

Intolerancia ortostática y síndrome de taquicardia postural ortostática en síndrome de hiper movilidad articular / síndrome de Ehlers-Danlos, tipo de hiper movilidad: ¿desregulación neurovegetativa o insuficiencia autonómica?

Claudia Celletti , Filippo Camerota , Marco Castori , Federica Censi , Laura Gioffrè , Giovanni Calcagnini , y Stefano Strano

Abstract

Antecedentes.

El síndrome de hiper movilidad articular y el síndrome de Ehlers-Danlos, tipo hiper movilidad (JHS / EDS-HT), es un trastorno hereditario del tejido conectivo caracterizado principalmente por la hiper movilidad articular generalizada, alteraciones en la textura de la piel y disfunciones viscerales y vasculares, además de síntomas de disfunción autonómica. Este estudio pretende evaluar aún más la participación autonómica cardiovascular en JHS / EDS-HT mediante una batería de pruebas funcionales.

Métodos.

Se estudió la respuesta a pruebas de reflejos cardiovasculares en 35 adultos con JHS / EDS-HT. Las pruebas incluyeron: respiración profunda, maniobra de Valsalva, ratio 30:15, handgrip test o test de apretón de manos y test de tilt o HUT. También se investigaron la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la presión arterial mediante análisis espectral en comparación con el grupo sano.

Resultados.

La maniobra de Valsalva fue normal en todos los pacientes, pero el 37,2% de ellos no fueron capaces de terminar la prueba. En el test de tilt, el 48,6% de los pacientes presentaron taquicardia ortostática postural, el 31,4% intolerancia ortostática, y el 20% dio resultados normales. Sólo un paciente presentó hipotensión ortostática. El análisis espectral mostró valores de sensibilidad barorrefleja significativamente más altos en reposo en comparación con los casos de control.

Conclusiones.

Este estudio confirma el perfil autonómico cardiovascular anormal en adultos con JHS / EDS-HT y encontró la sensibilidad barorrefleja más alta como un marcador de enfermedad potencial y una pista para futuras investigaciones.

1. Introducción

El síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) es un término paraguas para un grupo de trastornos hereditarios del tejido conjuntivo caracterizados principalmente por hiper movilidad articular generalizada, alteraciones de la textura de la piel y fragilidad o disfunciones viscerales y vasculares [1]. La nosología actual identifica seis variantes principales de EDS, siendo los tipos clásicos, de hiper movilidad y vasculares los más frecuentes [1]. Más recientemente, diferentes estudios sugirieron y en parte demostraron una superposición clínica entre EDS, tipo hiper movilidad (EDS-HT) y el síndrome de hiper movilidad articular (JHS) [2 , 3]. JHS hasta la fecha se define como una condición reumatológica subdiagnosticada que muestra la hiper movilidad articular generalizada, dolor musculoesquelético crónico, hallazgos adicionales y presentar una agregación familiar común [4]. El diagnóstico de EDS es confirmado por pruebas genéticas en la mayoría de los tipos, excepto para EDS-HT y el JHS afines, ambos diagnósticos clínicos basados en los criterios disponibles [4 , 5]. Por el momento, la opinión predominante es considerar provisionalmente JHS y EDS-HT una sola entidad (es decir, JHS / EDS-HT) [2]. En JHS / EDS-HT, la hiper movilidad articular generalizada con dislocaciones articulares recurrentes y dolor crónico moderado a severo fueron las quejas más frecuentes y severas, pero también se reportaron frecuentemente calambres musculares, tendinitis, cefalea y fatiga [6]. La propiocepción alterada, el control postural y la fuerza muscular son factores que pueden contribuir a la inestabilidad de las articulaciones [7]. El espectro clínico asociado con JHS / EDS-HT no se limita al aparato musculoesquelético. Entre las manifestaciones más comunes de JHS / EDS-HT , se informó en repetidas ocasiones de síntomas posiblemente relacionados con una disfunción autonómica subyacente [8 , 9]. En particular, diferentes autores describieron la intolerancia ortostática (OI) y el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) en JHS / EDS-HT [10 - 13].

