



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

ANALISIS ESPECTRAL DE LA VARIABILIDAD DE LA
FRECUENCIA CARDIACA DURANTE PRUEBA DE MESA
BASCULANTE EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
TAQUICARDIA ORTOSTÁTICA POSTURAL

SPECTRAL ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY
DURING TILT-TABLE TEST IN PATIENTS WITH
POSTURAL ORTHOSTATIC TACHYCARDIA SYNDROME

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

AUTOR

RICARDO ROMAN CARPIO

ASESOR

HENRY ALEXANDER ANCHANTE HERNANDEZ

LIMA - PERÚ

2022

2. RESUMEN

Introducción. El síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS en inglés) se caracteriza por síntomas de intolerancia ortostática crónica y taquicardia ortostática excesiva. Su relevancia recae en el alto impacto en la calidad de vida, la incertidumbre en su fisiopatología y la ausencia de tratamientos con evidencia clínica robusta. El presente estudio busca evaluar el mecanismo autonómico subyacente mediante el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante la prueba de mesa basculante en pacientes con diagnóstico de POTS y sujetos sanos. **Objetivos.** Comparar los parámetros espectrales de variabilidad de frecuencia cardíaca durante la prueba de mesa basculante en pacientes con diagnóstico de POTS y sujetos sanos. **Materiales y métodos.** Estudio de tipo transversal que incluye a pacientes ≥ 12 años con elevación de la frecuencia cardíaca ≥ 30 latidos por minuto durante los primeros 10 minutos de la fase de inclinación de la prueba de mesa basculante y sin evidencia de síncope reflejo, dentro de la unidad de arritmias de un establecimiento de salud de la ciudad de Lima entre los años 2015 y 2022; así como sujetos sanos derivados a consulta de cardiología por soplo benigno. Los parámetros espectrales (LF, HF, LF/HF) son derivados mediante el modelo Fast Fourier Transform durante el monitoreo hemodinámico no invasivo con el monitor Task Force CnSystems durante la prueba de mesa basculante. Se calcula el promedio en ambas fases (por unidad de análisis) y se compara las medias de ambos grupos mediante la prueba T de Student con el aplicativo STATA 17.

Palabras clave: Síndrome de taquicardia ortostática postural, frecuencia cardíaca, prueba de mesa basculante

3. INTRODUCCIÓN

El síndrome de taquicardia ortostática postural (postural orthostatic tachycardia syndrome [POTS] en inglés) es una enfermedad heterogénea, crónica y multisistémica caracterizada por síntomas de intolerancia ortostática asociado a una elevación excesiva de la frecuencia cardíaca sin hipotensión durante la bipedestación (1). Si bien se desconoce su prevalencia exacta, se le ha estimado entre 0.1 a 1.0% de la población general en países como Estados Unidos, siendo las mujeres jóvenes el grupo más frecuentemente afectado (2, 3).

En esta entidad se ha descrito múltiples factores precipitantes como infecciones virales, cirugía, entre otros (4, 5). Los síntomas ortostáticos, como palpitaciones y mareos, son los predominantes en la presentación; sin embargo, otros síntomas no ortostáticos, no cardiovasculares y persistentes han sido también descritos (4, 5, 6). La severidad clínica no es predecible; pudiendo ser severa y discapacitante, y con una pobre correlación con la magnitud de la taquicardia ortostática (7, 8). Asimismo, se reporta ciertas comorbilidades frecuentemente asociadas al POTS particularmente como migraña crónica, síndrome de Ehlers-Danlos hiper móvil, síndrome de fatiga crónica, trastornos autoinmunes y trastorno de activación de mastocitos (9). No obstante, la contribución de éstas al riesgo de enfermedad, fisiopatología y pronóstico se desconoce.

Aunque inicialmente su descripción en la literatura sería por Da Costa en 1871 como “síndrome de corazón irritable” (10), la denominación de POTS así como sus primeros criterios diagnósticos se remontan a fines del siglo XX por Schondorf y Low (11). Desde entonces grupos de expertos y sociedades internacionales, de cardiología y otras especialidades, han propuesto criterios

consenso para el diagnóstico de esta patología (12, 13, 14, 15). Entre éstos se destaca la elevación ortostática exagerada y sostenida de la frecuencia cardiaca mayor o igual a 30 latidos por minuto (o 40 latidos por minuto para las edades de 12 a 19 años) dentro de los 10 minutos de bipedestación, la ausencia de hipotensión ortostática, los síntomas ortostáticos predominantes con mejora rápida en posición supino, la duración mínima de síntomas de 03 meses, y la ausencia de causas secundarias de taquicardia ortostática como hipovolemia, anemia, endocrinopatías, trastornos de ansiedad, fármacos, drogas recreacionales, y desacondicionamiento cardiovascular por reposo prolongado (15).

