



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"

**“VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA EN
PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO”.**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA

PRESENTA

DR. LUIS OLMOS DOMÍNGUEZ

ASESORES DE TESIS

DR. MILTON ERNESTO GUEVARA VALDIVIA

DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA

CIUDAD DE MÉXICO. FEBRERO DE 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud

Dr. Jesús Arenas Osuna
Titular del Curso Universitario en Cardiología

Dr. Luis Olmos Domínguez
Médico Residente de la Especialidad en Cardiología

No. Protocolo:

2018-3501-170

ÍNDICE.

I.- TITULO.....	4
II.- RESUMEN.....	5
III.- ABSTRACT.....	6
IV.- INTRODUCCIÓN.....	7
V.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
VI.- RESULTADOS.....	13
VII.- DISCUSIÓN.....	18
VIII.- CONCLUSIONES.....	21
IX.- BIBLIOGRAFÍA.....	22
X.- ANEXOS.....	25

I.- TITULO:

“VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO”.

II.- RESUMEN.

“VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO”.

Objetivo: Determinar la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), arritmias y características electrocardiográficas en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) primario.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal, comparativo, realizado en Centro Médico Nacional “La Raza” en pacientes con SAF reclutados hasta diciembre del 2018. Criterios de inclusión: mayores de 18 años con SAF, se excluyeron aquellos con clase funcional NYHA III-VI, ingesta de antiarrítmicos, portadores de marcapasos y valvulopatía severa. Por cada paciente se incluyó un control pareado por edad, género e IMC. Se les realizó electrocardiograma y Holter. Análisis estadístico: estadística descriptiva y prueba de t de Student o U de Mann Whitney.

Resultados: Participaron 39 pacientes con SAF 30 mujeres y 9 hombres, la media de edad fue de 49.4 ± 13 años; 88.6% tenían antecedente de tromboembolismo venoso, 37.1% EVC y 5.7 infarto de miocardio. La dislipidemia se observó en 51.4%. En el grupo de SAF la amplitud de la onda P fue mayor ($0.127 \text{ mV} \pm 0.032$ vs $0.111 \text{ mV} \pm 0.021$; $p=0.032$); la frecuencia cardíaca mínima fue inferior ($48 \text{ lpm} \pm 7$ vs $52 \text{ lpm} \pm 7$; $p=0.030$) y la VFC fue mayor sin ser estadísticamente significativa. No se evidenciaron arritmias.

Conclusiones: Se observó diferencia en la VFC en pacientes con SAF que podría sugerir incremento en el tono vagal, lo que prevendría el desarrollo de arritmias malignas. La amplitud de la onda P en paciente con SAF podría ser útil para determinar la presencia de hipertensión arterial pulmonar y predecir mortalidad por etiología pulmonar.

Palabras claves: Holter, variabilidad frecuencia cardíaca, síndrome antifosfolípidos.

III.- ABSTRACT.

"HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME ".

Objective: To determine heart rate variability (HRV), arrhythmias and electrocardiographic characteristics in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS).

Material and methods: Observational, cross-sectional and comparative study, performed at the National Medical Center "La Raza" in patients with PAPS recruited until December 2018. We included PAPS patients older than 18 years, exclusion criteria: functional class NYHA III-VI, intake of antiarrhythmics, presence of pacemaker and severe valvular disease. Patients were matched by age, gender and BMI. Electrocardiogram and Holter were performed. Statistical analysis was carried out with descriptive statistics and Student t test or Mann Whitney U test.

Results: Thirty-nine patients with PAPS were included, 30 women and 9 men, the average age was 49.4 ± 13 years. 88.6% had history of venous thromboembolism, stroke 37.1% and myocardial infarction 5.7%. Dyslipidemia was observed 51.4%. In the PAPS group the amplitude of the P wave was greater ($0.127 \text{ mV} \pm 0.032$ vs $0.111 \text{ mV} \pm 0.021$, $p=0.032$), the minimum heart rate was lower ($48 \text{ bpm} \pm 7$ vs $52 \text{ bpm} \pm 7$, $p=0.030$) and HRV were higher without being statistically significant. There was no evidence of arrhythmias.

Conclusions: Difference in HRV observed in patients with PAPS, may suggest an increase on vagal tone which may prevent the development of malignant arrhythmias. The amplitude of the P wave in patients with PAPS could be useful to determine the presence of pulmonary arterial hypertension and predict mortality by pulmonary etiology.

Keywords: Holter, heart rate variability, antiphospholipid syndrome.

IV.- INTRODUCCION Y ANTECEDENTES.

“El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por eventos trombóticos u obstétricos que ocurren en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL)”¹; de estos los más estudiados dentro de la fisiopatología de esta entidad son el anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL) y anti-β2-Glucoproteína-1 (β2GPI). Se ha evidenciado una alta tasa de trombosis recurrente en pacientes triple positivos pese a tratamiento anticoagulante óptimo². Se hace la distinción entre un SAF primario como aquel que aparece aislado sin ninguna afección asociada de un SAF secundario asociado a una enfermedad de fondo, principalmente lupus eritematoso sistémico (LES), pero en ocasiones puede estar asociado a infecciones, fármacos, tumores malignos u otras enfermedades autoinmunes³⁻⁴.

La prevalencia de los aPL en la población general oscila entre el 1 % y el 5%. Sin embargo, solo una minoría desarrollará SAF. La enfermedad se manifiesta en adultos jóvenes en promedio a los 30-40 años, pero puede ocurrir en todas las edades; la incidencia es de alrededor de 5 casos nuevos por 100,000 personas por año y la prevalencia de alrededor de 40 a 50 casos por 100,000 personas, con una predilección por el sexo femenino relación 5:1³⁻⁵. El SAF representa una de las trombofilias adquiridas más comunes y está asociado con eventos trombóticos tanto en territorio venoso como arterial; la afección obstétrica incluye la muerte inexplicable de fetos después de la décima semana de gestación, el nacimiento prematuro antes de la semana 34 de gestación o abortos antes de la décima semana de gestación²⁻³. De esta manera en 2006 el consenso internacional sobre la clasificación actual para SAF estableció los criterios de clasificación de Sídney; para lo cual los pacientes deben cumplir al menos un criterio clínico y al menos un criterio de laboratorio para ser clasificado como paciente con SAF (ANEXO 1)⁶.