El POTS es una de las manifestaciones más comunes de la OI y se define como un aumento sostenido de la frecuencia cardíaca (FC) de ≥ 30 lpm o un aumento de la FC a ≥ 120 lpm normalmente dentro de los primeros 10 minutos de ortostasis asociada con los síntomas de OI pero sin Hipotensión ortostática (OH), que a su vez se define como una caída de > 20 mmHg en la presión arterial sistólica (PA) o > 10 mmHg en la PA diastólica independientemente de los cambios en la FC [14 , 15]. El diagnóstico de POTS es instrumental y la asociación con otros síntomas no es lineal. Por lo tanto, hay pacientes que manifiestan quejas, probablemente relacionadas con alguna disfunción autonómica, pero que no cumplen con los criterios diagnósticos de POTS. El término OI se utiliza para describir a los pacientes que desarrollan síntomas en posición vertical o inclinación (HUT) pero no cumplen los criterios de POTS [16].

Este estudio tiene como objetivo evaluar el perfil de respuesta autonómica y los síntomas relacionados en JHS / EDS-HT, dados por el test de tilt, y el análisis espectral de la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la presión arterial.

2. Materiales y métodos

2.1. Pacientes

Los pacientes fueron seleccionados entre los que asistieron al Servicio de Pacientes Ambulatorios de Hiper movilidad Conjunta en el Hospital Universitario Umberto I de Roma. El diagnóstico de JHS y EDS-HT se estableció mediante la aplicación de criterios de diagnóstico publicados. En particular, la hiper movilidad articular generalizada se evaluó mediante la puntuación de Beighton (BS) con una puntuación máxima de nueve y un corte de cuatro ($\geq 4 / 9$) para JHS y cinco ($\geq 5 / 9$) para EDS-HT [17]. Villefranche se usó para EDS-HT [1], mientras que Brighton se aplicó para JHS [4]. Aunque todavía falta un consenso sobre el procedimiento correcto para realizar un diagnóstico diferencial satisfactorio, los trastornos parcialmente solapados se excluyeron sobre bases clínicas y genéticas , si fuera necesario [18]. Ninguno de los pacientes tenía diabetes, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial grave o arritmias cardíacas, ni tampoco había medicamentos que pudieran influir en la regulación cardiovascular autónoma. Todos los participantes dieron su consentimiento informado antes de la inscripción.

2.2. Procedimiento

Todos los pacientes fueron estudiados en el Laboratorio Cardiovascular Autónomo y en la Unidad de Síncope del Departamento de Corazón y Grandes Vasos "A. Reale ", del Hospital Universitario Umberto I en Roma. Para excluir enfermedades cardiovasculares potencialmente preexistentes no relacionadas con el trastorno genético subyacente, todos los pacientes se sometieron a una evaluación cardiovascular completa que incluía historia completa y examen físico, electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG), Holter de 24 horas, hematocrito y ecocardiograma. Los pacientes seleccionados se sometieron a pruebas de reflejo cardiovascular que incluyeron respiración profunda, maniobra de Valsalva, ratio 30:15, handgrip test o test de apretón de manos y test de tilt (HUT).

Durante las pruebas, la PA arterial continua se registró de forma no invasiva utilizando una técnica pletismográfica (CNSystems Task-Force Monitor 3040i). La FC y la variabilidad de la PA se calcularon de acuerdo a las directrices de variabilidad de FC (HRV) [19]. Cada latido se obtuvo mediante el reconocimiento numérico de las ondas R (RR, tacograma). Los valores sistólicos se detectaron en el mismo ciclo cardíaco.

2.3. Pruebas Reflejos Cardiovasculares

2.3.1. Respiración profunda

Los participantes respiraron al máximo a una frecuencia de 6 respiraciones por minuto, siguiendo una bola oscilante en la pantalla de un ordenador. Se registraron un total de 8 ciclos respiratorios y se repitió la prueba después de 2 minutos de reposo. La prueba de respiración profunda se consideró normal si la variación de la frecuencia cardíaca fue de 15 latidos/min. o más, límite si 11-14 latidos/min., y patológica si 10 latidos/min. o menos [20]. El rango de FC se calculó como una medida de la reactividad parasimpática [21].

