D. (1976). The Role of Humoral and Cellular Immune Factors in Neuromuscular Block in Myasthenia Gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 274(1), 493-515. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1976.tb47710.x>
- Nance, D. M., & Sanders, V. M. (2007). Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987–2007). *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(6), 736-745. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.008>
- Naranjo García, A. S., & Ochoa Vera, M. E. (2015). Calidad de vida en pacientes con miastenia gravis en Colombia.
- Nikolić, A., Perić, S., Nišić, T., Popović, S., Ilić, M., Stojanović, V. R., & Lavrnić, D. (2014a). The presence of dysautonomia in different subgroups of myasthenia gravis patients. *Journal of Neurology*, 261(11), 2119-2127. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7465-x>
- Nikolić, A., Perić, S., Nišić, T., Popović, S., Ilić, M., Stojanović, V. R., & Lavrnić, D. (2014b). The presence of dysautonomia in different subgroups of myasthenia gravis patients. *Journal of Neurology*, 261(11), 2119-2127. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7465-x>
- Noble, D. J., & Hochman, S. (2019). Hypothesis: Pulmonary Afferent Activity Patterns During Slow, Deep Breathing Contribute to the Neural Induction of Physiological Relaxation. *Frontiers in Physiology*, 10(September), 1-17. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01176>
- Nóbrega, A. C., dos Reis, A. F., Moraes, R. S., Guevêa Bastos, B., Ferlin, E., & Ribeiro, J. (2001). Enhancement of heart rate variability by cholinergic stimulation with pyridostigmine in healthy subjects. *Clinical Autonomic Research*, 11, 11-17.
- Ophhof, T. (1970). The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. En *Cardiovascular Research* (Vol. 4, Número 2, pp. 160-167). <https://doi.org/10.1093/cvr/4.2.160>

- Ostry, D. J., & Feldman, A. G. (2003). A critical evaluation of the force control hypothesis in motor control. *Experimental Brain Research*, 153(3), 275-288. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1624-0>
- Paul, R. H., Cohen, R. A., Gilchrist, J. M., Aloia, M. S., & Goldstein, J. M. (2000). Cognitive dysfunction in individuals with myasthenia gravis. *Journal of the Neurological Sciences*, 179(1-2), 59-64. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(00\)00367-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(00)00367-1)
- Pedraz-Petrozzi, B. (2018). Fatiga: Historia, neuroanatomía y características psicopatológicas. Una revisión de la Literatura. *Revista de Neuro-Psiquiatria*, 81(3), 174-182. <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i3.3385>
- Peric, S., Rakocevic-Stojanovic, V., Nisic, T., Pavlovic, S., Basta, I., Popovic, S., Damjanovic, S., & Lavrnic, D. (2011). Cardiac autonomic control in patients with myasthenia gravis and thymoma. *Journal of the Neurological Sciences*, 307(1-2), 30-33. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.028>
- Porges, S. W., McCabe, P., & Yongue, B. G. (1982). Respiratory—Heart Rate Interactions: Psychophysiological Implications for Pathophysiology and Behavior. En J. T. Cacioppo & R. E. Petty (Eds.), *Cardiovascular Psychophysiology* (p. 225).
- Raff, H., & Carroll, T. (2015). Cushing's syndrome: From physiological principles to diagnosis and clinical care: Physiology of Cushing's syndrome. *The Journal of Physiology*, 593(3), 493-506. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.282871>
- Reich, S. G. (2019). Essential Tremor. *Medical Clinics of North America*, 103(2), 351-356. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.016>
- Richtsfeld, M., Blobner, M., Yasuhara, S., Fink, H., & Martyn, J. (2013). Prolonged Administration of Pyridostigmine Impairs Neuromuscular Function with and without Down- regulation of

Acetylcholine Receptors. *Critical Care Medicine*, 119(2), 10.  
<https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318291c02e>

Rivner, M. H., Quarles, B. M., Pan, J. X., Yu, Z., Howard, J. F., Corse, A., Dimachkie, M. M., Jackson, C., Vu, T., Small, G., Lisak, R. P., Belsh, J., Lee, I., Nowak, R. J., Baute, V., Scelsa, S., Fernandes, J. A., Simmons, Z., Swenson, A., ... Mei, L. (2020). Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia gravis: A multicenter study. *Muscle and Nerve*, 62(3), 333-343. <https://doi.org/10.1002/mus.26985>

RN, de la F., Rodrigues, B., Moraes Silva, I., Souza, L., Sirvente, R., Mostarda, C., De Angelis, K., Soares, P., Lacchini, S., Consolim Colombo, F., & Irigoyen, M. (2013). Cholinergic stimulation with pyridostigmine improves autonomic function in infarcted rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 40(9), 610-616. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12121>

Rodas, G., Pedret, C., Ramos, J., & Capdevila, L. (2008). Variabilidad de la frecuencia cardiaca: Concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (parte II). *Archivos de Medicina del Deporte*, 25(124), 119-127.

Romero, C. E. (2007). Depresión y enfermedad cardiovascular. 22, 16.

Schimmer, B. P., & Funder, J. W. (2018a). Hormona adrenocorticotrópica, esteroides suprarrenales y corteza suprarrenal. En Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica (13.a ed., pp. 849-857). McGraw Hill.

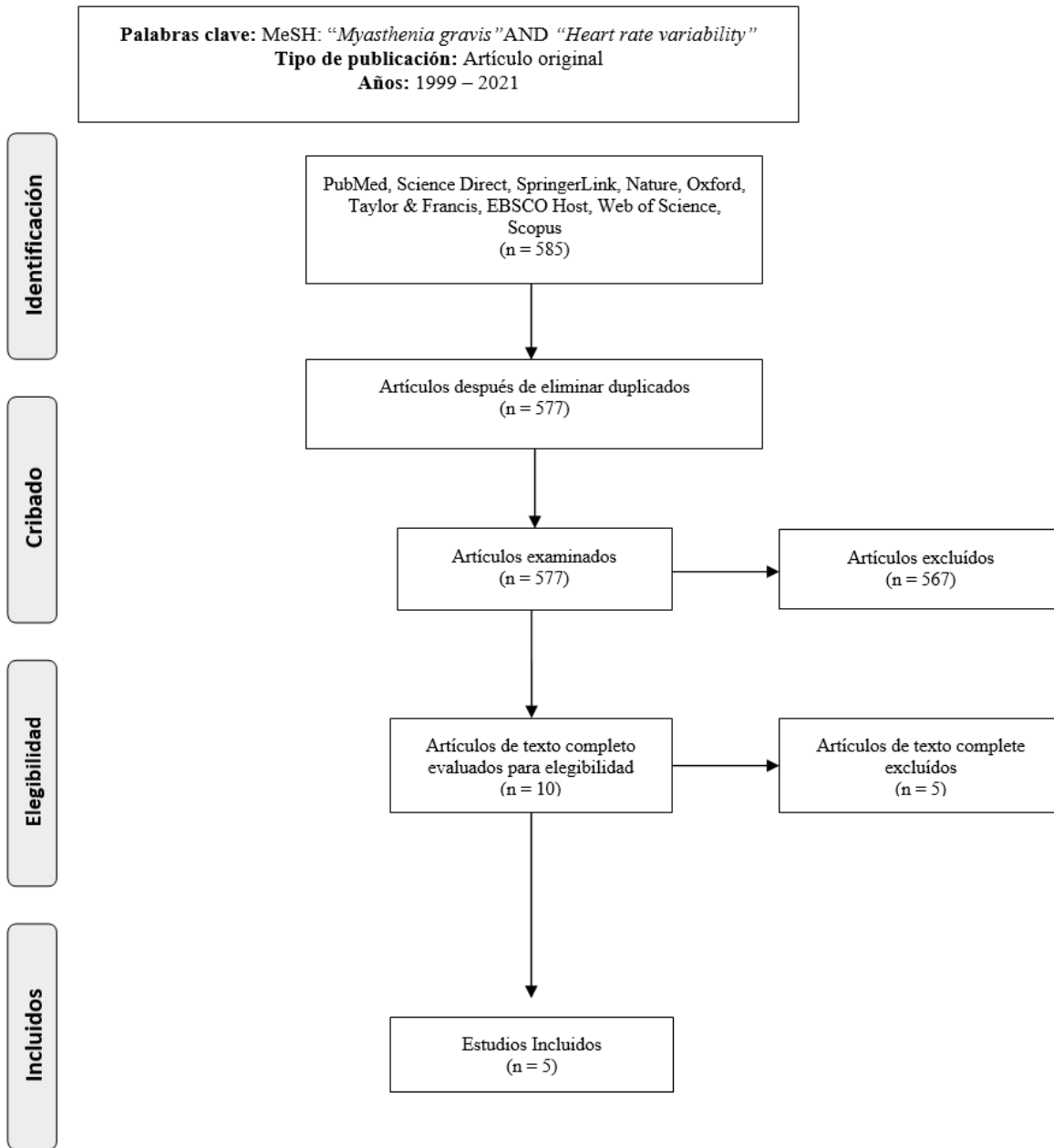
Schimmer, B. P., & Funder, J. W. (2018b). Hormona adrenocorticotrópica, esteroides suprarrenales y corteza suprarrenal. En Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica (13.a ed., pp. 849-857). McGraw Hill.