Al momento no existe cura para el POTS. En consecuencia, el tratamiento se orienta a la educación del paciente, reducción de síntomas y mejora de la calidad de vida (14). Las estrategias de tratamiento comprenden intervenciones no farmacológicas (primera línea) y farmacológicas, dependiendo de la severidad de la presentación clínica inicial, así como de la respuesta al tratamiento de primera línea (14). Dentro de estas medidas se resalta el retiro de fármacos que exacerbaban la taquicardia ortostática (16), consumo mínimo diario de agua y sal de 2 litros y 10 gramos respectivamente (17), programa de ejercicio aeróbico y de resistencia en muslos gradual y frecuente (18), y el uso de medias de compresión altas o fajas abdominales (19). En algunos casos, estas medidas resultan suficientes para disminuir los síntomas (14). De otro lado, las medidas farmacológicas se emplean ante la presencia inicial de síntomas discapacitantes o la no respuesta al tratamiento de primera línea (14), y comprenden diferentes fármacos como midodrina (20), piridostigmina (21), propranolol (22),

ivabradina (23), fludrocortisona (24), entre otros. El efecto terapéutico alcanzado tiene lugar mediante diferentes mecanismos como aumento del volumen sanguíneo central, aumento de la vasoconstricción periférica y reducción de la taquicardia sinusal ortostática. A pesar de esto, al momento no existe medicamento aprobado para el tratamiento de POTS dado que la evidencia de muchos de éstos no es robusta.

En la actualidad la fisiopatología exacta se desconoce, pero se presume que contempla múltiples mecanismos (25). Entre éstos se consideran el mecanismo hipovolémico por alteración de la homeostasis del volumen plasmático y consecuente hipovolemia absoluta (26); el mecanismo neuropático por denervación simpática periférica con hipotonía y estasis venosa en extremidades inferiores resultantes en hipovolemia central relativa y taquicardia refleja (27, 28); y el mecanismo inmunológico a partir de la evidencia de infecciones virales como precipitantes de la enfermedad (5), asociación a afecciones autoinmunes (29), y mayores títulos de autoanticuerpos contra receptores de membrana acoplados a proteína G dentro del sistema cardiovascular (30).

Así mismo, se han resaltado otros potenciales mecanismos relacionados a alteraciones del control autonómico cardiovascular como por ejemplo la activación hiperadrenérgica central con exceso de catecolaminas circulantes (11, 31) y, más recientemente, el déficit parasimpático con alteración del equilibrio simpático-vagal (32, 33). Para la detección de ambos se ha planteado el uso del análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) durante la prueba de mesa basculante (PMB), estándar de oro para el

diagnóstico de POTS (35), con el fin de evaluar cuantitativamente la regulación autonómica cardíaca al ortostatismo (35, 36). En este sentido, la evaluación de la VFC se realiza en un espectro de bandas de frecuencia (37), siendo las más importantes las bandas de baja frecuencia (low frequency [LF]) de 0.04 – 0.15 Hz y alta frecuencia (high frequency [HF]) de 0.15 – 0.4 Hz por reflejar los componentes simpático-parasimpático (ambos) y parasimpático del control autonómico de la frecuencia cardíaca, respectivamente (38, 39). Adicionalmente, la razón LF/HF se emplea como parámetro reflejo del balance simpático-vagal. (38, 39)

Lamentablemente, la evidencia disponible a la fecha se limita a estudios observacionales descriptivos bien documentados (35, 36) y analíticos con marcada heterogeneidad metodológica en relación a los criterios diagnóstico de POTS, tamaño muestral, pareamiento de grupos de comparación, método de inducción y duración de ortostatismo, ángulo de inclinación, entre otros (40).

El presente estudio tiene como propósito evaluar el mecanismo autonómico subyacente al POTS mediante la comparación de los parámetros del análisis espectral de la VFC durante la PMB en pacientes con diagnóstico de POTS y sujetos sanos. La información derivada de éste permitirá no sólo esclarecer la fisiopatología sino además potencialmente orientar su tratamiento.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

- Comparar los parámetros del análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la prueba de mesa basculante en pacientes con diagnóstico de POTS y sujetos sanos.