2.3.2. Maniobra de Valsalva

Cada participante sopló en una boquilla entre 40 y 50 mmHg durante 15 s [21]. La maniobra se repitió 3 veces o hasta que se obtuvieron al menos 2 registros de PA reproducibles. Se excluyeron ensayos defectuosos (presión o duración inadecuada). Entre los ensayos, se proporcionaron 3 minutos de reposo para estabilizar la FC y la PA. La maniobra mejor realizada fue seleccionada para su evaluación. Se calculó la relación de Valsalva (VR) (medida parasimpática) y se cuantificaron las 4 fases de la respuesta de la PA (reactividad simpática) [21]. Respecto a la línea de base, se calculó la caída máxima de la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD) en la fase II temprana (IIE), la PAS y la PAD en la fase II tardía (IIL) y el exceso en la fase IV durante la maniobra de Valsalva. La diferencia entre PAS y PAD de fase IIE a fase IIL y el exceso en fase IV durante la maniobra se consideraron índices de respuesta vascular periférica simpática.

2.3.3. Respuesta temprana de la frecuencia cardíaca al levantarse (ratio 30:15)

Se pidió a los sujetos que permanecieran en reposo en decúbito supino durante 5 minutos y luego asumieran la posición de pie sin ayuda lo más rápidamente posible de acuerdo con sus capacidades físicas. La característica de respuesta cronotrópica cardíaca se expresa por la relación 30: 15, es decir, la relación entre el intervalo RR más largo después de la maniobra (alrededor del trigésimo latido) y el intervalo RR más corto alrededor del decimoquinto latido. Los resultados se evaluaron considerando como normal una razón ≥ 1.04 , como límite cuando el valor de la relación estaba entre 1.01 y 1.03, y como patológico cuando el valor es ≤ 1.00 [20].

2.3.4. Respuesta de la PA al handgrip

El handgrip (mango) se mantuvo al 30 por ciento de la contracción voluntaria máxima hasta el tiempo máximo de 5 minutos, utilizando un dinamómetro. La presión se midió cada minuto hasta el final de la prueba. La magnitud de la respuesta fue dada por la diferencia entre la PA diastólica medida justo antes de la liberación del dinamómetro y la medida antes de la prueba. Se consideró que la prueba se realizó con éxito si los pacientes eran capaces de mantener un esfuerzo constante durante al menos 1 minuto.

2.3.5. Test de tilt (HUT)

Los participantes descansaron en silencio durante 5 minutos. La FC y la PA basales se calcularon como la media de 40 segundos a 10 segundos antes de la inclinación. Después, la mesa se inclinó lentamente verticalmente hasta un ángulo de 70° durante un máximo de 20 minutos. Se pidió a los pacientes que informaran todos los síntomas y la prueba fue abortada cuando los síntomas ortostáticos o el dolor se volvieron intolerables. La OH se definió como una caída sostenida de la PA diastólica de al menos 10 mmHg o una caída de la PA sistólica de al menos 20 mmHg para sujetos normotensos [22]. El síncope vasovagal se definió como un descenso súbito de la PA y de la FC junto con la pérdida de conciencia. El POTS se definió como un aumento sostenido de la FC de al menos 30 lpm o una FC de al menos 120 lpm en los primeros 10 min. de inclinación, sin OH concomitante [23]. La OI fue el término utilizado para definir los síntomas en HUT en ausencia de los criterios mencionados anteriormente.

2.3.6. Análisis Espectral de Señales de Variabilidad Cardiovascular

La función autonómica cardiovascular se evaluó mediante análisis espectral de potencia a corto plazo de la variabilidad de la FC, la variabilidad arterial de la PA y la estimación espectral de la sensibilidad barorrefleja (α - índice) en reposo y durante la inclinación. Los espectros de potencia a corto plazo de las señales de variabilidad de la FC se estimaron mediante un modelo autorregresivo de más de 250 latidos consecutivos. De acuerdo con las directrices de la HRV [19], se consideraron las potencias de las dos principales bandas de frecuencia de la variabilidad RR: componente de alta frecuencia (HF) (entre 0,15 y 0,40 Hz, reflejando indirectamente actividad vagal eferente y sincronizado con la frecuencia respiratoria), y componente de baja frecuencia (LF) (entre 0,04 y 0,15 Hz que refleja el control simpático y parasimpático, y que siempre aumenta durante la activación simpática) [24]. Las potencias LF y HF se calcularon en unidades absolutas (ms^2) y se transformaron en unidades normalizadas (u.n.) (es decir, el porcentaje de la potencia espectral total menos el componente de muy baja frecuencia) para minimizar la influencia de los cambios en los valores totales de potencia LF y HF. También se calculó la relación LF a HF (LF / HF), que se considera un índice de equilibrio simpátovagal.