La etiología exacta es desconocida, pero se cree que es multifactorial. Se ha demostrado que los aPL interfieren con la función de las proteínas de unión y activan las células endoteliales que inducen un estado proinflamatorio y procoagulante en los vasos sanguíneos que conduce a la trombosis³. Los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en SAF incluyen: activación de diversas células, incluidas células endoteliales, monocitos y plaquetas, resistencia a la proteína C activada, activación del complemento y resistencia a la acción de la anexina A5²⁻³.

La serie de eventos que conducen a la hipercoagulabilidad y la trombosis puede manifestarse en cualquier nivel; en una cohorte Europea que incluyó a 1000 pacientes en

un seguimiento a 10 años, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: trombosis venosa profunda 38.9 %, artralgias 38.7 %, trombocitopenia 29.6 %, artritis 27.1 %, livedo reticularis 24.1 %, migraña 20.2 %, enfermedad cerebrovascular 19.8 %, tromboembolismo pulmonar 14.1 %, valvulopatía cardíaca 11.6 %, ataque isquémico transitorio 11.11 % y con respecto a los eventos obstétricos lo que más se presentó fue la pérdida fetal antes de las 10 semanas en un 35.4 %^{3,7}. La afección cardiovascular de forma particular lo relacionado con cardiopatía isquémica, se reportó en 5.5 % de casos de infarto de miocardio y 2.2 % cuadros de angina; se ha demostrado dentro de la fisiopatología el papel central que juega la disfunción de las células endoteliales y sus progenitores, secundario a nivel elevados de interferón tipo I que se han observado en pacientes con SAF. Una consecuencia de la disfunción de las células endoteliales y sus progenitores es el desarrollo de aterosclerosis acelerada, una complicación bien conocida en pacientes con SAF. Se ha estudiado la respuesta inflamatoria TH1 a β 2GPI en lesiones ateroscleróticas en pacientes con SAF primario, demostrando que facilitan la citotoxicidad mediada por el ligando de perforina y Fas, participando así en la desestabilización de la placa y potenciando eventos trombóticos arteriales en la micro y macrocirculación; lo anterior se ve potenciado con el incremento de especies reactivas de oxígeno^{5,7}.

A nivel cardiovascular la oclusión arterial puede ser trombótica o embólica. La trombosis coronaria o la oclusión embólica asociada con SAF culminan con el infarto agudo de miocardio; los émbolos se originan de la válvula mitral o aórtica. Los pacientes también pueden cursar con endocarditis aséptica. Las vegetaciones se componen de plaquetas y fibrina y pueden dar lugar a eventos isquémicos cerebrovasculares, se observan vegetaciones de la válvula mitral o aórtica en el 4% de los pacientes; aunado a lo anterior se ha observado engrosamiento valvular, miocardiopatía dilatada difusa, insuficiencia cardíaca congestiva, trombosis intracardiaca, derrame pericárdico e hipertensión pulmonar⁸⁻⁹. Es importante mencionar que los pacientes con SAF tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, sin embargo, los factores de riesgo tradicionales de Framingham han demostrado ser similares entre los pacientes con SAF y la población general, aunque al ser portadores de síndrome metabólico y SAF tendrían mayor riesgo cardiovascular y aterosclerosis acelerada⁹⁻¹⁰.

Es bien conocido que las manifestaciones cardiovasculares y neurológicas se presentan en pacientes con enfermedad reumática autoinmune; un gran porcentaje de ellas en etapa subclínica. El sistema nervioso autónomo (SNA) está conformado por el sistema simpático y parasimpático. La afección sobre el SNA ya se ha estudiado en pacientes con

enfermedad autoinmune, presentando dificultades para ello; esto se debe a que los síntomas de disfunción autonómica resultan inespecíficos y pueden pertenecer a varios sistemas como el gastrointestinal, cardiovascular y nervioso, aunado a lo anterior las pruebas para detectar la disfunción autonómica no se emplean de manera rutinaria en la práctica reumatológica clínica. Los estudios que se han realizado sobre signos de disfunción simpática y parasimpática en pacientes con enfermedades autoinmunes han encontrado afección del 24% al 100% de los pacientes según los métodos utilizados; de todos ellos la disfunción autonómica cardiovascular es el tipo más común de disfunción del SNA y se ha encontrado en paciente con enfermedad reumática autoinmune incluso en paciente sin afección cardíaca preexistente¹¹.

La función autonómica cardíaca en pacientes con enfermedad reumática autoinmune se puede evaluar por medio de diversas pruebas una de ellas es mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) de 24 horas por medio del Holter; así también mediante la medición de la sensibilidad barorrefleja y pruebas de reflejo cardiovascular, de ellas las más empleadas son: la maniobra de Valsalva, respiración lenta y profunda, prueba de inmersión de mano en agua fría, respuesta de frecuencia cardíaca y tensión arterial a la posición de pie, masaje del seno carotideo o bien la prueba de inclinación. De todas ellas el análisis de la VFC de 24 horas por medio del Holter representa una herramienta fácil de emplear, económica, no invasiva, reproducible y libre de riesgo para el paciente, representando un instrumento útil en la evaluación de la función autonómica¹¹. En pacientes con LES la medición de la VFC ya demostró ser una herramienta clínica útil para monitorizar la disfunción autonómica y puede potencialmente proporcionar información pronóstica¹².