Objetivos específicos

- Comparar los parámetros del análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con diagnóstico de POTS durante las fases de reposo e inclinación
- Comparar los parámetros del análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en sujetos sanos durante las fases de reposo e inclinación

5. MATERIALES Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio:

El presente estudio es observacional de tipo transversal. En él se pretende comparar los parámetros espectrales de VFC durante la PMB como índices reflejo del tono autonómico en individuos con diagnóstico de POTS (con presunta alteración del control autonómico) y sujetos sanos (sin alteración del control autonómico).

b) Población:

Dada la relativa baja prevalencia de la patología antes descrita, el estudio incluye a la totalidad de pacientes (población) con diagnóstico de POTS mediante la PMB con análisis espectral de la VFC dentro de

la unidad de arritmias de un establecimiento de salud de la ciudad de Lima entre los años 2015 – 2022 que accedieron a la participación del mismo mediante firma del consentimiento informado (ver anexo 1) . Dentro de los criterios de inclusión se señala: edad ≥ 12 años, síntomas de intolerancia ortostática crónica (≥ 03 meses), ritmo sinusal en la PMB, si edad > 19 años una elevación sostenida (≥ 01 minuto) de la frecuencia cardiaca no menor de 30 latidos/minuto (respecto a la fase de reposo) durante los primeros 10 minutos de la fase de inclinación en la PMB (no menor de 40 latidos/minuto si edad 12-19 años), y ausencia de síncope reflejo durante los primeros 10 minutos de la fase de inclinación. De otro lado, como criterios de exclusión se contempla: hipotensión ortostática sostenida (caída de PAS ≥ 20 mmHg y/o PAD ≥ 10 mmHg por más de 01 minuto dentro de los 03 primeros minutos de la fase de inclinación en la PMB), causas secundarias de taquicardia sinusal (anemia, fiebre, dolor, infección, deshidratación, gestación, hipertiroidismo, feocromocitoma, fármacos y drogas cronotrópicos positivos, y desacondicionamiento severo por reposo prolongado), examen físico y/o electrocardiograma sugerente de cardiopatía estructural o arrítmica. Por último, el grupo comparador incluye a sujetos sanos referidos a consultorio de cardiología por soplo considerado benigno con electrocardiograma y ecocardiografía transtorácica 2D/ doppler sin hallazgos patológicos, sin historia de síncope ni síntomas de intolerancia ortostática, y con PMB normal (sin

síntomas, sin taquicardia ortostática excesiva, sin hipotensión ortostática).

c) Definición operacional de variables:

El tipo, definición operacional, escala de medición, y fuente de información de las variables del estudio se detallan en el anexo 2.

En el análisis estadístico se considerará como potenciales variables confusoras a la edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) por su influencia sobre la VFC.

d) Procedimientos y técnicas:

Procedimientos

- Prueba de Mesa Basculante:

Previa firma del consentimiento informado (ver anexo 3) y asentimiento en el caso de menores de 18 años, y ayuno mínimo de 04 horas; el paciente es colocado sobre la mesa basculante en una sala silenciosa. Frecuencia cardíaca y presión arterial son monitorizados de manera continua y no invasiva mediante electrocardiograma y tonómetro arterial acoplados a Monitor Task Force CnSystems. Adicionalmente, para evaluar el control autonómico cardíaco a lo largo de la prueba se realiza el análisis espectral de la VFC mediante el cálculo de los parámetros espectrales (LF, HF, LF/HF) a través del modelo Fast Fourier Transform aplicado latido a latido, el cual permite convertir la señal electrocardiográfica en bandas de frecuencia individuales. La prueba se desarrolla en 02 etapas: fase de reposo y fase de

inclinación. La primera con una duración mínima de 05 minutos luego de lo cual se procede a la fase de inclinación con elevación del paciente alcanzando los 70° de inclinación hasta un máximo de 20 minutos o desarrollo de síncope. En ausencia de síncope puede continuarse con una fase de provocación (uso de nitroglicerina sublingual 400ug) si se considera necesario.