2.3.7. Estimación de la Sensibilidad Barorrefleja (α - Índice)

La sensibilidad barorrefleja (α - index) [25] se calculó como la relación entre la potencia espectral del tacograma y el sistograma, respectivamente en las bandas HF (α_{HF}) y LF (α_{LF}), y su suma ($\alpha_{\text{LF+HF}}$). El índice α se expresó como ms / mmHg .

Los resultados se compararon con los obtenidos en un grupo de 23 sujetos sanos pareados por edad y sexo que se sometieron al mismo protocolo de prueba HUT.

2.4. Análisis estadístico

Se utilizó la prueba *t de Student* para comparar las diferencias en las variables espectrales investigadas entre el reposo y la inclinación. Se usó la prueba *t de Student* para comparar las diferencias en las variables espectrales entre los grupos. Se consideró que un valor de $P < 0,01$ indicaba significación estadística.

3. Resultados

Se incluyeron 35 pacientes (6 hombres y 29 mujeres, edad media de 35 ± 14 años) con JHS / EDS-HT.

3.1. Pruebas Reflejos Cardiovasculares

Un resumen de los resultados de las pruebas de los reflejos cardiovasculares se informó en la Tabla 1.

<i>Test</i>	<i>Normal number (%)</i>	<i>Borderline number (%)</i>	<i>Pathological number (%)</i>	<i>Not evaluable number (%)</i>
<i>Deep breathing</i>	35/35 (100)	—	—	—
<i>Valsalva ratio</i>	19/35 (54.3)	3/35 (8.5)	—	13/35 (31.4)
<i>30/15 ratio</i>	17/35 (48.57)	18/35 (51.4)	—	—
<i>Sustained handgrip</i>	—	—	—	35/35 (100)

Tabla 1

Respuesta a pruebas de reflejo cardiovascular.

La prueba de respiración profunda y la relación 30/15 dieron resultados normales en todos los pacientes. Valsalva también fue normal en todos los pacientes que terminaron la prueba (54,3%), mientras que el 31,4% no pudo concluir la prueba debido a dificultades respiratorias e incoordinación. Todos los pacientes no pudieron completar la prueba de agarre sostenida, ya que el dolor y la fatiga ocurrieron en la primera etapa del texto (<1 min), y esto no permitió la recolección de valores de PA válidos.

Entre los 22 pacientes que completaron la maniobra de Valsalva, se observó el aumento de la PA entre la fase II temprana y la fase II tardía y el rebasamiento en la fase IV tardía (Tabla 2).

<i>Variable</i>	<i>mmHg ± DS</i>
<i>Baseline SBP/DBP</i>	116.7/73.9 ± 15.3/11.2
<i>Maximal drop of SBP during early phase II</i>	23.5 ± 9.96
<i>Maximal drop of DBP during early phase II</i>	4.8 ± 4.8
<i>SBP at late phase II</i>	125.9 ± 17.3
<i>DBP at late phase II</i>	85.4 ± 12.2
<i>SBP at late phase IV</i>	137.6 ± 21.2
<i>DBP at late phase IV</i>	84.0 ± 14.8
<i>Difference between late phase II SBP and early phase II SBP</i>	32.7 ± 15.6
<i>Difference between late phase II DBP and early phase II DBP</i>	17.6 ± 6.8

Normal values: *Maximal drop of mean blood pressure (MBP) during early phase II: ≥20 mmHg; systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) at late phase II: ≥baseline; SBP and DBP at late phase IV: ≥baseline.*

Tabla 2

Maniobra de Valsalva en pacientes con JHS / EDS-HT que realizaron la prueba (# 22).

Al comparar la maniobra de Valsalva entre los pacientes con JHS / EDS-HT con POTS (véase más adelante) y aquellos sin los criterios para POTS y OH (véase más adelante), no se observaron diferencias significativas (Tabla 3).