En pacientes con LES la afectación del SNA se ha observado en 6 a 93% de los casos y recientemente se han desarrollado estudios que han demostrado que la disfunción autonómica cardíaca representa un factor pronóstico en este subgrupo de pacientes. Es de resaltar que se ha observado correlación entre la disfunción del SNA y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, además la disfunción autonómica cardíaca está presente en los pacientes con LES a pesar de la ausencia de cardiopatía manifiesta¹¹⁻¹⁶. En paciente con artritis reumatoide se ha encontrado disfunción del SNA con afección cardiovascular en 33 a 60 % de los pacientes, en ellos se observó la presencia de autoanticuerpos circulantes contra el factor de crecimiento nervioso, los ganglios cervicales y el nervio vago; así también se observó que un aumento del tono simpático está relacionado con el desarrollo de taquiarritmia ventricular y con una mayor incidencia de muerte súbita cardíaca^{11,13,16-18}. En pacientes con síndrome de Sjögren primario hasta

un 50 % de los pacientes presentaron síntomas de neuropatía autonómica a nivel cardiovascular y 68.8 % mostraron resultados anormales en las pruebas^{11,19}. Otras enfermedades en las cuales se ha observado disfunción autonómica de la función cardiovascular son la espondilitis anquilosante, fibromialgia y la esclerosis sistémica¹¹.

En pacientes con SAF también se han descrito trastornos autonómicos, la primera asociación de SAF con disfunción del sistema nervioso autónomo fue en 1999, cuando se dio a conocer la distrofia simpática refleja actualmente conocida como síndrome de dolor regional complejo en un paciente con SAF²⁰. En 2012 se realizó un estudio donde se demostraron pruebas anormales de disfunción autónoma en pacientes con SAF sin ninguna otra enfermedad autoinmune o cardiovascular; así también se observó correlación entre la disfunción autonómica con parámetros de coagulación y se recomienda que en los pacientes con SAF se realice una evaluación autonómica con la finalidad de minimizar los riesgos de arritmias fatales y muerte súbita²¹. En 2014 se estableció la asociación de una serie de trastornos autonómicos en el SAF, incluido el síndrome de taquicardia postural, síncope neurocardiogénico, hipotensión ortostática, taquicardia sinusal inadecuada y síndrome de dolor regional complejo²²⁻²³. En 2017 se publicó una serie de 22 pacientes en los cuales la enfermedad del sistema nervioso autónomo fue la presentación inicial del SAF²⁴.

La VFC es la medida de la variación de un ciclo cardíaco normal al siguiente latido normal. Constituye un parámetro de gran utilidad para la valoración de la actividad del sistema nervioso autónomo, que permite aproximarnos a conocer el grado de neuropatía autonómica cardiovascular que acompaña a diversas situaciones patológicas. La actividad de los diferentes componentes del sistema nervioso autónomo participa en la génesis de diferentes arritmias; la hiperactividad simpática desciende el umbral para la fibrilación ventricular y, por el contrario, el hipertono vagal lo incrementa y parece prevenir el desarrollo de arritmias ventriculares malignas. Existen dos formas de medir la variabilidad de la frecuencia cardíaca: los métodos en el dominio de tiempo y los métodos en el dominio de frecuencia. Diferentes estudios que han analizado la variabilidad de la frecuencia cardíaca como medida no invasiva del balance autonómico han aportado una información valiosa sobre la arritmogénesis en diferentes patologías; hasta este momento no se ha realizado algún estudio encaminado a evaluar la VFC en paciente con SAF primario, por lo que se propuso la realización del siguiente estudio²⁵.

V.- MATERIAL Y MÉTODOS.

Sede: Servicio de Reumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”.

Tipo de estudio: Observacional, transversal y comparativo.

Población de estudio: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SAF primario según los criterios de clasificación revisados de Sidney (ANEXO 1) que acudieron a la consulta externa del Departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”. Los criterios de inclusión fueron: tener diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario y ser mayor de 18 años. Se excluyeron aquellos que cursaban con clase funcional III-IV de la NYHA, portadores de marcapasos definitivo, valvulopatía severa, cursaran con embarazo, estuvieran en tratamiento con antiarrítmicos y en los cuales el registro Holter no fue valorable.

Grupo control: Se conformó por una población sin antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y tabaquismo. Por cada paciente seleccionado en el grupo de SAF se incluyó un control pareado por edad, género e índice de masa corporal. Se reclutaron de familiares de pacientes, personal médico, enfermería o personal administrativo. Los criterios de exclusión en el grupo control fueron: cursar con embarazo, aquellos en los que el electrocardiograma mostraba un ritmo no sinusal y en los que el registro Holter no fue valorable.

Metodología: Se identificó a todos los pacientes con diagnóstico de SAF y se les realizó la invitación a participar en este estudio. Mediante la revisión del archivo clínico se obtuvo la información epidemiológica y clínica, la cual fue capturada en un formato diseñado ex profeso (ANEXO 2). Las variables que se incluyeron fueron: género, edad, índice de masa corporal y edad al diagnóstico; factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia; manifestaciones clínicas: infarto de miocardio, tromboembolismo venoso, evento vascular cerebral isquémico y ataque isquémico transitorio; perfil inmunológico: anticoagulante lúpico (LA), anti-cardiolipina (aCL) IgG, anti-cardiolipina (aCL) IgM, anti- β 2 glucoproteína I (a β GP1) IgG y anti- β 2 glucoproteína I (a β GP1) IgM.