Instrumentos de recolección de datos

- Ficha de recolección de datos:

Utilizando una plantilla individual (anexo 4), elaborada por los investigadores, se registrará la información de la historia clínica de cada unidad de análisis pertinente a edad, sexo, peso, talla, IMC, comorbilidades y medicación. Asimismo, los valores promedio de FC, PAS, PAD, HF, LF y LF/HF durante las fases de reposo e inclinación de la PMB (computados a través de la función promedio en la hoja de cálculo exportada para cada unidad de análisis) serán registrados en la misma plantilla.

e) Aspectos éticos del estudio:

Este estudio será presentado al Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia previo a su ejecución. El mismo se rige bajo los principios y lineamientos de la Declaración de Helsinki. Los datos recogidos en el estudio serán dispuestos y organizados con códigos en una base de datos generada en Microsoft Excel, éstos solo serán usados por los investigadores del estudio y no serán utilizados con fines ajenos al mismo ni tendrá lugar su difusión.

f) Plan de análisis:

Para el análisis descriptivo en el caso de las variables cualitativas (sexo, comorbilidades y medicación) se usará la proporción como medida de resumen. Además, las variables cuantitativas (frecuencia cardiaca, PAS, PAD, HF, LH, F/HF) se resumirán utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Asimismo, en el análisis inferencial tenemos:

Comparación de pacientes con diagnóstico de POTS y sujetos sanos a lo largo de la PMB

Para las variables cualitativas (sexo, comorbilidades y medicación) en la comparación de dos muestras no relacionadas se procederá a utilizar la prueba de Chi cuadrado. De otro lado, para las variables cuantitativas (edad, IMC, y frecuencia cardiaca, PAS, PAD, HF, LF, LF/HF durante las fases de reposo e inclinación) en la comparación de dos muestras no relacionadas se aplicará la prueba T de Student.

Comparación de pacientes con diagnóstico de POTS durante las fases de reposo e inclinación

Para las variables cuantitativas (frecuencia cardiaca, PAS, PAD, HF, LF, LF/HF) de dos muestras relacionadas se aplicará la prueba T de Student para muestras relacionadas.

Comparación de sujetos sanos durante las fases de reposo e inclinación

Para las variables cuantitativas (frecuencia cardiaca, PAS, PAD, HF, LF, LF/HF) de dos muestras relacionadas se aplicará la prueba T de Student para muestras relacionadas.

Las pruebas estadísticas antes en mención se efectuarán utilizando el aplicativo STATA 17.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Vernino S, Bourne KM, Stiles LE, Grubb BP, Fedorowski A, Stewart JM, Arnold AC, Pace LA, Axelsson J, Boris JR, Moak JP, Goodman BP, Chémali KR, Chung TH, Goldstein DS, Diedrich A, Miglis MG, Cortez MM, Miller AJ, Freeman R, Biaggioni I, Rowe PC, Sheldon RS, Shibao CA, Systrom DM, Cook GA, Doherty TA, Abdallah HI, Darbari A, Raj SR. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): State of the science and clinical care from a 2019 National Institutes of Health Expert Consensus Meeting - Part 1. *Auton Neurosci.* 2021 Nov;235:102828. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102828.
- 2) Robertson D. The epidemic of orthostatic tachycardia and orthostatic intolerance. *Am J Med Sci.* 1999 Feb;317(2):75-7. doi: 10.1097/00000441-199902000-00001.
- 3) Bhatia R, Kizilbash SJ, Ahrens SP, Killian JM, Kimmes SA, Knoebel EE, Muppa P, Weaver AL, Fischer PR. Outcomes of Adolescent-Onset Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *J Pediatr.* 2016 Jun;173:149-53. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.035.
- 4) Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Low PA, 1999. Postural tachycardia syndrome: clinical features and follow-up study. *Mayo Clin. Proc.* 74, 1106–1110. 10.4065/74.11.1106.
- 5) Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, Lennon VA, Shen WK, Low PA, 2007. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin. Proc.* 82, 308–313. 10.4065/82.3.308.
- 6) Benarroch EE, 2012. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin. Proc.* 87, 1214–1225. 10.1016/j.mayocp.2012.08.013.
- 7) Fedorowski A, 2019. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management. *J. Intern. Med.* 285, 352–366. 10.1111/joim.12852.
- 8) Boris JR, Huang J, Bernadzikowski T, 2020. Orthostatic heart rate does not predict symptomatic burden in pediatric patients with chronic orthostatic intolerance. *Clin. Auton. Res.* 30, 19–28. 10.1007/s10286-019-00622-y.
- 9) Shaw BH, Stiles LE, Bourne K, Green EA, Shibao CA, Okamoto LE, Garland EM, Gamboa A, Diedrich A, Raj V, Sheldon RS, Biaggioni I, Robertson D, Raj SR, 2019. The face of postural tachycardia syndrome – insights from a large cross-sectional online community-based survey. *J. Intern. Med.* 286:10.1111/joim.12895.
- 10) Da Costa J. On irritable heart: a clinical study of a form of a functional cardiac disorder and its consequences. *The American journal of the medical sciences* 1871; 61: 17-52.