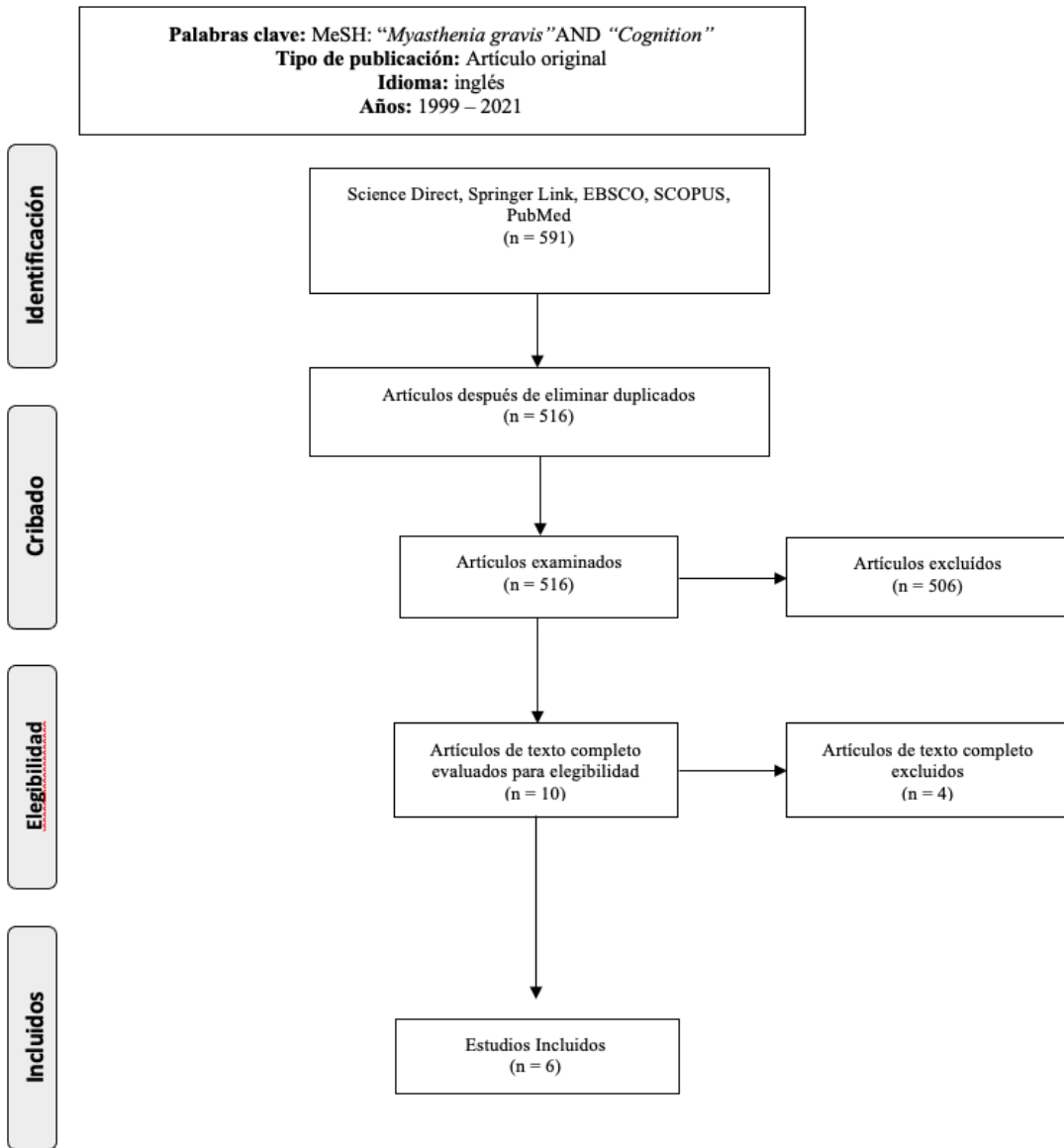
- Shady, S., MacLeod, D. I. A., & Fisher, H. S. (2004). Adaptation from invisible flicker. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(14), 5170-5173. <https://doi.org/10.1073/pnas.0303452101>
- Shaffer, F., & Venner, J. (2016). Anatomía y fisiología de la variabilidad del ritmo cardíaco. En D. Moss & F. Shaffer (Eds.), *Fundamentos del Biofeedback de Variabilidad del Ritmo Cardíaco (HRV): Un libro de lecturas* (1.a ed., pp. 57-58). Asociación para la Psicofisiología Aplicada y el Biofeedback.
- Shivamurthy, P., & Parker, M. W. (2014). Cardiac manifestations of myasthenia gravis: A systematic review. *IJC Metabolic and Endocrine*, 5, 3-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcme.2014.08.003>
- Sitek, E. J., Bilińska, M. M., Wiczorek, D., & Nyka, W. M. (2009). Neuropsychological assessment in myasthenia gravis. *Neurological Sciences*, 30(1), 9-14. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0001-y>
- Suzuki, S., Baba, A., Kaida, K., Utsugisawa, K., Kita, Y., Tsugawa, J., Ogawa, G., Nagane, Y., Kuwana, M., & Suzuki, N. (2014). Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti-Kv1.4 antibodies. *European Journal of Neurology*, 21(2), 223-230. <https://doi.org/10.1111/ene.12234>
- Taylor, P. (2018). Agentes anticolinesterásicos. En Goodman & Gilman: *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (13.a ed., pp. 171-173).
- Tekeli, H., Senol, M. G., Altundag, A., Yalcinkaya, E., Kendirli, M. T., Yaşar, H., Salihoglu, M., Saglam, O., Cayonu, M., Cesmeçi, E., & Hummel, T. (2015). Olfactory and gustatory dysfunction in Myasthenia gravis: A study in Turkish patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 356(1-2), 188-192. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.06.054>

- Thanaviratananich, S., Katirji, B., & Alshekhlee, A. (2014). Broken heart syndrome during myasthenic crisis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 15(3), 90-95. <https://doi.org/10.1097/CND.0000000000000022>
- Tolosa-Tort, P., Chiquete, E., Domínguez-Moreno, R., Vega-Boada, F., Reyes-Melo, I., Flores-Silva, F., Sentíes-Madrid, H., Estañol-Vidal, B., García-Ramos, G., Herrera-Hernández, M., Ruiz-Sandoval, J. L., & Cantú-Brito, C. (2015). Miastenia gravis (MG) en adultos de instituciones pertenecientes al sistema público sanitario mexicano: Un análisis de egresos hospitalarios durante el año 2010. *Gaceta Medica de Mexico*, 151(1), 47-53.
- Vernino, S., Sandroni, P., Singer, W., & Low, P. A. (2008). Autonomic ganglia: Target and novel therapeutic tool. *Neurology*, 70(20), 1926-1932. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000312280.44805.5d>
- Whitehouse, P. J. (2014). Nicotinic Receptors. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, 3, 587-589. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385157-4.00070-1>
- Wolfe, G. I., Kaminski, H. J., Aban, I. B., Minisman, G., Kuo, H. C., Marx, A., Ströbel, P., Mazia, C., Oger, J., Cea, J. G., Heckmann, J. M., Evoli, A., Nix, W., Ciafaloni, E., Antonini, G., Witoonpanich, R., King, J. O., Beydoun, S. R., Chalk, C. H., ... Cutter, G. R. (2016). Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine*, 375(6), 511-522. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602489>
- Ybarra, M. I., Kummer, A., Frota Comini, E. R., Oliveira, J. T. de, Gomez, R. S., & Teixeira, A. L. (2011). Psychiatric disorders in myasthenia gravis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 69(2a), 176-179. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000200006>

Apéndices

Apéndice 1 Revisión bibliográfica







**Apendice 2 Cambios significativos de las variables en relación con el basal inicial**

Variable	Flicker 1	ASR	Restas	CES-D	Handgrip	Flicker 2	Sostén	Basal 2	Estadístico - Significancia
RR									$X^2(8): 28.438, p < 0.001$
SDNN (ms)		↑							$X^2(8): 24.324, p = 0.002$
SDSD (ms)		↑							$X^2(8): 22.190, p = 0.050$
rMSSD (ms)		↑							$X^2(8): 20.762, p = 0.008$
pNN20									$X^2(8): 28.190, p < 0.001$
pNN50		↑							$X^2(8): 31.067, p < 0.001$
Conductancia									
TTP									
TTP/RR									$X^2(8): 17.962, p = 0.022$

Se muestran las variables que tuvieron cambios significativos en relación con el basal 1, además se muestra el estadístico de prueba y el valor de la p