A la muestra seleccionada se les realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones utilizando un electrocardiógrafo disponible de forma comercial (Philips PageWriter 300pi) y un Holter de 24 horas con un equipo disponible de forma comercial (Schiller Medilog AR12Plus), la interpretación se realizó mediante el software Darwin Enterprise versión 2.7.1. En el electrocardiograma las variables que se tomaron en

cuenta fueron: presencia de ritmo sinusal, frecuencia cardíaca, duración de la onda P, amplitud de la onda P, duración del intervalo PR, duración de complejo QRS, eje del QRS y duración del intervalo QT corregido por frecuencia cardíaca; mientras que en el Holter fueron: el número total de latidos analizados, frecuencia cardíaca máxima, frecuencia cardíaca mínima, frecuencia cardíaca promedio, desviación estándar de todos los intervalos RR (SDNN), raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias entre intervalos RR elevados al cuadrado (RMSSD), desviación estándar de la media de los intervalos RR (SDANN), índice triangular de VFC, espectros de frecuencias totales, espectros de ultrabaja frecuencia ($< 0,003$ Hz) (ULF), espectros de muy baja frecuencia (0,003-0,04 Hz) (VLF), espectros de baja frecuencia (0,04-0,15 Hz) (LF), espectros de alta frecuencia (0,15-0,4 Hz) (HF), cociente resultante de la división de los componentes de baja frecuencia entre los de alta frecuencia (LF/HF), extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares, fibrilación auricular y taquicardia ventricular; la información se concentró en un formato diseñado ex profeso (ANEXO 2).

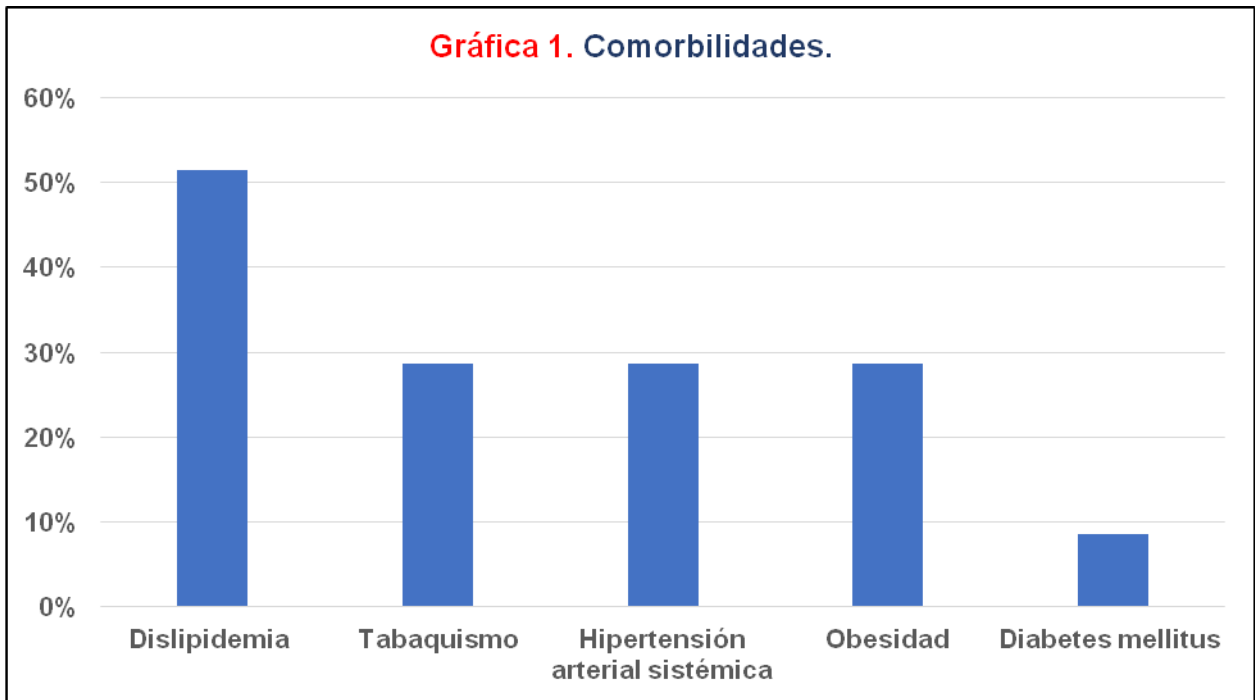
Análisis estadístico: Los registros fueron capturados en una base de datos de Excel, e importados y analizados en el software estadístico SPSS versión 20.0. Las variables categóricas se reportaron en modo de frecuencias y porcentajes; las variables continuas en medias, desviación estándar, medianas y rangos. Se efectuó el análisis de las variables cuantitativas entre los dos grupos con prueba de t de Student o U de Mann Whitney de acuerdo a la distribución de los datos.

6.- RESULTADOS.

Se identificaron un total de 55 pacientes con diagnóstico de SAF primario, de los cuales se excluyeron: un caso por ingesta de antiarrítmico, uno por valvulopatía severa, uno por presencia de marcapasos, dos por clase funcional NYHA III, cuatro en los cuales la interpretación del Holter no fue posible por artefacto en el registro y siete pacientes que no quisieron participar en el estudio, quedando una muestra final de 39 pacientes con sus respectivos controles pareados por edad, género e IMC. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales. Tabla 1.

Tabla 1. Características basales.			
	Pacientes SAF	Controles	p
Número	39	39	
Género	30 F. 9 M.	30 F. 9 M.	p=1.000
Edad (años)	49.4 ± 13.0	49.4 ± 13.0	p=1.000
Talla (m)	1.60 ± 0.07	1.58 ± 0.06	p=0.216
Peso (Kg)	71.4 ± 11.6	69.4 ± 9.3	p=0.432
IMC (Kg/m²)	27.6 ± 3.2	27.6 ± 3.2	p=0.994
m=metros; Kg= kilogramos; m ² = metros cuadrados; F= femenino; M= masculino IMC= índice de masa corporal			