- 11) Schondorf R, Low PA, 1993. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology* 43, 132–137. 10.1212/wnl.43.1_part_1.132.
- 12) Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelimsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz IJ, Schondorf R, Stewart JM, van Dijk JG, 2011. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 161, 46–48. 10.1016/j.autneu.2011.02.004.
- 13) Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shen W-K, Calkins H, Brignole M, Raj SR, Krahn AD, Morillo CA, Stewart JM, Sutton R, Sandroni P, Friday KJ, Hachul DT, Cohen MI, Lau DH, Mayuga KA, Moak JP, Sandhu RK, Kanjwal K, 2015. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm.* 12, e4110.1016/j.hrthm.2015.03.029.
- 14) Raj SR, Guzman JC, Harvey P, Richer L, Schondorf R, Seifer C, Thibodeau- Jarry N, Sheldon RS, 2020. Canadian cardiovascular society position statement on postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and related disorders of chronic orthostatic intolerance. *Can. J. Cardiol.* 36, 357–372. 10.1016/j.cjca.2019.12.024.
- 15) Vernino S, Bourne KM, Stiles LE, Grubb BP, Fedorowski A, Stewart JM, Arnold AC, Pace LA, Axelsson J, Boris JR, Moak JP, Goodman BP, Chémali KR, Chung TH, Goldstein DS, Diedrich A, Miglis MG, Cortez MM, Miller AJ, Freeman R, Biaggioni I, Rowe PC, Sheldon RS, Shibao CA, Systrom DM, Cook GA, Doherty TA, Abdallah HI, Darbari A, Raj SR. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): State of the science and clinical care from a 2019 National Institutes of Health Expert Consensus Meeting - Part 1. *Auton Neurosci.* 2021 Nov;235:102828. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102828.
- 16) Green EA, Raj V, Shibao CA, Biaggioni I, Black BK, Dupont WD, Robertson D, Raj SR, 2013. Effects of norepinephrine reuptake inhibition on postural tachycardia syndrome. *J. Am. Heart Assoc.* 2, e00039510.1161/JAHA.113.000395.
- 17) Z'Graggen WJ, Hess CW, Humm AM. Acute fluid ingestion in the treatment of orthostatic intolerance - important implications for daily practice. *Eur J Neurol* 2010;17:1370-6.
- 18) Fu Q, Levine BD, 2018. Exercise and non-pharmacological treatment of POTS. *Auton. Neurosci.* 215, 20–27. 10.1016/j.autneu.2018.07.001.
- 19) Bourne KM, Sheldon RS, Hall J, Lloyd M, Kogut K, Sheikh N, Jorge J, Ng J, Exner DV, Tyberg JV, Raj SR, 2021b. Compression garment reduces orthostatic tachycardia and symptoms in patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 77, 285–296. 10.1016/j.jacc.2020.11.040.

- 20) Ross AJ, Ocon AJ, Medow MS, Stewart JM. A double-blind placebocontrolled cross-over study of the vascular effects of midodrine in neuropathic compared with hyperadrenergic postural tachycardia syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2014;126:289-96.
- 21) Raj SR, Black BK, Biaggioni I, Harris PA, Robertson D. Acetylcholinesterase inhibition improves tachycardia in postural tachycardia syndrome. *Circulation* 2005;111:2734-40.
- 22) Raj SR, Black BK, Biaggioni I, et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation* 2009;120:725-34.
- 23) Gee ME, Watkins AK, Brown JN, Young EJA. Ivabradine for the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome: a systematic review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:195-204.
- 24) Freitas J, Santos R, Azevedo E, et al. Clinical improvement in patients with orthostatic intolerance after treatment with bisoprolol and fludrocortisone. *Clin Auton Res* 2000;10:293-9.
- 25) Raj SR, Bourne KM, Stiles LE, Miglis MG, Cortez MM, Miller AJ, Freeman R, Biaggioni I, Rowe PC, Sheldon RS, Shibao CA, Diedrich A, Systrom DM, Cook GA, Doherty TA, Abdallah HI, Grubb BP, Fedorowski A, Stewart JM, Arnold AC, Pace LA, Axelsson J, Boris JR, Moak JP, Goodman BP, Chémali KR, Chung TH, Goldstein DS, Darbari A, Vernino S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): Priorities for POTS care and research from a 2019 National Institutes of Health Expert Consensus Meeting - Part 2. *Auton Neurosci*. 2021 Nov; 235:102836. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102836.
- 26) Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, Black BK, Paranjape SY, Byrne DW, Robertson D. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation*. 2005 Apr 5;111(13):1574-82. doi: 10.1161/01.CIR.0000160356.97313.5D.
- 27) Bonyhay I, Freeman R. Sympathetic nerve activity in response to hypotensive stress in the postural tachycardia syndrome. *Circulation*. 2004 Nov 16;110(20):3193-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000147280.90339.E9.
- 28) Jacob G, Costa F, Shannon JR, Robertson RM, Wathen M, Stein M, Biaggioni I, Ertl A, Black B, Robertson D, 2000. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N. Engl. J. Med.* 343, 1008–1014.
- 29) Blitshteyn S, 2015. Autoimmune markers and autoimmune disorders in patients with postural tachycardia syndrome (POTS). *Lupus*24, 1364–1369. 10.1177/0961203315587566.
- 30) Li H, Yu X, Liles C, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Galloway A, Zillner C, Benbrook A, Reim S, Collier D, Hill MA, Raj SR, Okamoto LE, Cunningham MW, Aston CE, Kem DC, 2014. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J. Am. Heart Assoc.* 3, e00075510.1161/jaha.113.000755.
- 31) Jacob G, Biaggioni I, 1999. Idiopathic orthostatic intolerance and postural tachycardia syndromes. *Am J Med Sci*17, 88–101. 10.1016/S0002-9629(15)40482-3.