POTS (10/35)		Non-POTS (11/35)		
Variable	mmHg ± ds	Variable	mmHg ± ds	P
Baseline SBP/DBP	117/74.5 ± 11.6/6.8	Baseline SBP/DBP	111/70 ± 9.2/8	P = 0.23
Maximal drop of SBP during early phase II	24.5 ± 10.6	Maximal drop of SBP during early phase II	21.9 ± 24.3	P = 0.7
maximal drop of DBP during early phase II	3.9 ± 9.1	Maximal drop of DBP during early phase II	3.6 ± 16	P = 0.7
SBP at late phase II	125 ± 13.1	SBP at late phase II	118 ± 18	P = 0.48
DBP at late phase II	89.5 ± 11.6	DBP at late phase II	84 ± 17	P = 0.4
SBP at late phase IV	142.5 ± 19.6	SBP at late phase IV	132 ± 22.4	P = 0.27
DBP at late phase IV	87 ± 15.6	DBP at late phase IV	78.6 ± 15.1	P = 0.22
Difference between late phase II SBP and early phase II SBP	31.8 ± 17.9	Difference between late phase II SBP and early phase II SBP	30.8 ± 9.2	P = 0.6
Difference between late phase II DBP and early phase II DBP	18.9 ± 9	Difference between late phase II DBP and early phase II DBP	18.8 ± 6.3	P = 0.7

Normal values: Maximal drop of mean blood pressure (MBP) during early phase II: ≥ 20 mmHg; systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) at late phase II: \geq baseline; SBP and DBP at late phase IV: \geq baseline.

Tabla 3

Maniobra de Valsalva: comparación de pacientes JHS / EDS-HT estratificados según la respuesta de la frecuencia cardíaca a la inclinación (# 21).

3.2. HUT-Test y Análisis Espectral

Las respuestas de FC y PA después de HUT se muestran en la Tabla 4 .

	HR response ratio (%)	HR mean difference (bpm ± SD)		BP response ratio (%)	SBP mean difference (mmHg ± DS)	DBP mean difference (mmHg ± DS)
Normal (HR increase between 10 and 19 bpm)	7/35 (20)	12.5 ± 2.3	Normal	34/35 (97)	5.9 ± 5.8	6.5 ± 5.8
POTS (HR increase > 30 bpm)	17/35 (48.6)	32 ± 6.5				
Reduced orthostatism tolerance (HR increase from 20 to 29 bpm)	11/35 (31.4)	20.4 ± 1.4	Orthostatic hypotension (reduced peripheral vessel response)	1/35 (3)	-25	-15

HR: heart rate. BP: blood pressure. DBP: diastolic blood pressure. SBP: systolic blood pressure.

Cuadro 4

Respuesta de la frecuencia cardíaca y la presión arterial después de la prueba de inclinación de la cabeza.

La taquicardia postural fue frecuente en JHS / EDS-HT. 17 (48.6%) cumplieron con los criterios de POTS, 11 (31.4%) tuvieron OI, mientras que 7 (20%) dieron resultados normales. Sólo uno (3%) tenía OH, mientras que se observó una respuesta de presión normal en los otros 34 (97%).

Los resultados del análisis espectral se resumieron en la Tabla 5. El análisis de FC mostró resultados comparables entre JHS / EDS-HT y los pacientes control. En reposo, los pacientes con JHS / EDS-HT mostraron valores BRS significativamente mayores en comparación con los pacientes control, mientras que estos valores no fueron estadísticamente significativos en la inclinación. Los valores de BRS en reposo mostraron diferencias adicionales al separar la muestra de los pacientes en dos subgrupos (es decir, pacientes POTS y no POTS). En particular, se observó un BRS significativamente mayor en el grupo JHS / EDS-HT con POTS versus pacientes control (α LF + HF = 68.4 ± 41.3 ms / mmHg en POTS frente a 35.5 ± 11.0 ms / mmHg en los pacientes control, $P < 0.005$) Mientras que los no POTS mostraron un ligero pero no estadísticamente significativo aumento de la BRS en comparación con los pacientes control (α LF + HF = $49,2 \pm 29,6$ ms / mmHg frente a $35,5 \pm 11,0$ ms / mmHg en los pacientes control).