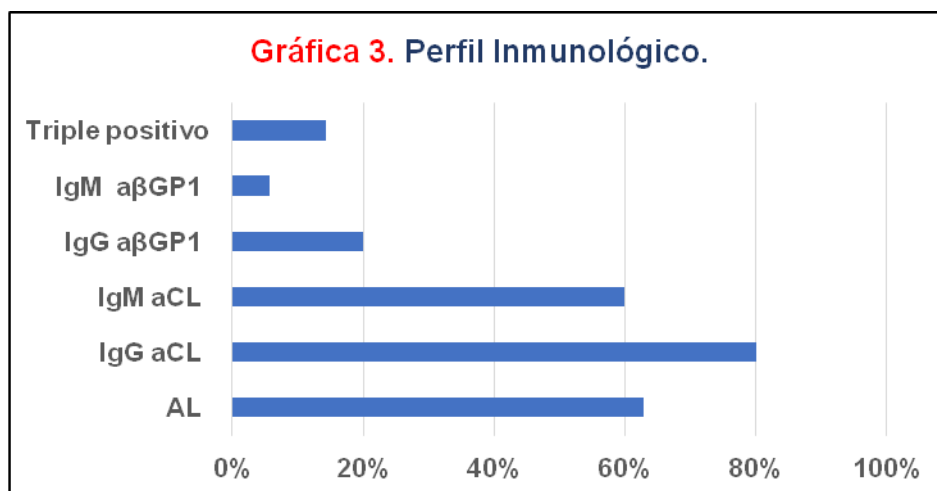
En el grupo de pacientes con SAF primario la edad al diagnóstico fue de 34.3 ± 12.3 años, con un tiempo de evolución de la enfermedad 14.4 ± 7.4 años. Con respecto a las comorbilidades se observó el antecedente de dislipidemia en 51.4 % de los pacientes, tabaquismo en 28.6 %, hipertensión arterial sistémica 28.6 %, obesidad 28.6 % y diabetes mellitus 8.6 %. Gráfica 1.



Las manifestaciones clínico-trombóticas en los pacientes con SAF primario fueron: tromboembolismo venoso en 88.6 % de los casos, EVC o AIT en el 37.1 % e infarto de miocardio 5.7 %. Gráfica 2.



En el perfil inmunológico se observó AL en 62.9 %, IgG aCL en 80 %, IgM aCL en 60 %, IgG aβGP1 en 20 %, IgM aβGP1 en 5.7 % y triple positivo en 14.3 %.



Los trazos electrocardiográficos en los pacientes con SAF primario demostraron la presencia de ritmo sinusal en el 97.1 % de los casos y en 2.9 % de los casos se observó ritmo no sinusal; correspondiendo a un caso de ritmo ectópico auricular. Los resultados de los trazos electrocardiográficos demostraron una amplitud de la onda P mayor en los pacientes con SAF primario, estadísticamente significativa comparado con el grupo control ($0.127 \text{ mV} \pm 0.032$ vs $0.111 \text{ mV} \pm 0.021$; $p=0.032$); los demás parámetros no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Tabla 2.

Tabla 2. Electrocardiograma

	Pacientes SAF	Controles	p
Frecuencia cardiaca (lpm)	73.8 ± 9.1	75.4 ± 10.6	p=0.909
Duración onda P (ms)	86.8 ± 14.5	84.5 ± 9.1	p=0.370
Amplitud de onda P (mV)	0.127 ± 0.032	0.111 ± 0.021	p=0.032*
Duración PR (ms)	146.5 ± 23.6	150.1 ± 16.4	p=0.432
Duración QRS (ms)	89.1 ± 15.4	87.4 ± 17.7	p=0.334
Eje QRS (°)	60 (30 a -60) ^a	60 (30 a -60) ^a	p=0.788
Duración QTc (ms)	426.2 ± 17.7	425 ± 15.4	p=0.541

lpm=latidos por minuto; ms= milisegundos; mV= milivoltios
^a Rango intercuartil (RIC)
 *Diferencia estadística significativa, $p<0.05$

En el Holter se observó en los pacientes con SAF primario una ligera disminución en la frecuencia cardiaca mínima con significancia estadística comparada con el grupo control (48 lpm \pm 7 vs 52 lpm \pm 7; p=0.030). Con respecto a los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca tanto por los métodos de dominio de tiempo y frecuencia se observaron valores ligeramente mayores en el grupo de pacientes con SAF, con una relación LF/HF menor en el grupo de SAF; sin embargo, sin ser estadísticamente significativos. Tabla 3.

Tabla 3. Holter			
	Pacientes SAF	Controles	p
Total de latidos (lpm)	101093 \pm 22476	101671 \pm 22184	p=0.939
Frecuencia cardiaca máxima (lpm)	123 \pm 19	127 \pm 18	p=0.634
Frecuencia cardiaca mínima (lpm)	48 \pm 7	52 \pm 7	p=0.030*
Frecuencia cardiaca promedio (lpm)	77 \pm 8	79 \pm 8	p=0.773
SDNN (ms)	124 \pm 29	117 \pm 28	p=0.280
RMSSD (ms)	24 \pm 9	23 \pm 10	p=0.930
SDANN (ms)	111 \pm 30	104 \pm 26	p=0.285
Índice triangular VFC (ms)	33 \pm 9	33 \pm 8	p=0.948
Análisis espectral total (ms²)	2333 (1547-4019) ^a	2375 (1430-3433) ^a	p=0.421
ULF (ms²)	398 (264-661) ^a	373 (238-560) ^a	p=0.435
VLF (ms²)	1105 (838-1997) ^a	1269 (748-1800) ^a	p=0.626
LF (ms²)	609 \pm 379	588 \pm 443	p=0.442
HF (ms²)	263 \pm 197	242 \pm 216	p=0.537
LF/HF	3.2 \pm 2.0	3.6 \pm 3.0	p=0.738

Lpm: latidos por minuto; ms: milisegundos; ms²: milisegundos cuadrados; SDNN: desviación estándar de todos los intervalos RR; RMSSD: raíz cuadrada de la media de la suma de las diferencias entre intervalos RR elevados al cuadrado; SDANN: desviación estándar de la media de los intervalos RR; ULF: espectros de ultrabaja frecuencia (< 0,003 Hz); VLF: espectros de muy baja frecuencia (0,003-0,04 Hz); HF: espectros de baja frecuencia (0,04-0,15 Hz); LF/HF: cociente resultante de la división de los componentes de baja frecuencia entres los de alta frecuencia