- 32) Jacob G, Diedrich L, Kyoko S, B.R. J, R.S. R, David R, Italo B, André D, 2019. Vagal and sympathetic function in neuropathic postural tachycardia syndrome. *Hypertension*73, 1087–1096. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11803.
- 33) Stewart JM, 2000. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatr. Res.* 48, 218–226. 10.1203/00006450-200008000-00016.
- 34) Wells R, Spurrier AJ, Linz D, Gallagher C, Mahajan R, Sanders P, Page A, Lau DH. Postural tachycardia syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2017 Dec 29;14:1-11. doi: 10.2147/VHRM.S127393.
- 35) Russo V, DE Crescenzo I, Ammendola E, Pagano C, Savarese C, Santangelo L, Calabrò R. Heart rate variability analysis in postural orthostatic tachycardia syndrome: a case report. *Heart Int.* 2006;2(2):126. doi: 10.4081/hi.2006.126.
- 36) Sumiyoshi M, Nakata Y, Mineda Y, Yasuda M, Nakazato Y, Yamaguchi H. Analysis of heart rate variability during head-up tilt testing in a patient with idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *Jpn Circ J.* 1999 Jun;63(6):496-8. doi: 10.1253/jcj.63.496.
- 37) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use.. *Circulation.* 1996 Mar 1;93(5):1043-65.
- 38) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986 Aug;59(2):178-93. doi: 10.1161/01.res.59.2.178..
- 39) Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation.* 1994 Oct;90(4):1826-31. doi: 10.1161/01.cir.90.4.1826.
- 40) Swai J, Hu Z, Zhao X, Rugambwa T, Ming G. Heart rate and heart rate variability comparison between postural orthostatic tachycardia syndrome versus healthy participants; a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Dec 30;19(1):320. doi: 10.1186/s12872-019-01298-y.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Ver anexo 5 y 6.

8. ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado de participación en el estudio “Análisis Espectral De La Variabilidad De La Frecuencia Cardíaca Durante Prueba De Mesa Basculante En Pacientes Con Síndrome De Taquicardia Ortostática Postural”

El presente estudio es de tipo observacional (sin intervención) y tiene como objetivo evaluar los potenciales mecanismos relacionados al sistema nervioso autónomo que influyen para el desarrollo de la enfermedad conocida como Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural (POTS por sus siglas en inglés *postural orthostatic tachycardia syndrome*). Para realizar dicho fin, se busca comparar los resultados de la prueba de mesa basculante aplicada tanto a pacientes con la enfermedad en mención (POTS) como a sujetos sanos. Usted ha sido seleccionado para participar en dicho estudio, para lo cual es necesario acceder a la información clínica relacionada a la prueba de mesa basculante detallada en su historia clínica. Dicha información será codificada y organizada en una base de datos y sólo será uso de los investigadores del estudio. Los datos del estudio se resumen a continuación:

Título: Análisis Espectral De La Variabilidad De La Frecuencia Cardíaca Durante Prueba De Mesa Basculante En Pacientes Con Síndrome De Taquicardia Ortostática Postural

Tipo de estudio: observacional/transversal

Investigador Principal: Ricardo Román Carpio

Investigador Colaborador: Henry Anchante Hernández

Manifiesto haber leído y entendido la información anteriormente brindada, que he hecho las preguntas que me surgieron sobre el proyecto y que he recibido información suficiente sobre el mismo. Asimismo, comprendo que mi participación es totalmente libre y voluntaria, que puedo retirarme del estudio cuando considere conveniente, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados de salud.