↑ Aumento de la variable

**Apéndice 3 Tabla de datos de pacientes**

	P1	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	99.90	0.00	-0.41	-11.88	0.00	0.47	0.34
	TTP (z)	82.18	0.00	-0.36	-10.09	0.00	0.43	0.29
	TTP/RR (z)	25.11	0.00	0.19	5.14	0.00	0.27	0.12
	Conductancia (z)	0.38	0.54	-0.02	-0.61	0.54	0.10	-0.05
ASR	Intervalo R (z)	5.50	0.02	-0.09	-2.40	0.02	0.16	0.02
	TTP (z)	15.44	0.00	0.14	4.16	0.00	0.21	0.08
	TTP/RR (z)	21.94	0.00	0.17	4.92	0.00	0.24	0.10
	Conductancia (z)	1.51	0.22	-0.04	-1.23	0.22	0.12	-0.03
Restas	Intervalo R (z)	152.27	0.00	-0.53	-21.61	0.00	0.58	0.48
	TTP (z)	32.57	0.00	-0.23	-5.99	0.00	0.30	0.15
	TTP/RR (z)	115.41	0.00	0.44	13.91	0.00	0.50	0.38
	Conductancia (z)	0.69	0.41	-0.03	-0.83	0.41	0.11	-0.04
CES-D	Intervalo R (z)	73.68	0.00	-0.35	-9.95	0.00	0.42	0.28
	TTP (z)	11.45	0.00	-0.13	-3.43	0.00	0.21	0.06
	TTP/RR (z)	51.29	0.00	0.29	7.72	0.00	0.36	0.21
	Conductancia (z)	0.08	0.78	-0.01	-0.27	0.78	0.09	-0.07
Handgrip	Intervalo R (z)	6.08	0.01	-0.05	-2.58	0.01	0.09	0.01
	TTP (z)	4.03	0.04	-0.04	-2.00	0.05	0.08	0.00
	TTP/RR (z)	0.15	0.70	0.01	0.39	0.70	0.05	-0.03
	Conductancia (z)	1.60	0.21	-0.03	-1.26	0.21	0.07	-0.01
Flicker 2	Intervalo R (z)	8.15	0.00	-0.11	-2.89	0.00	0.19	0.04
	TTP (z)	69.28	0.00	-0.33	-9.15	0.00	0.40	0.26
	TTP/RR (z)	6.47	0.01	-0.10	-2.57	0.01	0.17	0.02
	Conductancia (z)	0.26	0.61	0.02	0.51	0.61	0.09	-0.06
Sosten	Intervalo R (z)	7.22	0.01	-0.09	-2.77	0.01	0.16	0.03
	TTP (z)	0.00	0.97	0.00	0.04	0.97	0.07	-0.07
	TTP/RR (z)	2.00	0.16	0.05	1.41	0.16	0.11	-0.02
	Conductancia (z)	0.24	0.63	0.02	0.49	0.63	0.08	-0.05
Basal 2	Intervalo R (z)	7.69	0.01	0.10	2.79	0.01	0.18	0.03
	TTP (z)	76.47	0.00	-0.33	-9.47	0.00	0.40	0.27
	TTP/RR (z)	30.56	0.00	-0.21	-5.70	0.00	0.28	0.14
	Conductancia (z)	1.15	0.28	-0.04	-1.07	0.28	0.11	-0.03

	P2	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	40.68	0.00	-0.23	-6.65	0.00	0.30	0.16
	TTP (z)	120.76	0.00	0.40	12.57	0.00	0.46	0.34
	TTP/RR (z)	126.74	0.00	0.41	12.95	0.00	0.47	0.35
	Conductancia (z)	0.40	0.53	-0.02	-0.63	0.53	0.09	-0.05
ASR	Intervalo R (z)	62.05	0.00	0.28	8.88	0.00	0.34	0.22
	TTP (z)	56.73	0.00	0.27	8.49	0.00	0.33	0.21
	TTP/RR (z)	2.97	0.08	-0.06	-1.74	0.08	0.13	-0.01
	Conductancia (z)	16.31	0.00	0.14	4.05	0.00	0.21	0.07
Restas	Intervalo R (z)	32.03	0.00	-0.20	-6.32	0.00	0.26	0.14
	TTP (z)	59.90	0.00	0.27	8.89	0.00	0.32	0.21
	TTP/RR (z)	70.61	0.00	0.29	9.85	0.00	0.35	0.23
	Conductancia (z)	0.04	0.84	-0.01	-0.21	0.84	0.07	-0.06
CES-D	Intervalo R (z)	49.09	0.00	-0.26	-7.48	0.00	0.33	0.19
	TTP (z)	75.23	0.00	0.32	9.45	0.00	0.38	0.25
	TTP/RR (z)	102.37	0.00	0.37	11.45	0.00	0.44	0.31
	Conductancia (z)	1.86	0.17	0.05	1.36	0.17	0.12	-0.02
Handgrip	Intervalo R (z)	23.53	0.00	-0.11	-5.60	0.00	0.14	0.07
	TTP (z)	0.53	0.47	0.02	0.73	0.47	0.06	-0.03
	TTP/RR (z)	29.15	0.00	0.12	5.63	0.00	0.16	0.08
	Conductancia (z)	2.96	0.09	-0.04	-1.82	0.07	0.08	0.00
Flicker 2	Intervalo R (z)	55.57	0.00	-0.28	-8.42	0.00	0.35	0.22
	TTP (z)	114.80	0.00	0.41	13.45	0.00	0.46	0.35
	TTP/RR (z)	136.96	0.00	0.44	15.56	0.00	0.50	0.39
	Conductancia (z)	178.47	0.00	0.50	17.82	0.00	0.55	0.44
Sosten	Intervalo R (z)	2.43	0.12	-0.05	-1.58	0.11	0.11	-0.01
	TTP (z)	45.72	0.00	0.21	7.52	0.00	0.27	0.16
	TTP/RR (z)	46.59	0.00	0.22	7.53	0.00	0.27	0.16
	Conductancia (z)	94.77	0.00	0.32	11.19	0.00	0.37	0.26
Basal 2	Intervalo R (z)	1.45	0.23	-0.04	-1.21	0.23	0.11	-0.03
	TTP (z)	104.32	0.00	0.37	11.36	0.00	0.43	0.30
	TTP/RR (z)	101.36	0.00	0.36	11.11	0.00	0.42	0.30
	Conductancia (z)	2.79	0.09	-0.06	-1.68	0.09	0.13	-0.01

	P3	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	2.19	0.14	-0.05	-1.48	0.14	0.12	-0.02
	TTP (z)	12.93	0.00	0.12	3.62	0.00	0.19	0.06
	TTP/RR (z)	12.88	0.00	0.12	3.62	0.00	0.19	0.06
	Conductancia (z)	39.83	0.00	0.22	6.38	0.00	0.29	0.15
ASR	Intervalo R (z)	53.32	0.00	0.21	8.51	0.00	0.26	0.16
	TTP (z)	13.27	0.00	-0.11	-3.94	0.00	0.16	0.05
	TTP/RR (z)	44.89	0.00	-0.20	-8.19	0.00	0.25	0.15
	Conductancia (z)	6.10	0.01	0.08	2.31	0.02	0.14	0.01
Restas	Intervalo R (z)	42.06	0.00	-0.21	-7.19	0.00	0.27	0.15
	TTP (z)	0.50	0.48	-0.02	-0.71	0.48	0.09	-0.04
	TTP/RR (z)	1.71	0.19	0.04	1.30	0.19	0.10	-0.02
	Conductancia (z)	23.29	0.00	0.17	4.63	0.00	0.24	0.10
CES-D	Intervalo R (z)	8.58	0.00	-0.10	-2.97	0.00	0.17	0.03
	TTP (z)	0.91	0.34	0.03	0.95	0.34	0.10	-0.04
	TTP/RR (z)	5.61	0.02	0.08	2.37	0.02	0.15	0.01
	Conductancia (z)	12.95	0.00	0.13	3.55	0.00	0.20	0.06
Handgrip	Intervalo R (z)	2.24	0.13	0.03	1.51	0.13	0.06	-0.01
	TTP (z)	13.46	0.00	-0.07	-4.25	0.00	0.10	0.04
	TTP/RR (z)	13.77	0.00	-0.07	-4.17	0.00	0.10	0.04
	Conductancia (z)	27.32	0.00	0.10	4.05	0.00	0.15	0.05
Flicker 2	Intervalo R (z)	37.20	0.00	-0.22	-6.45	0.00	0.28	0.15
	TTP (z)	67.91	0.00	-0.31	-9.67	0.00	0.37	0.24
	TTP/RR (z)	11.33	0.00	-0.12	-3.45	0.00	0.19	0.05
	Conductancia (z)	23.74	0.00	0.18	4.83	0.00	0.25	0.11
Sosten	Intervalo R (z)	11.44	0.00	0.10	3.48	0.00	0.16	0.04
	TTP (z)	5.14	0.02	-0.07	-2.35	0.02	0.13	0.01
	TTP/RR (z)	10.85	0.00	-0.10	-3.47	0.00	0.16	0.04
	Conductancia (z)	3.09	0.08	0.06	1.67	0.09	0.12	-0.01
Basal 2	Intervalo R (z)	13.56	0.00	0.12	3.71	0.00	0.18	0.06
	TTP (z)	220.67	0.00	-0.57	-23.50	0.00	0.61	0.52
	TTP/RR (z)	248.88	0.00	-0.60	-27.14	0.00	0.64	0.56
	Conductancia (z)	30.93	0.00	-0.21	-5.82	0.00	0.29	0.14