^a Media y Rango intercuartil (RIC)

* Diferencia estadística significativa, p<0.05

En cuanto al número de extrasístoles ventriculares se observó un rango de 185 con un mínimo de 0 y máximo de 185 en el grupo de pacientes con SAF primario y un rango de 394 con un mínimo de 0 y un máximo de 394 en el grupo control, sin demostrar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.187$). El número de extrasístoles supraventriculares tuvo un rango de 100 con un mínimo de 0 y máximo de 100 en los pacientes con SAF primario y de 739 con un mínimo de 0 máximo de 739 en los controles, sin ser estadísticamente significativos ($p=0.494$). En ambos grupos no se evidenciaron episodios de fibrilación auricular o taquicardia ventricular.

La amplitud de la onda P en el electrocardiograma de 12 derivaciones y la frecuencia cardíaca mínima en el Holter fueron los dos parámetros donde se demostró significancia estadística; sin observar relación alguna con las variables demográficas, comorbilidades, manifestaciones clínico trombóticas o perfil inmunológico de los pacientes con SAF primario.

VII.- DISCUSIÓN.

En este estudio se observó que los pacientes con SAF primario presentaron parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca ligeramente mayores comparados con una población sin factores de riesgo cardiovascular clásicos; lo anterior se observó tanto por métodos de dominio de tiempo como por métodos de dominio de frecuencia, siendo más marcada la diferencia por medio de los métodos de dominio de frecuencia con valores de LF y HF superiores con una relación LF/HF menor comparada con el grupo control; sin embargo sin ser estadísticamente significativo. La frecuencia cardíaca mínima en el monitoreo Holter fue menor en los pacientes con SAF primario, siendo estadísticamente significativa esta diferencia comparada con el grupo control. Así mismo, en el trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones los pacientes con SAF primario tuvieron una amplitud de la onda P mayor que el grupo control.

La determinación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca representa un parámetro de utilidad para la valoración de la actividad del sistema nervioso autónomo, por medio de la cual se puede determinar la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular que puede estar presente en diversas patologías cardíacas y no cardíacas. Desde hace tiempo se sabe de la relación que existe entre los diferentes componentes del sistema nervioso autónomo y su participación en la génesis de diferentes arritmias; la hiperactividad simpática desciende el umbral para fibrilación ventricular; mientras que el hipertono vagal lo incrementa y parece prevenir el desarrollo de arritmias malignas. De lo anterior se ha generado conocimiento de la relación que existe entre el sistema nervioso autónomo y la mortalidad cardiovascular, incluyendo la muerte súbita; llegando a la conclusión que el incremento del tono simpático o la disminución del tono vagal incrementa la probabilidad de tener arritmias malignas²⁵.

Existen dos métodos para determinar la variabilidad de la frecuencia cardíaca: los métodos e índices utilizados en el dominio del tiempo que se basan en la cuantificación de las variaciones de la duración de los ciclos cardíacos o de la frecuencia cardíaca durante intervalos de tiempo seleccionados²⁵; de ellos los empleados en este estudio fueron SDNN, RMSSD, SDANN y el índice triangular de VFC, los cuales mostraron valores ligeramente superiores en el grupo de paciente con SAF primario; sin embargo todos ellos dentro de rango de normalidad y sin existir diferencia estadísticamente significativa con el grupo control.

La otra alternativa para determinar la variabilidad de la frecuencia cardíaca son los métodos en el dominio de la frecuencia, es decir, cuántos ciclos de un determinado

suceso ocurren en un período de tiempo determinado; del análisis espectral total se pueden distinguir diversos componentes según el tiempo analizado; del análisis de registros cortos (2 a 5 minutos) son tres los principales componentes espectrales que distinguen: los de muy baja frecuencia (VLF), los de baja frecuencia (LF) y los de alta frecuencia (HF). Del análisis de registros de tiempos prolongados se pueden distinguir componentes de ultrabaja frecuencia (ULF) además de los tres previamente mencionados²⁵. En este estudio se pudo observar que los pacientes con SAF primario presentan valores de análisis espectral total, ULF, VLF, LF y HF superiores comparados con el grupo control, con una relación LF/HF menor en los pacientes con SAF primario; sin diferencia estadística entre ambos grupos.

La actividad vagal es el mayor contribuyente al componente HF; mientras que el componente LF resulta ser un marcador de las modulaciones del sistema simpático; por lo anterior la relación LF/HF es considerada el reflejo del balance simpático/vagal²⁵. En el grupo de pacientes con SAF primario se observó una media de HF superior a la observada en el grupo control, con una relación LF/HF menor en el grupo de SAF primario; lo que nos podría sugerir que en los pacientes con SAF primario pudiera existir un incremento en el tono vagal, lo que incrementa el umbral y previene el desarrollo de arritmias malignas y por ende disminuye el riesgo de muerte súbita. Resultados muy similares se han demostrado en pacientes con síndrome de Sjögren en donde predomina el tono vagal; y contrario a lo observado en pacientes con LES, esclerosis sistémica y artritis reumatoide donde predomina un incremento en el tono simpático, presentando disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca e incrementando el riesgo de arritmias malignas en estos subgrupos de pacientes^{11, 13,16-19, 26}.

La frecuencia cardíaca mínima observada en los pacientes con SAF primario fue ligeramente inferior a la observada en el grupo control, con diferencia estadísticamente significativa; probablemente en relación al incremento del tono vagal que pudiera existir en los pacientes con SAF primario como anteriormente se mencionó.