	JHS/EDS-HT (N = 35)			Controls (N = 23)		
	Rest	TILT	P (rest versus tilt)	Rest	TILT	P (rest versus tilt)
Mean RR [s]	0.91 ± 0.14	0.73 ± 0.12	<0.001	0.89 ± 0.10	0.76 ± 0.1	<0.001
Tot power [msec ²]	3281 ± 2875	2187 ± 1423	n.s	2419 ± 1430	1961 ± 957	n.s
LF power (u.n.)	57.0 ± 21.7	82.7 ± 10.9	<0.001	57.5 ± 18.4	82.3 ± 14.6	<0.001
HF power (u.n.)	43.0 ± 21.7	17.3 ± 10.9	<0.001	42.5 ± 18.4	17.7 ± 14.6	<0.001
LF/HF	2.18 ± 1.99	8.36 ± 8.75	<0.001	1.98 ± 1.96	12.0 ± 13.0	<0.002
$\alpha_{(LF+HF)}$ [msec/mmHg]	$59.1 \pm 36.9^+$	22.0 ± 9.6	<0.001	35.5 ± 11.0	18.5 ± 8.6	<0.001
α_{LF} [msec/mmHg]	$21.6 \pm 11.8^+$	11.5 ± 5.8	<0.001	15.9 ± 5.8	10.8 ± 4.3	<0.001
α_{HF} [msec/mmHg]	$37.5 \pm 29.4^+$	10.4 ± 5.2	<0.001	19.7 ± 7.8	7.7 ± 4.9	<0.005

LF: low frequency; HF: high frequency; α : baroreflex sensitivity; ⁺ $P < 0.02$ JHS/EDS-HT versus controls; ⁺⁺ $P < 0.001$ JHS/EDS-HT versus controls.

Tabla 5

Parámetros espectrales de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la sensibilidad barorrefleja.

4. Discusión

Este trabajo confirmó una perturbación común de la regulación autonómica de la función cardiovascular en adultos con JHS / EDS-HT. El POTS y la OI fueron los perfiles más comúnmente observados en HUT, mientras que la OH, como una auténtica forma de fallo autonómico, casi no se dio en nuestra muestra. Curiosamente, se observó una dificultad en la realización tanto de la prueba de agarre (handgrip) y la maniobra de Valsalva entre los pacientes JHS / EDS-HT. Es posible que los problemas de las manos, relacionados con la fatiga y dolor de las articulaciones o inestabilidad (tan comúnmente observado en JHS / EDS-HT [26]), así como la falta de propiocepción [27], podrían haber contribuido a este resultado patológico. Durante la maniobra de Valsalva, se registró un aumento de la PA entre la fase II temprana y la fase II tardía y el rebasamiento en la fase IV tardía en JHS / EDS-HT, como se esperaba en la vasoconstricción simpática periférica fisiológica. El hallazgo reciente de neuropatía de fibras pequeñas como un hallazgo común en EDS, que también comprende JHS / EDS-HT, es un enigma intrigante a la luz de nuestros hallazgos [28]. De hecho, la presencia de neuropatía de fibra pequeña podría identificar un subgrupo clínico de POTS (también conocido como POTS "neuropático") [29]. En esta categoría de POTS el rebasamiento de fase IV de la maniobra de Valsalva es menor que en los pacientes control, un hallazgo que no pudimos replicar en nuestra muestra. Esto implica una patogénesis muy compleja para los síntomas disautonómicos en este trastorno.