He sido informado/a de que mis datos personales serán codificados y protegidos en una base de datos la cual sólo será uso de los investigadores del estudio y no será usada con fines ajenos al mismo o fuera de éste.

Tomando ello en consideración, Yo
OTORGO mi CONSENTIMIENTO para cubrir los objetivos especificados en el
proyecto.

En, de del

.....

Paciente

DNI

Revocación

Yo,
acogiéndome a lo expuesto en el consentimiento informado, manifiesto de manera libre
y voluntaria, mi revocación para la participación del mismo, entendiendo que esto no
repercutirá en la continuidad de mis cuidados médicos.

En, de del

.....

Paciente

DNI

a) Anexo 2. Definición de variables.

Variable	Definición Operacional	Tipo	Escala de Medición	Fuente de Información
Edad	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente y la fecha de la PMB. Medido en años.	Cuantitativa	Discreta	Historia clínica
Sexo	Definido por órgano sexual externo de la persona. Puede ser masculino o femenino.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica
Índice de masa corporal	Cociente entre el peso (en kilogramos) y la talla (en metros) elevada al cuadrado previo a la PMB. Medido en kg/m^2 .	Cualitativa	Continua	Historia Clínica
Comorbilidades	Toda patología diagnosticada previo a la PMB.	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica
Medicación	Toda medicación administrada regularmente previo a la PMB.	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica
Frecuencia cardíaca en reposo	Número de latidos por minuto en cada intervalo RR durante la fase de reposo. Se deriva a partir de la siguiente fórmula: $60/\text{intervalo } RR_{\text{en segundos}}$	Cuantitativa	Continua	Software de PMB
Presión arterial sistólica en reposo	Presión arterial máxima en cada latido durante la fase de reposo. Medido en mmHg mediante tonómetro arterial.	Cuantitativa	Continua	Software de PMB
Presión arterial diastólica en reposo	Presión arterial mínima en cada latido durante la fase de reposo. Medido en mmHg mediante tonómetro arterial.	Cuantitativa	Continua	Software de PMB
HF en reposo	Poder en el rango de alta frecuencia (0.15-0.4 Hz) en cada latido durante la fase de reposo. Medido en ms^2 .	Cuantitativa	Continua	Software de PMB
LF en reposo	Poder en el rango de baja frecuencia (0.04-0.15 Hz) en cada latido durante la fase de reposo. Medido en ms^2 .	Cuantitativa	Continua	Software de PMB
LF/HF en reposo	Razón entre LF/HF en cada latido durante la fase de reposo. Valor absoluto, no tiene unidad de medición.	Cuantitativa	Continua	Software de PMB

Variable	Definición Operacional	Tipo	Escala de Medición	Fuente de Información
Frecuencia cardiaca en inclinación	Número de latidos por minuto en cada intervalo RR durante la fase de inclinación. Se deriva a partir de la siguiente fórmula: $60/\text{intervalo } RR_{\text{en segundos}}$	Cuantitativa	Continua	Software de PMB
Presión arterial sistólica en inclinación	Presión arterial máxima en cada latido durante la fase de inclinación. Medido en mmHg mediante tonómetro arterial.	Cuantitativa	Continua	Software de PMB
Presión arterial diastólica en inclinación	Presión arterial mínima en cada latido durante la fase de inclinación. Medido en mmHg mediante tonómetro arterial.	Cuantitativa	Continua	Software de PMB
HF en inclinación	Poder en el rango de alta frecuencia (0.15-0-4 Hz) en cada latido durante la fase de inclinación. Medido en ms^2 .	Cuantitativa	Continua	Software de PMB
LF en inclinación	Poder en el rango de baja frecuencia (0.04-0-15 Hz) en cada latido durante la fase de inclinación. Medido en ms^2 .	Cuantitativa	Continua	Software de PMB
LF/HF en inclinación	Razón entre LF/HF en cada latido durante la fase de inclinación. Valor absoluto, no tiene unidad de medición.s	Cuantitativa	Continua	Software de PMB

b) Anexo 3. Consentimiento informado de prueba de mesa basculante

1. ¿Qué es la prueba de mesa basculante?

La prueba de mesa basculante es una prueba diagnóstica para personas que hayan tenido una pérdida transitoria de la consciencia (síncope) de causa no precisada, síntomas de intolerancia a la posición de bipedestación, o sospecha de disautonomía.