De los datos recabados de los trazos electrocardiográficos se observó que la amplitud de la onda P fue mayor en el grupo de pacientes con SAF primario que en el grupo control, con diferencia estadísticamente significativa; por lo que considerando que la principal manifestación clínica trombotica observada en los pacientes con SAF fue el tromboembolismo venoso en el 89.7 % de los casos, nos obliga a dar seguimiento a estos pacientes con la finalidad de determinar si existe afección a nivel de la vasculatura venosa pulmonar que pudiera explicar el crecimiento de cavidades cardíaca derechas y su reflejo a nivel del trazo electrocardiográfico. Lo anterior tomando en cuenta que Wokhlu N et al²⁷

observaron que existe una correlación entre la amplitud de la onda P en el electrocardiograma de 12 derivaciones y el grado de elevación de la presión arterial pulmonar media en pacientes con esclerodermia, determinando que una amplitud de onda P de 0.12 mV correspondió a una presión arterial pulmonar media de 25 mm Hg con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 67%. Así mismo, también la amplitud de la onda P se ha empleado como un parámetro pronóstico de mortalidad como lo demostró Bossone E et al²⁸ logrando determinar que un aumento de la amplitud de la onda P superior a 0.25 mV se correlaciona de forma independientemente con la reducción de la supervivencia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática; y en el trabajo de Kaykha A et al²⁹ se observó que una amplitud de la onda P superior a 0.25 mV en las derivaciones inferiores fue el predictor independiente más fuerte de muerte por etiología pulmonar.

Dentro de las limitaciones de este estudio se identificaron un tamaño de muestra pequeño así como la falta de un estudio de imagen concomitante, tales como ecocardiograma transtorácico o angiotomografía cardiaca con la finalidad de conocer diámetro de cavidades y poder hacer correlación con los hallazgos electrocardiográficos.

A nuestro conocimiento es el primer estudio encaminado a determinar la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con SAF primario, pudiendo observar que existe diferencia en los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca principalmente en los métodos de dominio de frecuencia, sin embargo, sin lograr una significancia estadística, lo cual pudiera ser secundario al tamaño de muestra final de nuestro estudio. Lo anterior nos invita a considerar este método como una herramienta fácil de emplear, económica, no invasiva, reproducible y libre de riesgos para el paciente, como un instrumento útil en la evaluación de la función autonómica en los pacientes con SAF, en los cuales ya es bien conocida la afección a este nivel; por lo que siguiendo la recomendación de Bilora F et al²¹, resultaría interesante continuar esta línea de investigación, reproducir y corroborar los resultados obtenidos a largo plazo.

VIII.- CONCLUSIONES.

Se observó una diferencia en la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con SAF primario, principalmente determinada por métodos de dominio de frecuencia que nos podría sugerir que en este grupo de pacientes existe un incremento en el tono vagal, lo que incrementa el umbral y previene el desarrollo de arritmias malignas, disminuyendo el riesgo de muerte súbita.

La amplitud de la onda P en el electrocardiograma de 12 derivaciones en pacientes con SAF primario podría ser un parámetro no invasivo útil para determinar la presencia de hipertensión arterial pulmonar aún en etapas subclínicas y predecir mortalidad por etiología pulmonar. Se requieren más estudios que aborden este tema.

IX.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):2010-2021.
2. Chaturvedia S, McCraeb K. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2017;31(6):406-417.
3. Beliznaa C, Ljudmila S, Cohen JW, Fassotb C, Henrionb D, Loufranib L, et al. Primary antiphospholipid syndrome and antiphospholipid síndrome associated to systemic lupus: Are they different entities?. *Autoimmun Rev.* 2018;17(8):739-745.
4. Gómez JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014;48-49:20-25.
5. Vreede AP, Bockenstedt PL, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: an update for clinicians and scientists. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(5):458-466.
6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
7. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-1027.
8. Baker WF, Bick RL. The clinical spectrum of antiphospholipid syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;22(1):33-52.
9. Long BR, Leya F. The role of antiphospholipid syndrome in cardiovascular disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;22(1):79-94.
10. Jara LJ, Medina G, Vera O, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;25(1):79-88.
11. Stojanovich L. Autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):569-572.
12. Matusik PS, Matusik PT, Stein PK. Heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and methodological considerations. *Lupus.* 2018;27(8):1225-1239.

13. Straub RH, Baerwald CG, Wahle M, Jänig W. Autonomic Dysfunction in Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(1):61-75.
14. Stojanovich L, Milovanovich B, De Luka S, Popovich D, Bisenich V, Djukanovich B, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in systemic lupus, rheumatoid arthritis, primary Sjögren syndrome, and other autoimmune diseases. *Lupus.* 2007;16(3):181-185.
15. Yorgun H, Canpolat U, Aytemir K, Ates AH, Kaya EB, Akdogan A, et al. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012; 21(4):373-379.
16. Milovanović B, Stojanović L, Milićević N, Vasić K, Bjelaković B, Krotin M. Cardiac autonomic dysfunction in patients with systemic lupus, rheumatoid arthritis and sudden death risk. *Srp Arh Celok Lek.* 2010;138(1-2):26-32.
17. Toussirot E, Serratrice G, Valentin P. Autonomic nervous system involvement in rheumatoid arthritis. 50 cases. *J Rheumatol.* 1993;20(9):1508-1514.
18. Edmonds ME, Jones TC, Saunders WA, Sturrock RD. Autonomic neuropathy in rheumatoid arthritis. *Br Med J.* 1979;2(6183):173-175.
19. Andonopoulos AP, Christodoulou J, Ballas C, Bounas A , Alexopoulos D. Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjögren's syndrome. A controlled study. *J Rheumatol.* 1998; 25(12):2385-2388.
20. Tsutsumi A, Horita T, Ohmuro J, Atsumi T, Ichikawa K, Tashiro K, et al. Reflex sympathetic dystrophy in a patient with the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 1999; 8(6):471-473.
21. Bilora F, Biasiolo M, Zancan A, Zanon E, Veronese F, Manca F, et al. Autonomic dysfunction and primary antiphospholipid syndrome: a frequent and frightening correlation?. *Int J Gen Med.* 2012;5:339-343.
22. Schofield JR, Blitshteyn S, Shoenfeld Y, Hughes GR. Postural tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders in antiphospholipid (Hughes) syndrome (APS). *Lupus.* 2014;23(7):697-702.
23. Blitshteyn S. Autoimmune markers and autoimmune disorders in patients with postural tachycardia syndrome (POTS). *Lupus.* 2015;24(13):1364-1369.