	P4	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	25.76	0.00	0.19	5.24	0.00	0.26	0.12
	TTP (z)	63.53	0.00	-0.31	-9.16	0.00	0.38	0.24
	TTP/RR (z)	61.47	0.00	-0.30	-8.89	0.00	0.37	0.24
	Conductancia (z)	6.71	0.01	0.10	2.56	0.01	0.18	0.02
ASR	Intervalo R (z)	63.75	0.00	0.26	9.44	0.00	0.32	0.21
	TTP (z)	79.00	0.00	0.29	10.41	0.00	0.35	0.24
	TTP/RR (z)	8.34	0.00	-0.10	-3.00	0.00	0.16	0.03
	Conductancia (z)	0.02	0.88	0.01	0.15	0.88	0.08	-0.07
Restas	Intervalo R (z)	12.41	0.00	0.12	3.60	0.00	0.18	0.05
	TTP (z)	16.39	0.00	-0.14	-4.37	0.00	0.20	0.08
	TTP/RR (z)	24.35	0.00	-0.17	-5.45	0.00	0.23	0.11
	Conductancia (z)	0.32	0.57	0.02	0.56	0.58	0.09	-0.05
CES-D	Intervalo R (z)	169.45	0.00	0.51	19.35	0.00	0.56	0.46
	TTP (z)	51.34	0.00	-0.28	-7.97	0.00	0.34	0.21
	TTP/RR (z)	124.95	0.00	-0.45	-15.59	0.00	0.50	0.39
	Conductancia (z)	3.63	0.06	-0.08	-1.96	0.05	0.16	0.00
Handgrip	Intervalo R (z)	13.76	0.00	0.07	3.77	0.00	0.10	0.03
	TTP (z)	16.69	0.00	0.08	3.97	0.00	0.11	0.04
	TTP/RR (z)	2.20	0.14	0.03	1.46	0.14	0.06	-0.01
	Conductancia (z)	1.61	0.20	-0.03	-1.49	0.14	0.06	-0.01
Flicker 2	Intervalo R (z)	36.46	0.00	0.22	6.30	0.00	0.29	0.15
	TTP (z)	51.67	0.00	0.26	7.59	0.00	0.33	0.20
	TTP/RR (z)	0.74	0.39	-0.03	-0.86	0.39	0.10	-0.04
	Conductancia (z)	5.27	0.02	-0.10	-2.36	0.02	0.18	0.02
Sosten	Intervalo R (z)	56.88	0.00	0.22	8.79	0.00	0.27	0.17
	TTP (z)	7.99	0.00	-0.08	-2.98	0.00	0.14	0.03
	TTP/RR (z)	21.25	0.00	-0.14	-5.13	0.00	0.19	0.09
	Conductancia (z)	22.26	0.00	-0.17	-7.54	0.00	0.22	0.13
Basal 2	Intervalo R (z)	13.19	0.00	0.13	3.66	0.00	0.19	0.06
	TTP (z)	61.71	0.00	-0.29	-8.40	0.00	0.36	0.22
	TTP/RR (z)	44.24	0.00	-0.24	-6.94	0.00	0.31	0.17
	Conductancia (z)	48.33	0.00	-0.30	-7.81	0.00	0.38	0.23

	P5	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	37.38	0.00	-0.27	-6.44	0.00	0.35	0.19
	TTP (z)	15.78	0.00	-0.19	-4.13	0.00	0.27	0.10
	TTP/RR (z)	14.53	0.00	-0.18	-3.96	0.00	0.27	0.09
	Conductancia (z)	0.67	0.41	0.03	0.82	0.41	0.12	-0.05
ASR	Intervalo R (z)	1.89	0.17	0.05	1.40	0.16	0.13	-0.02
	TTP (z)	2.44	0.12	0.06	1.52	0.13	0.14	-0.02
	TTP/RR (z)	3.10	0.08	0.07	1.71	0.09	0.15	-0.01
	Conductancia (z)	0.26	0.61	0.02	0.51	0.61	0.10	-0.06
Restas	Intervalo R (z)	66.95	0.00	-0.38	-9.99	0.00	0.45	0.30
	TTP (z)	60.08	0.00	-0.39	-12.54	0.00	0.45	0.33
	TTP/RR (z)	58.31	0.00	-0.39	-12.40	0.00	0.45	0.33
	Conductancia (z)	0.16	0.69	-0.02	-0.40	0.69	0.11	-0.07
CES-D	Intervalo R (z)	6.39	0.01	-0.12	-2.55	0.01	0.20	0.03
	TTP (z)	12.51	0.00	-0.17	-3.78	0.00	0.26	0.08
	TTP/RR (z)	11.46	0.00	-0.16	-3.61	0.00	0.25	0.08
	Conductancia (z)	0.06	0.80	-0.01	-0.25	0.80	0.10	-0.08
Handgrip	Intervalo R (z)	2.14	0.14	-0.03	-1.44	0.15	0.07	-0.01
	TTP (z)	6.95	0.01	-0.06	-3.42	0.00	0.09	0.03
	TTP/RR (z)	6.19	0.01	-0.05	-3.25	0.00	0.09	0.02
	Conductancia (z)	1.06	0.30	-0.03	-1.02	0.31	0.08	-0.02
Flicker 2	Intervalo R (z)	26.51	0.00	-0.24	-5.41	0.00	0.32	0.15
	TTP (z)	6.19	0.01	-0.12	-2.56	0.01	0.21	0.03
	TTP/RR (z)	5.42	0.02	-0.11	-2.40	0.02	0.20	0.02
	Conductancia (z)	0.36	0.55	-0.03	-0.60	0.55	0.11	-0.06
Sosten	Intervalo R (z)	27.75	0.00	0.19	6.56	0.00	0.24	0.13
	TTP (z)	47.40	0.00	0.24	6.90	0.00	0.31	0.17
	TTP/RR (z)	47.18	0.00	0.24	6.79	0.00	0.31	0.17
	Conductancia (z)	1.45	0.23	0.05	1.22	0.22	0.12	-0.03
Basal 2	Intervalo R (z)	26.44	0.00	0.23	5.14	0.00	0.32	0.14
	TTP (z)	97.59	0.00	0.45	9.88	0.00	0.54	0.36
	TTP/RR (z)	97.90	0.00	0.45	9.89	0.00	0.54	0.36
	Conductancia (z)	0.16	0.69	-0.02	-0.40	0.69	0.10	-0.07

	P6	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	0.07	0.79	0.01	0.27	0.79	0.08	-0.06
	TTP (z)	182.45	0.00	-0.50	-18.66	0.00	0.55	0.45
	TTP/RR (z)	40.45	0.00	-0.22	-6.58	0.00	0.29	0.16
	Conductancia (z)	10.88	0.00	0.12	3.30	0.00	0.19	0.05
ASR	Intervalo R (z)	3.14	0.08	-0.06	-1.84	0.07	0.12	0.00
	TTP (z)	29.81	0.00	-0.17	-5.73	0.00	0.23	0.11
	TTP/RR (z)	0.78	0.38	-0.03	-0.88	0.38	0.09	-0.03
	Conductancia (z)	0.42	0.52	-0.02	-0.65	0.51	0.08	-0.04
Restas	Intervalo R (z)	24.99	0.00	-0.22	-5.00	0.00	0.31	0.14
	TTP (z)	17.91	0.00	0.31	4.23	0.00	0.45	0.17
	TTP/RR (z)	17.68	0.00	0.18	4.20	0.00	0.27	0.10
	Conductancia (z)	10.17	0.00	-0.13	-3.19	0.00	0.22	0.05
CES-D	Intervalo R (z)	1.79	0.18	-0.05	-1.35	0.18	0.12	-0.02
	TTP (z)	191.60	0.00	-0.52	-20.64	0.00	0.57	0.47
	TTP/RR (z)	42.75	0.00	-0.23	-6.79	0.00	0.30	0.17
	Conductancia (z)	56.45	0.00	-0.29	-8.89	0.00	0.36	0.23
Handgrip	Intervalo R (z)	8.21	0.00	-0.06	-3.31	0.00	0.09	0.02
	TTP (z)	8.77	0.00	-0.06	-2.95	0.00	0.10	0.02
	TTP/RR (z)	7.48	0.01	0.06	3.01	0.00	0.09	0.02
	Conductancia (z)	4.87	0.03	0.05	2.05	0.04	0.09	0.00
Flicker 2	Intervalo R (z)	1.05	0.30	-0.04	-1.03	0.30	0.11	-0.03
	TTP (z)	186.54	0.00	-0.51	-20.05	0.00	0.56	0.46
	TTP/RR (z)	35.23	0.00	-0.21	-6.12	0.00	0.28	0.14
	Conductancia (z)	4.17	0.04	-0.08	-2.08	0.04	0.15	0.00
Sosten	Intervalo R (z)	42.56	0.00	0.20	6.54	0.00	0.26	0.14
	TTP (z)	2.32	0.13	0.05	1.54	0.12	0.11	-0.01
	TTP/RR (z)	41.05	0.00	-0.20	-6.63	0.00	0.25	0.14
	Conductancia (z)	22.01	0.00	-0.15	-5.68	0.00	0.20	0.10
Basal 2	Intervalo R (z)	1.13	0.29	0.04	1.07	0.29	0.10	-0.03
	TTP (z)	14.63	0.00	0.13	3.86	0.00	0.19	0.06
	TTP/RR (z)	0.16	0.69	-0.01	-0.41	0.69	0.08	-0.05
	Conductancia (z)	30.82	0.00	-0.20	-5.73	0.00	0.27	0.13