2. ¿Qué evalúa esta prueba?

La prueba de mesa basculante evalúa la respuesta del sistema cardiovascular frente al cambio de posición de supino (0°) a una angulación cercana al estar parado (70°). Durante la misma se busca detectar variaciones patológicas de la frecuencia cardiaca y/o presión arterial así como reproducción de los síntomas previos de la persona.

3. ¿Cómo se realiza esta prueba?

Inicialmente la preparación. Estando en ayuno (mínimo de 04 horas) y un ambiente en silencio, la persona es recostada en la mesa basculante (mesa electrónica con capacidad de angulación hacia arriba y hacia abajo). En ella, es sujetado mediante fajas en las 04 extremidades y un soporte plano en los pies para mantener la posición de bipedestación a la angulación hacia arriba. Posteriormente, se coloca una vía periférica en el brazo derecho para la administración de fluidos y medicación (de ser necesario aumentar la presión arterial y/o frecuencia cardiaca), además de los electrodos en el tórax anterior y tonómetro arterial en los dedos de la mano izquierda para el monitoreo continuo de las funciones vitales.

Luego de esto tiene inicio las 02 fases: reposo e inclinación. En la primera, se monitoriza las funciones vitales durante un mínimo de 05 minutos. Posterior a ello, se procede a la segunda, en donde se inclina rápidamente la mesa hasta un ángulo de 70° y se monitoriza las funciones vitales hasta un máximo de 20 minutos ó hasta que se reproduzca la pérdida de consciencia (síncope). En caso se llegue a los 20 minutos sin desarrollo de síncope, se valorará el uso de medicación (nitroglicerina sublingual 400ug) para provocar el mismo durante un máximo de 15 minutos.

4. ¿Qué riesgos tiene esta prueba?

Los efectos desagradables de esta prueba como palpitaciones, mareos, dolor abdominal, dolor de cabeza o incluso pérdida de consciencia están relacionados al descenso de la presión arterial y/o variación de la frecuencia cardiaca. Si bien pueden resultar bastante incómodos, éstos generalmente son resueltos con la inclinación hacia abajo a la posición inicial de supino. En los casos en que amerite, puede administración fluidos y medicación por la vía periférica para optimizar las funciones vitales.

Consentimiento

Yo,
doy mi consentimiento para que se realice la prueba de mesa basculante.

Asimismo, el Dr/Dra
me ha brindado la información respecto a la misma, habiendo comprendido su
significado, indicación y riesgos, declaro estar debidamente informado/a, haber
recibido respuestas a todas mis preguntas, y tomar la decisión de manera libre y
voluntaria.

En, de del

.....

Paciente

DNI

.....

Testigo

DNI

.....

Médico

CMP

Revocación

Yo,
después de ser informado de la prueba de mesa basculante y sus riesgos, manifiesto
de manera libre y voluntaria, mi revocación para su realización, haciéndome
responsable de las consecuencias que puedan derivarse de esta decisión.

En, de del

.....

Paciente

DNI

.....

Testigo

DNI

.....

Médico

CMP

c) Anexo 4. Ficha de recolección de datos.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CÓDIGO: **ID:** **EDAD:** **SEXO:**.....

PESO: **TALLA:** **IMC:**

DIAGNÓSTICO: **POTS** () **NORMAL** ()

COMORBILIDADES:

1.
2.
3.
4.
5.

MEDICACIÓN:

1.
2.
3.
4.
5.

VARIABLE	FASE DE REPOSO	FASE DE INCLINACIÓN
PAS		
PAD		
FC		
LF		
HF		
LF/HF		

d) Anexo 5. Presupuesto del estudio.

RUBROS	PRECIO UNITARIO (soles)	CANTIDAD	SUBTOTAL (soles)
Telefonía	1	60	60
Transporte general	10	12	120
Útiles de oficina	15	1	15
Fotocopias/Impresiones	0.1	120	12
Programa Estadístico STATA versión 17	0*	1	0*
TOTAL (soles)			207

*Versión 17 de STATA descargable gratuitamente desde intranet UPCH (<https://intranet.upch.edu.pe/index.php/site/index>)

e) Anexo 6. Cronograma del estudio.

Actividades	Junio 2022	Julio 2022	Agosto 2022	Setiembre 2022
Elaboración de protocolo				
Aprobaciones				
Revisión de Historias Clínicas				
Registro y Elaboración de Base de Datos				
Análisis de datos				
Redacción Informe				