24. Schofield JR. Autonomic neuropathy in its many guises as the initial manifestation of the antiphospholipid syndrome. *Immunol Res.* 2017;65(2):532-542.
25. Palma JL, Arribas A, González JR, Marín E, Martín ES. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la monitorización ambulatoria del electrocardiograma y presión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53(1):91-109.
26. Tumiatì B, Perazzoli F, Negro A, Pantaleoni M, Regolisti G. Heart rate variability in patients with Sjögren´s syndrome. *Clin Rheumatol.* 2000;19(6):477-480.
27. Wokhlu N, Hsu V, Wilson A, Moreyra A, Shindler D. P-wave amplitude and pulmonary artery pressure in scleroderma. *J Electrocardiol.* 2006;39(4):385-388.
28. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, Agretto A, Iacono A, Gillespie B, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2002;121(2):513-518.
29. Kaykha A, Myers J, Desser K, Laufer N, Froelicher V. The prognostic importance of isolated P-wave abnormalities. *Clin. Cardiol.* 2010;33(6):87-93.

X.- ANEXOS

ANEXO 1

CRITERIOS REVISADOS DE SIDNEY 2006 PARA LA CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO (6).

CRITERIOS CLÍNICOS	
Trombosis vascular	a) Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos. La trombosis debe ser objetivamente confirmada. Si se utiliza confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin inflamación de la pared del vaso
Morbilidad durante el embarazo	a) Una o más muertes de un feto morfológicamente normal de 10 o más semanas de gestación, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o exploración directa del feto o b) Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación ocasionado por: a) eclampsia o preeclampsia severa, utilizando definiciones estándar, o b) hallazgos característicos de insuficiencia placentaria o c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la décima semana de gestación, con exclusión de alteraciones maternas, anatómicas, hormonales y cromosómicas.
CRITERIOS DE LABORATORIO.	
Anticoagulante lúpico (AL)	a) Presente en plasma, en dos o más ocasiones con 12 semanas de separación, detectado de acuerdo a los lineamientos de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (Subcomité Científico en Anticoagulante lúpico/anticuerpos dependientes de fosfolípidos).
Anticuerpos anti-cardiolipina (aCL)	a) Del isotipo IgG o IgM en plasma o suero, presentes a títulos moderados o altos (p. ejem. >40 GPL o MPL, o > al 99 ^{vo} percentil, presente en dos o más ocasiones, con por lo menos 12 semanas de separación, medidos con una técnica de ELISA estandarizada
Anticuerpos anti-β₂-glucoproteína-I	a) Del isotipo IgG o IgM en suero o plasma (a títulos > 99 ^{vo} percentil, presentes en dos o más ocasiones, con 12 semanas de separación, medidos por una técnica de ELISA estandarizada

* El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos está presente si se cumple al menos uno de los criterios clínicos y uno de los siguientes criterios de laboratorio.* Debe evitarse el diagnóstico del síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario si existen menos de 12 semanas de separación o más de 5 años entre la prueba de anticuerpos antifosfolípido positiva y las manifestaciones clínicas.

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PACIENTES

Ficha de identificación									
Nombre:		No de Afiliación		No. Caso					
Variables demográficas									
Edad		Género		Peso:		Talla		IMC	
Edad al diagnóstico		Tiempo de evolución de la enfermedad							
Comorbilidades									
Tabaquismo		Diabetes mellitus		Hipertensión arterial sistémica					
Dislipidemia				Obesidad					
Manifestaciones clínicas trombóticas									
Infarto de miocardio				Tromboembolismo venoso			EVC y AIT		
Perfil inmunológico									
Anticoagulante lupico (LA)		Anti-cardiolipina (aCL) IgG		Anti-cardiolipina (aCL) IgM					
Anti-β2 glicoproteína I (aβGP1) IgG,		Anti-β2 glicoproteína I (aβGP1) IgM							
Electrocardiograma de 12 derivaciones									
Ritmo sinusal				Frecuencia cardíaca			Eje del QRS		
Duración de la onda P		Amplitud de la onda P		Duración del intervalo PR					
Duración de complejo QRS				Duración del intervalo QTc					
Holter de 24 horas									
Total de latidos analizados		FC máxima		FC mínima		FC promedio			
SDNN		RMSSD		SDANN		LF		HF	
Índice triangular de VFC		Análisis espectral total				ULF		VLF	
Taquicardia ventricular		Relación LF/HF				Extrasístoles ventriculares			
Extrasístoles supraventriculares				Fibrilación auricular					
NOTAS									

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS CONTROLES.

Ficha de identificación									
Nombre:		No de Afiliación		No. Control					
Variables demográficas									
Edad		Genero		Peso:		Talla		IMC	
Electrocardiograma de 12 derivaciones									
Ritmo sinusal				Frecuencia cardíaca			Eje del QRS		
Duración de la onda P				Amplitud de la onda P				Duración del intervalo PR	
Duración de complejo QRS						Duración del intervalo QTc			
Holter de 24 horas									
Total de latidos analizados				FC máxima		FC mínima		FC promedio	
SDNN			RMSSD			SDANN			LF
Índice triangular de VFC				Análisis espectral total					ULF
Taquicardia ventricular				Relación LF/HF					Extrasístoles ventriculares
Extrasístoles supraventriculares						Fibrilación auricular			
NOTAS									