	P7	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	57.84	0.00	0.29	8.38	0.00	0.35	0.22
	TTP (z)	77.44	0.00	0.32	9.51	0.00	0.38	0.25
	TTP/RR (z)	0.98	0.32	-0.04	-0.99	0.32	0.11	-0.03
	Conductancia (z)	3.11	0.08	0.06	1.76	0.08	0.14	-0.01
ASR	Intervalo R (z)	5.81	0.02	-0.08	-2.40	0.02	0.14	0.01
	TTP (z)	37.70	0.00	-0.20	-7.38	0.00	0.26	0.15
	TTP/RR (z)	32.05	0.00	-0.19	-6.77	0.00	0.24	0.13
	Conductancia (z)	1.63	0.20	0.04	1.25	0.21	0.11	-0.02
Restas	Intervalo R (z)	52.27	0.00	0.27	8.49	0.00	0.33	0.21
	TTP (z)	54.71	0.00	-0.28	-8.83	0.00	0.34	0.22
	TTP/RR (z)	67.77	0.00	-0.31	-10.62	0.00	0.37	0.26
	Conductancia (z)	2.10	0.15	-0.05	-1.48	0.14	0.13	-0.02
CES-D	Intervalo R (z)	100.63	0.00	0.37	15.38	0.00	0.42	0.33
	TTP (z)	80.34	0.00	-0.33	-12.39	0.00	0.39	0.28
	TTP/RR (z)	83.98	0.00	-0.35	-13.53	0.00	0.40	0.30
	Conductancia (z)	7.67	0.01	-0.10	-2.93	0.00	0.17	0.03
Handgrip	Intervalo R (z)	25.27	0.00	-0.11	-4.98	0.00	0.15	0.07
	TTP (z)	19.35	0.00	-0.10	-5.22	0.00	0.14	0.06
	TTP/RR (z)	11.85	0.00	-0.08	-3.96	0.00	0.11	0.04
	Conductancia (z)	53.03	0.00	0.17	6.51	0.00	0.23	0.12
Flicker 2	Intervalo R (z)	107.41	0.00	0.40	14.98	0.00	0.45	0.35
	TTP (z)	34.08	0.00	-0.22	-6.42	0.00	0.29	0.15
	TTP/RR (z)	90.48	0.00	-0.37	-13.29	0.00	0.43	0.32
	Conductancia (z)	0.29	0.59	0.02	0.53	0.59	0.09	-0.05
Sosten	Intervalo R (z)	74.35	0.00	0.30	12.23	0.00	0.35	0.25
	TTP (z)	73.01	0.00	-0.30	-12.28	0.00	0.34	0.25
	TTP/RR (z)	68.71	0.00	-0.29	-12.16	0.00	0.34	0.24
	Conductancia (z)	6.19	0.01	-0.09	-2.66	0.01	0.15	0.02
Basal 2	Intervalo R (z)	170.12	0.00	0.51	18.33	0.00	0.56	0.45
	TTP (z)	225.59	0.00	-0.61	-30.61	0.00	0.65	0.57
	TTP/RR (z)	215.28	0.00	-0.60	-30.24	0.00	0.64	0.56
	Conductancia (z)	72.66	0.00	-0.34	-9.79	0.00	0.40	0.27

	P8	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	76.99	0.00	0.39	11.38	0.00	0.45	0.32
	TTP (z)	129.12	0.00	0.50	17.22	0.00	0.55	0.44
	TTP/RR (z)	63.97	0.00	0.35	9.71	0.00	0.42	0.28
	Conductancia (z)	0.00	1.00	0.00	0.00	1.00	0.08	-0.08
ASR	Intervalo R (z)	0.72	0.40	-0.03	-0.85	0.40	0.10	-0.04
	TTP (z)	60.33	0.00	0.28	9.31	0.00	0.34	0.22
	TTP/RR (z)	40.77	0.00	0.24	7.70	0.00	0.30	0.18
	Conductancia (z)	2.38	0.12	-0.06	-1.56	0.12	0.13	-0.01
Restas	Intervalo R (z)	15.06	0.00	0.17	4.03	0.00	0.25	0.09
	TTP (z)	79.24	0.00	0.38	10.72	0.00	0.45	0.31
	TTP/RR (z)	34.75	0.00	0.25	6.45	0.00	0.33	0.18
	Conductancia (z)	2.15	0.14	-0.06	-1.48	0.14	0.14	-0.02
CES-D	Intervalo R (z)	13.68	0.00	-0.15	-3.76	0.00	0.23	0.07
	TTP (z)	0.44	0.51	-0.03	-0.66	0.51	0.11	-0.05
	TTP/RR (z)	4.08	0.04	0.08	2.03	0.04	0.16	0.00
	Conductancia (z)	26.76	0.00	0.21	5.33	0.00	0.28	0.13
Handgrip	Intervalo R (z)	0.26	0.61	0.01	0.52	0.61	0.04	-0.03
	TTP (z)	5.31	0.02	0.04	2.25	0.02	0.08	0.01
	TTP/RR (z)	9.28	0.00	0.06	3.25	0.00	0.09	0.02
	Conductancia (z)	4.85	0.03	0.03	2.19	0.03	0.07	0.00
Flicker 2	Intervalo R (z)	38.14	0.00	0.26	6.56	0.00	0.34	0.18
	TTP (z)	89.29	0.00	0.40	10.86	0.00	0.47	0.33
	TTP/RR (z)	16.46	0.00	0.17	4.15	0.00	0.25	0.09
	Conductancia (z)	63.87	0.00	-0.34	-8.94	0.00	0.41	0.26
Sosten	Intervalo R (z)	12.22	0.00	0.11	3.74	0.00	0.17	0.05
	TTP (z)	32.64	0.00	0.18	6.15	0.00	0.24	0.12
	TTP/RR (z)	1.19	0.28	0.03	1.10	0.27	0.10	-0.03
	Conductancia (z)	0.01	0.94	0.00	-0.07	0.94	0.06	-0.06
Basal 2	Intervalo R (z)	205.16	0.00	0.65	30.28	0.00	0.69	0.61
	TTP (z)	35.61	0.00	0.24	6.16	0.00	0.31	0.16
	TTP/RR (z)	121.06	0.00	-0.46	-13.28	0.00	0.53	0.39
	Conductancia (z)	59.58	0.00	-0.31	-8.32	0.00	0.39	0.24

	P9	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	42.45	0.00	-0.25	-6.99	0.00	0.32	0.18
	TTP (z)	81.25	0.00	0.35	10.20	0.00	0.42	0.28
	TTP/RR (z)	62.03	0.00	0.31	8.69	0.00	0.37	0.24
	Conductancia (z)	0.09	0.77	0.01	0.30	0.77	0.09	-0.07
ASR	Intervalo R (z)	1.99	0.16	0.05	1.42	0.16	0.11	-0.02
	TTP (z)	35.57	0.00	0.20	6.28	0.00	0.26	0.14
	TTP/RR (z)	6.06	0.01	0.08	2.47	0.01	0.15	0.02
	Conductancia (z)	0.81	0.37	-0.03	-0.92	0.36	0.10	-0.04
Restas	Intervalo R (z)	40.89	0.00	-0.25	-6.96	0.00	0.31	0.18
	TTP (z)	6.63	0.01	0.10	2.58	0.01	0.17	0.02
	TTP/RR (z)	52.01	0.00	0.28	7.94	0.00	0.34	0.21
	Conductancia (z)	6.40	0.01	0.10	2.49	0.01	0.18	0.02
CES-D	Intervalo R (z)	3.45	0.06	0.07	1.87	0.06	0.14	0.00
	TTP (z)	166.51	0.00	0.51	17.50	0.00	0.57	0.45
	TTP/RR (z)	34.86	0.00	0.22	6.14	0.00	0.30	0.15
	Conductancia (z)	0.05	1.00	0.00	0.08	0.93	0.08	-0.07
Handgrip	Intervalo R (z)	7.29	0.06	0.06	2.79	0.01	0.11	0.02
	TTP (z)	17.25	0.00	0.10	4.11	0.00	0.15	0.05
	TTP/RR (z)	0.07	1.00	-0.01	-0.26	0.79	0.05	-0.04
	Conductancia (z)	0.02	1.00	0.00	-0.14	0.89	0.06	-0.05
Flicker 2	Intervalo R (z)	129.40	0.00	0.46	17.46	0.00	0.51	0.41
	TTP (z)	159.15	0.00	0.50	18.76	0.00	0.55	0.44
	TTP/RR (z)	8.97	0.03	0.11	3.02	0.00	0.19	0.04
	Conductancia (z)	0.12	0.99	-0.01	-0.32	0.75	0.09	-0.07
Sosten	Intervalo R (z)	3.13	0.37	0.06	1.79	0.07	0.13	-0.01
	TTP (z)	63.90	0.00	-0.29	-11.17	0.00	0.34	0.24
	TTP/RR (z)	67.44	0.00	-0.29	-11.14	0.00	0.34	0.24
	Conductancia (z)	13.91	0.00	-0.14	-4.34	0.00	0.20	0.08
Basal 2	Intervalo R (z)	121.65	0.00	0.43	13.01	0.00	0.49	0.36
	TTP (z)	135.70	0.00	-0.47	-14.87	0.00	0.53	0.41
	TTP/RR (z)	155.61	0.00	-0.50	-16.54	0.00	0.56	0.44
	Conductancia (z)	3.94	0.27	-0.08	-1.98	0.05	0.15	0.00

	P10	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	36.06	0.00	0.20	6.01	0.00	0.27	0.14
	TTP (z)	51.15	0.00	0.24	7.15	0.00	0.31	0.18
	TTP/RR (z)	0.00	0.95	0.00	-0.06	0.95	0.07	-0.06
	Conductancia (z)	2.52	0.11	-0.06	-1.59	0.11	0.13	-0.01
ASR	Intervalo R (z)	6.36	0.01	0.08	2.52	0.01	0.14	0.02
	TTP (z)	3.30	0.07	-0.06	-1.82	0.07	0.12	0.00
	TTP/RR (z)	3.71	0.05	-0.06	-1.93	0.05	0.12	0.00
	Conductancia (z)	9.16	0.00	-0.10	-3.03	0.00	0.16	0.03
Restas	Intervalo R (z)	6.31	0.01	-0.08	-2.51	0.01	0.14	0.02
	TTP (z)	48.68	0.00	0.22	6.98	0.00	0.28	0.16
	TTP/RR (z)	48.11	0.00	0.22	6.94	0.00	0.28	0.16
	Conductancia (z)	0.28	0.59	-0.02	-0.53	0.59	0.09	-0.05
CES-D	Intervalo R (z)	13.19	0.00	-0.12	-3.63	0.00	0.19	0.06
	TTP (z)	76.23	0.00	-0.30	-8.73	0.00	0.37	0.23
	TTP/RR (z)	85.69	0.00	-0.31	-9.26	0.00	0.38	0.25
	Conductancia (z)	151.66	0.00	-0.41	-12.32	0.00	0.47	0.34
Handgrip	Intervalo R (z)	7.62	0.01	0.06	2.76	0.01	0.11	0.02
	TTP (z)	25.22	0.00	-0.11	-5.02	0.00	0.16	0.07
	TTP/RR (z)	28.11	0.00	-0.12	-5.30	0.00	0.16	0.07
	Conductancia (z)	51.61	0.00	-0.17	-7.18	0.00	0.21	0.12
Flicker 2	Intervalo R (z)	0.00	0.97	0.00	0.04	0.97	0.07	-0.07
	TTP (z)	76.23	0.00	-0.30	-8.73	0.00	0.37	0.23
	TTP/RR (z)	82.01	0.00	-0.30	-9.06	0.00	0.37	0.24
	Conductancia (z)	160.63	0.00	-0.43	-12.67	0.00	0.49	0.36
Sosten	Intervalo R (z)	48.97	0.00	-0.23	-7.00	0.00	0.30	0.17
	TTP (z)	66.92	0.00	-0.27	-8.18	0.00	0.33	0.21
	TTP/RR (z)	75.28	0.00	-0.28	-8.68	0.00	0.35	0.22
	Conductancia (z)	131.04	0.00	-0.37	-11.45	0.00	0.43	0.31
Basal 2	Intervalo R (z)	32.33	0.00	-0.20	-5.69	0.00	0.27	0.13
	TTP (z)	261.00	0.00	-0.64	-16.16	0.00	0.72	0.56
	TTP/RR (z)	264.38	0.00	-0.62	-16.26	0.00	0.70	0.55
	Conductancia (z)	441.21	0.00	-0.74	-21.01	0.00	0.81	0.67

	P11	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	0.03	0.87	0.01	0.16	0.87	0.07	-0.06
	TTP (z)	101.32	0.00	-0.35	-10.07	0.00	0.42	0.29
	TTP/RR (z)	14.16	0.00	-0.07	-3.76	0.00	0.10	0.03
	Conductancia (z)	3.41	0.06	0.06	1.85	0.06	0.13	0.00
ASR	Intervalo R (z)	6.10	0.01	0.08	2.47	0.01	0.14	0.02
	TTP (z)	17.15	0.00	0.13	4.14	0.00	0.19	0.07
	TTP/RR (z)	7.92	0.00	-0.09	-2.81	0.00	0.15	0.03
	Conductancia (z)	6.29	0.01	0.08	2.51	0.01	0.14	0.02
Restas	Intervalo R (z)	50.18	0.00	-0.24	-7.08	0.00	0.30	0.17
	TTP (z)	79.47	0.00	-0.30	-8.91	0.00	0.36	0.23
	TTP/RR (z)	6.47	0.01	-0.08	-2.54	0.01	0.15	0.02
	Conductancia (z)	3.17	0.08	0.06	1.78	0.08	0.12	-0.01
CES-D	Intervalo R (z)	47.00	0.00	-0.25	-6.86	0.00	0.32	0.18
	TTP (z)	157.79	0.00	-0.47	-12.56	0.00	0.54	0.40
	TTP/RR (z)	171.36	0.00	-0.48	-13.09	0.00	0.56	0.41
	Conductancia (z)	57.91	0.00	-0.30	-7.61	0.00	0.38	0.23
Handgrip	Intervalo R (z)	1.30	0.25	0.02	1.14	0.25	0.06	-0.02
	TTP (z)	22.60	0.00	-0.09	-4.75	0.00	0.13	0.05
	TTP/RR (z)	24.22	0.00	-0.09	-4.92	0.00	0.13	0.06
	Conductancia (z)	12.43	0.00	-0.07	-3.53	0.00	0.11	0.03
Flicker 2	Intervalo R (z)	3.34	0.07	-0.06	-1.83	0.07	0.13	0.00
	TTP (z)	108.37	0.00	-0.36	-10.41	0.00	0.43	0.29
	TTP/RR (z)	16.41	0.00	-0.07	-4.05	0.00	0.10	0.03
	Conductancia (z)	50.10	0.00	-0.27	-7.08	0.00	0.34	0.19
Sosten	Intervalo R (z)	7.56	0.01	0.09	2.75	0.01	0.15	0.03
	TTP (z)	95.39	0.00	-0.33	-9.77	0.00	0.40	0.26
	TTP/RR (z)	104.08	0.00	-0.34	-10.20	0.00	0.41	0.28
	Conductancia (z)	34.28	0.00	-0.21	-5.85	0.00	0.28	0.14
Basal 2	Intervalo R (z)	2.68	0.10	-0.05	-1.64	0.10	0.12	-0.01
	TTP (z)	301.44	0.00	-0.66	-17.36	0.00	0.73	0.58
	TTP/RR (z)	321.01	0.00	-0.67	-17.92	0.00	0.74	0.59
	Conductancia (z)	133.77	0.00	-0.48	-11.57	0.00	0.56	0.39

	P12	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	30.10	0.00	0.20	5.49	0.00	0.27	0.13
	TTP (z)	119.39	0.00	0.40	10.93	0.00	0.47	0.33
	TTP/RR (z)	90.39	0.00	0.34	9.51	0.00	0.41	0.27
	Conductancia (z)	8.83	0.00	-0.11	-2.97	0.00	0.18	0.04
ASR	Intervalo R (z)	33.01	0.00	0.18	5.75	0.00	0.24	0.12
	TTP (z)	67.04	0.00	0.25	8.19	0.00	0.31	0.19
	TTP/RR (z)	27.51	0.00	0.16	5.24	0.00	0.22	0.10
	Conductancia (z)	0.32	0.57	0.02	0.57	0.57	0.08	-0.04
Restas	Intervalo R (z)	31.89	0.00	-0.20	-5.65	0.00	0.26	0.13
	TTP (z)	72.20	0.00	0.30	8.50	0.00	0.37	0.23
	TTP/RR (z)	61.63	0.00	0.27	7.85	0.00	0.34	0.21
	Conductancia (z)	0.05	0.83	0.01	0.21	0.83	0.08	-0.06
CES-D	Intervalo R (z)	0.26	0.61	0.02	0.51	0.61	0.08	-0.05
	TTP (z)	284.92	0.00	-0.67	-16.88	0.00	0.75	0.60
	TTP/RR (z)	252.37	0.00	-0.63	-15.89	0.00	0.71	0.55
	Conductancia (z)	241.37	0.00	-0.63	-15.54	0.00	0.71	0.55
Handgrip	Intervalo R (z)	12.62	0.00	0.07	3.55	0.00	0.11	0.03
	TTP (z)	19.33	0.00	-0.09	-4.40	0.00	0.13	0.05
	TTP/RR (z)	18.10	0.00	-0.09	-4.25	0.00	0.13	0.05
	Conductancia (z)	16.84	0.00	-0.09	-4.10	0.00	0.13	0.05
Flicker 2	Intervalo R (z)	0.30	0.59	-0.02	-0.54	0.59	0.09	-0.05
	TTP (z)	89.04	0.00	-0.35	-9.44	0.00	0.42	0.27
	TTP/RR (z)	84.09	0.00	-0.33	-9.17	0.00	0.41	0.26
	Conductancia (z)	80.06	0.00	-0.34	-8.95	0.00	0.41	0.26
Sosten	Intervalo R (z)	2.11	0.15	-0.04	-1.45	0.15	0.10	-0.01
	TTP (z)	44.64	0.00	-0.20	-6.68	0.00	0.25	0.14
	TTP/RR (z)	42.96	0.00	-0.19	-6.55	0.00	0.25	0.13
	Conductancia (z)	40.80	0.00	-0.19	-6.39	0.00	0.25	0.13
Basal 2	Intervalo R (z)	134.33	0.00	0.44	11.59	0.00	0.52	0.37
	TTP (z)	231.52	0.00	-0.62	-15.22	0.00	0.70	0.54
	TTP/RR (z)	227.03	0.00	-0.62	-15.07	0.00	0.70	0.54
	Conductancia (z)	212.97	0.00	-0.61	-14.59	0.00	0.69	0.53

	P13	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	47.57	0.00	0.27	6.90	0.00	0.35	0.19
	TTP (z)	55.47	0.00	0.29	7.45	0.00	0.37	0.21
	TTP/RR (z)	19.82	0.00	-0.17	-4.45	0.00	0.25	0.10
	Conductancia (z)	46.19	0.00	-0.31	-6.80	0.00	0.41	0.22
ASR	Intervalo R (z)	0.80	0.37	-0.03	-0.89	0.37	0.10	-0.04
	TTP (z)	5.07	0.02	0.08	2.25	0.02	0.15	0.01
	TTP/RR (z)	2.18	0.14	0.05	1.48	0.14	0.12	-0.02
	Conductancia (z)	6.26	0.01	0.09	2.50	0.01	0.17	0.02
Restas	Intervalo R (z)	36.69	0.00	-0.22	-6.06	0.00	0.29	0.15
	TTP (z)	5.21	0.02	0.08	2.28	0.02	0.15	0.01
	TTP/RR (z)	38.50	0.00	0.22	6.21	0.00	0.29	0.15
	Conductancia (z)	1.40	0.24	0.05	1.18	0.24	0.12	-0.03
CES-D	Intervalo R (z)	6.09	0.01	-0.10	-2.47	0.01	0.17	0.02
	TTP (z)	77.02	0.00	-0.37	-8.78	0.00	0.45	0.29
	TTP/RR (z)	106.23	0.00	-0.41	-10.31	0.00	0.49	0.33
	Conductancia (z)	185.94	0.00	0.53	13.64	0.00	0.60	0.45
Handgrip	Intervalo R (z)	15.39	0.00	-0.10	-3.92	0.00	0.14	0.05
	TTP (z)	0.68	0.41	0.00	-0.82	0.41	0.01	-0.01
	TTP/RR (z)	1.01	0.31	-0.01	-1.01	0.31	0.02	-0.01
	Conductancia (z)	11.61	0.00	0.07	3.41	0.00	0.12	0.03
Flicker 2	Intervalo R (z)	0.38	0.54	-0.02	-0.62	0.54	0.10	-0.05
	TTP (z)	8.66	0.00	-0.05	-2.94	0.00	0.09	0.02
	TTP/RR (z)	112.98	0.00	-0.43	-10.63	0.00	0.51	0.35
	Conductancia (z)	16.37	0.00	0.16	4.05	0.00	0.24	0.08
Sosten	Intervalo R (z)	19.67	0.00	0.18	4.43	0.00	0.25	0.10
	TTP (z)	59.67	0.00	-0.31	-7.72	0.00	0.38	0.23
	TTP/RR (z)	83.10	0.00	-0.34	-9.12	0.00	0.42	0.27
	Conductancia (z)	33.88	0.00	0.22	5.82	0.00	0.29	0.14
Basal 2	Intervalo R (z)	3.28	0.07	-0.07	-1.81	0.07	0.14	-0.01
	TTP (z)	156.72	0.00	-0.57	-12.52	0.00	0.66	0.48
	TTP/RR (z)	209.20	0.00	-0.61	-14.46	0.00	0.70	0.53
	Conductancia (z)	277.54	0.00	0.65	16.66	0.00	0.72	0.57

	P14	CHI	p	Dif	z (ef/er)	p (Dif)	LS	LI
Flicker 1	Intervalo R (z)	4.93	0.03	0.09	2.22	0.03	0.17	0.01
	TTP (z)	78.58	0.00	0.36	8.86	0.00	0.43	0.28
	TTP/RR (z)	28.15	0.00	0.21	5.31	0.00	0.29	0.14
	Conductancia (z)	2.95	0.09	-0.07	-1.72	0.09	0.14	-0.01
ASR	Intervalo R (z)	0.04	0.85	-0.01	-0.19	0.85	0.08	-0.06
	TTP (z)	39.73	0.00	0.23	6.30	0.00	0.30	0.16
	TTP/RR (z)	0.07	0.79	0.01	0.26	0.79	0.08	-0.06
	Conductancia (z)	10.54	0.00	0.11	3.25	0.00	0.18	0.05
Restas	Intervalo R (z)	94.40	0.00	-0.39	-9.72	0.00	0.47	0.31
	TTP (z)	68.76	0.00	0.33	8.29	0.00	0.41	0.25
	TTP/RR (z)	68.78	0.00	0.34	8.29	0.00	0.43	0.26
	Conductancia (z)	0.06	0.81	-0.01	-0.25	0.81	0.09	-0.07
CES-D	Intervalo R (z)	101.85	0.00	-0.35	-10.09	0.00	0.42	0.28
	TTP (z)	287.28	0.00	-0.74	-16.95	0.00	0.82	0.65
	TTP/RR (z)	369.86	0.00	-0.77	-19.23	0.00	0.85	0.70
	Conductancia (z)	295.73	0.00	-0.72	-17.20	0.00	0.80	0.64
Handgrip	Intervalo R (z)	12.17	0.00	-0.09	-3.49	0.00	0.14	0.04
	TTP (z)	18.28	0.00	-0.11	-4.28	0.00	0.17	0.06
	TTP/RR (z)	25.67	0.00	-0.13	-5.07	0.00	0.18	0.08
	Conductancia (z)	22.10	0.00	-0.12	-4.70	0.00	0.17	0.07
Flicker 2	Intervalo R (z)	7.35	0.01	-0.11	-2.71	0.01	0.19	0.03
	TTP (z)	74.76	0.00	-0.37	-8.65	0.00	0.46	0.29
	TTP/RR (z)	18.55	0.00	-0.10	-4.31	0.00	0.14	0.05
	Conductancia (z)	16.39	0.00	-0.09	-4.05	0.00	0.13	0.05
Sosten	Intervalo R (z)	0.19	0.66	0.02	0.44	0.66	0.09	-0.06
	TTP (z)	48.89	0.00	-0.27	-6.99	0.00	0.35	0.19
	TTP/RR (z)	68.23	0.00	-0.31	-8.26	0.00	0.38	0.23
	Conductancia (z)	57.19	0.00	-0.28	-7.56	0.00	0.35	0.20
Basal 2	Intervalo R (z)	2.54	0.11	0.06	1.59	0.11	0.14	-0.01
	TTP (z)	190.23	0.00	-0.64	-13.79	0.00	0.73	0.55
	TTP/RR (z)	249.38	0.00	-0.68	-15.79	0.00	0.77	0.60
	Conductancia (z)	215.14	0.00	-0.64	-14.67	0.00	0.73	0.56

Los valores correspondientes a 0.00 en la columna p, indica significancia <0.001

Dif: diferencia de proporciones

Z: Efecto/error

p: significancia de diferencia de proporciones

**Apendice 4 Tabla de clasificación de fuerza**

EDAD	HOMBRE			MUJER		
	Débil	Normal	Fuerte	Débil	Normal	Fuerte
10-11	<12.6	12.6-22.4	<22.4	<11.8	11.8-21.6	<21.6
12-13	<19.4	19.4-31.2	<31.2	<14.6	14.6-24.4	<24.4
14-15	<28.5	28.5-44.3	<44.3	<15.5	15.5-27.3	<27.3
16-17	<32.6	32.6-52.4	<52.4	<17.2	17.2-29.0	<29.0
18-19	<35.7	35.7-55.5	<55.5	<19.2	19.2-31.0	<31.0
20-24	<36.8	36.8-56.6	<56.6	<21.5	21.5-35.3	<35.3
25-29	<37.7	37.7-57.5	<57.5	<25.6	25.6-41.4	<41.4
30-34	<36.0	36-55.8	<55.8	<21.5	21.5-35.3	<35.3
35-39	<35.8	35.8-55.6	<55.6	<20.3	20.3-34.1	<34.1
40-44	<35.5	35.5-55.3	<55.3	<18.9	18.9-32.7	<32.7
45-49	<34.7	34.7-54.5	<54.5	<18.6	18.6-32.4	<32.4
50-54	<32.9	32.9-50.7	<50.7	<18.1	18.1-31.9	<31.9
55-59	<30.7	30.7-48.5	<48.5	<17.7	17.7-31.5	<31.5
60-64	<30.2	30.2-48	<48.0	<17.2	17.2-31.0	<31.0
65-69	<28.2	28.2-44	<44.0	<15.4	15.4-27.2	<27.2
70-99	<21.3	21.3-35.1	<35.1	<14.7	14.7-24.5	<24.5

**Apndice 5 Variables de seguimiento del participante: piridostigmina**

VARIABLES	DÍAS DE REGISTRO																								RESUMEN			
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20	D21	D22	D23	D24	PROM	SD	MED	RIQ
<b>PREFARMACO: BROMURO DE PIRIDOSTIGMINA</b>																												
<b>RR</b>	1.1	1.1	0.9	1.1	0.8	0.9	0.8	11	0.8	0.7	0.9	1	1	0.8	0.6	0.9	1	1	0.8	0.9	0.7	0.6	0.7	0.7	0.88	0.14	0.88	0.2
<b>SDNN</b>	71	69.3	52.5	219.4	40.2	57.1	44.9	71.2	49.7	44.2	59.3	55	54.8	49.7	31.7	58.1	79.3	51.4	47.5	55.8	47.9	14.6	33.6	20.3	57.46	37.69	51.94	13.62
<b>SDSD</b>	99	404.1	49.3	311.5	34.9	57.2	38.6	96.8	49	41.3	71.8	59	67	55.5	21.3	65.9	64.9	66.9	49.7	52.3	35.5	7.8	30.5	21.7	64.63	57.82	53.86	29.1
<b>rMSSD</b>	98	103	48.9	309.3	34.7	56.8	38.2	96.1	48.8	41.1	71.1	58	66.4	55	21.2	65.2	63.9	66.2	49.3	52	35.4	7.7	30.3	21.6	64.11	57.38	53.52	28.7
<b>pNN50</b>	0.7	0.8	0.3	0.5	0.1	0.3	0.2	0.7	0.3	0.2	0.6	0.4	0.5	0.5	0	0.5	0.4	0.6	0.3	0.3	0.1	0	0.1	0	0.35	0.22	0.32	0.32
<b>pNN20</b>	0.8	0.9	0.6	0.7	0.5	0.8	0.6	0.9	0.7	0.7	0.8	0.9	0.8	0.8	0.3	0.8	0.8	0.8	0.7	0.6	0.6	0	0.4	0.3	0.67	0.22	0.74	0.2
<b>IASR</b>	3.6	19.8	19.8	19	28.2	38.6	35	30.9	8.4	24.7	23.6	9.3	37.2	16.4	14.6	38							22.94	11.06	21.72	15.96		
<b>Aciertos restas</b>	8	10	9	2	9	1	13	6	0	3	1	6	3	6	7	4	6	4							5.44	3.52	6	4.75
<b>Errores restas</b>	12	8	7	13	0	9	3	3	14	15	15	6	15	9	9	6	4	12							8.89	4.65	9	6.75
<b>POSTFARMACO: BROMURO DE PIRIDOSTIGMINA</b>																												
<b>RR</b>	0.9	0.9	1	1	1.1	1	1	0.9	0.9	1.1	0.9	0.9	0.9	0.7	0.8	0.9	0.9	0.8	0.9	0.9	0.7	0.9	0.8	0.9	0.89	0.09	0.89	0.08
<b>SDNN</b>	83	60.1	61.5	48.8	61.3	58.1	109.1	39.9	55.5	104.8	53.1	48	91.8	48.9	62.4	59.6	49.3	52.2	56.1	83.6	20.7	53.6	34.7	36.2	59.68	21.21	55.79	12.87
<b>SDSD</b>	73	79	75	66.1	86.7	76.6	71.3	48.6	76.6	91.4	32.6	51	41	18.8	51.7	41.5	56.9	51.9	60.4	45.5	19.1	42.2	23.1	44.4	55.18	20.8	51.77	31.79
<b>rMSSD</b>	73	78.1	74.4	65.4	86.2	75.8	70.9	48.1	76	90.4	32.4	50	41	18.7	51.4	41.3	56.4	51.5	59.9	45	19	41.8	23	44.1	54.76	20.58	51.44	31.72
<b>pNN50</b>	0.5	0.6	0.6	0.5	0.7	0.6	0.5	0.3	0.6	0.5	0.1	0.3	0.2	0	0.2	0.2	0.4	0.3	0.5	0.2	0	0.2	0	0.3	0.35	0.21	0.33	0.3
<b>pNN20</b>	0.79	0.76	0.83	0.80	0.83	0.77	0.83	0.78	0.81	0.76	0.58	0.71	0.56	0.25	0.59	0.60	0.80	0.69	0.79	0.67	0.27	0.70	0.38	0.85	0.68	0.17	0.76	0.2
<b>IASR</b>	15	10.5	6.6	2.7	24.4	20.5	12.8	20	14.8	18.2	11.9	13	9.9	23	9.4	14.9							14.22	5.93	13.82	8.34		

**Apendice 6 Variables de seguimiento del participante: mestinon**

VARIABLES	DÍAS DE REGISTRO														RESUMEN			
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	PROM	SD	MED	RIQ
<b>PREFARMACO: MESTINON</b>																		
<b>RR</b>	0,7	0,8	0,6	0,6	0,7	0,9	0,7	0,8	1,0	0,7	0,6	0,7	0,7	1,0	0,7	0,1	0,7	0,1
<b>SDNN</b>	29,9	26,2	37,8	21,1	38,3	54,2	27,6	66,6	79,9	46,0	22,0	28,6	37,1	57,1	40,9	17,7	37,5	24,3
<b>SDSD</b>	26,7	29,1	19,8	16,8	34,1	73,7	26,3	54,8	106,7	44,0	26,9	31,6	26,6	67,0	41,7	25,4	30,3	25,4
<b>rMSSD</b>	26,5	28,9	19,7	16,7	33,8	73,0	26,1	54,4	105,5	43,7	26,7	31,3	26,4	66,2	41,4	25,1	30,1	25,3
<b>pNN50</b>	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,6	0,1	0,4	0,8	0,3	0,1	0,1	0,0	0,4	0,2	0,2	0,1	0,3
<b>pNN20</b>	0,4	0,6	0,4	0,2	0,6	0,8	0,5	0,8	0,9	0,7	0,3	0,5	0,4	0,8	0,5	0,2	0,5	0,4
<b>POSTFARMACO: MESTINON</b>																		
<b>RR</b>	0,9	0,8	0,6	0,6	0,8	0,8	0,7	1,0	1,1	0,8	0,7	0,7	0,8	1,0	0,8	0,1	0,8	0,2
<b>SDNN</b>	94,4	54,2	23,6	40,2	37,3	40,9	37,0	67,2	86,4	35,7	37,3	49,5	56,2	42,2	50,2	20,2	41,6	18,4
<b>SDSD</b>	100,1	51,0	15,3	28,2	35,4	44,7	31,8	86,4	104,8	40,1	29,9	45,0	55,5	58,5	51,9	27,3	44,8	25,0
<b>rMSSD</b>	99,1	50,6	15,2	28,0	35,2	44,3	31,6	85,6	103,6	39,7	29,7	44,7	55,1	57,2	51,4	26,9	44,5	24,2
<b>pNN50</b>	0,7	0,3	0,0	0,1	0,2	0,3	0,1	0,4	0,6	0,2	0,1	0,2	0,5	0,5	0,3	0,2	0,3	0,3
<b>pNN20</b>	0,9	0,7	0,2	0,4	0,7	0,7	0,6	0,8	0,9	0,6	0,6	0,7	0,7	0,9	0,7	0,2	0,7	0,1