Considerando los resultados obtenidos con el HUT-test, encontramos POTS en ~ 50% de los pacientes con JHS / EDS-HT y una alta tasa de OI de acuerdo con estudios previos [10]. El POTS y la OI se han descrito con frecuencia en el síndrome de fatiga crónica y fibromialgia, un hecho que sugiere que estas condiciones pueden compartir el condicionamiento. El acondicionamiento podría entonces operar de forma concertada con la "hipervigilancia somática" para conducir a un desequilibrio inquietante entre las respuestas fisiológicas y la percepción en algunos individuos [30]. Esto podría conducir a un círculo vicioso de menos actividad y más desacondicionamiento, a menudo empeorado por una "medicalización" excesiva. Por lo tanto, parece razonable que la rehabilitación basada en ejercicios puede ser efectiva en el tratamiento a medio y largo plazo de POTS y afecciones relacionadas con desacondicionamiento [30]. De hecho, se ha demostrado que durante el ejercicio agudo, los pacientes con POTS tienen aumentos excesivos en la PA y reducción del volumen sistólico en la carga de trabajo absoluta en comparación con los pacientes control sedentarios sin anomalía intrínseca de la regulación de la FC. Además, la remodelación cardíaca y la expansión del volumen sanguíneo asociada con el entrenamiento físico aumenta la aptitud física y mejora el rendimiento en estos pacientes [31]

La evaluación de la actividad del sistema nervioso autónomo por análisis espectral de potencia de la HRV y BPV ha atraído un interés creciente y ya está consolidada a lo largo de los años. El análisis espectral es una herramienta no invasiva para evaluar los mecanismos neuronales que controlan la FC y la PA [19]. Identifica los componentes armónicos de una señal y muestra cómo su potencia se distribuye en función de la frecuencia. El análisis espectral de FC no mostró diferencias significativas en la respuesta a la maniobra de inclinación entre JHS / EDS-HT y los pacientes control. En respuesta a la estimulación ortostática, se observaron cambios comparables en los marcadores de FC de la activación simpática y la suspensión parasimpática en ambos grupos. Un hallazgo interesante de nuestro estudio es que el BRS de JHS / EDS-HT

pacientes, en reposo, es significativamente mayor que en los pacientes control y esta diferencia es más marcada en el subgrupo de pacientes con POTS. Diferentes hipótesis pueden explicar las variaciones del BRS. La FC en reposo parece estar influenciado por el ejercicio. Diferentes estudios han demostrado la reducción de la FC intrínseca inducida por el entrenamiento competitivo a largo plazo en los atletas en comparación con los individuos sedentarios [32 , 33]. Otro posible mecanismo para explicar las anomalías de BRS en JHS / EDS-HT puede estar vinculado a la reducción de la rigidez arterial en los ancianos [34]. Dado que la deformación de los barorreceptores en lugar de la presión intravascular directa durante los cambios agudos en la presión arterial se requiere para iniciar la activación neural, la rigidez de las grandes arterias elásticas con barorreceptores (es decir, la arteria carótida, el arco aórtico) podría asociarse con una disminución de BRS [34]. Desde esta perspectiva, debería ser posible especular que la modificación del tejido conectivo que caracteriza a JHS / EDS-HT puede modificar el cumplimiento de los vasos y explicar las diferencias observadas en la función barorrefleja.

4.1. Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones: en primer lugar, los síntomas cardiovasculares autonómicos no se prueban utilizando un cuestionario específico (por ejemplo, la escala de puntuación autónoma compuesta) y no hay correlación entre los resultados clínicos e instrumentales está presente; El número de pacientes se reduce; Los síntomas y las pruebas no han sido reevaluados durante la historia natural de la JHS / EDS-HT con el fin de analizar las posibles variaciones o la respuesta a las terapias clínicas y farmacológicas. Estudios futuros son necesarios para estudiar los cambios de la regulación autonómica antes y después del ejercicio terapéutico o después de actividades deportivas de baja intensidad y también podrían ser introducidos en investigaciones futuras con el objetivo de identificar marcadores más confiables para los efectos de la rehabilitación en un trastorno tan complejo. Los síntomas deben observarse en un período más largo después de las diferentes fases del síndrome; Además, debería ser útil investigar mejor la rigidez vascular en pacientes JHS / EDS-HT y su posible papel en la génesis de los resultados fundados.

Abreviaturas

PA:	Presión arterial
lpm:	Latidos por minuto
BRS:	Sensibilidad barorrefleja
PAD:	Presión arterial diastólica
ECG:	Electrocardiograma
EDS:	Síndrome de Ehlers-Danlos
EDS-HT:	Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo de hiper movilidad
HF:	Alta frecuencia
FC:	Frecuencia cardiaca

HRV:	Variabilidad del ritmo cardíaco
HUT:	Inclinación cabeza arriba
JHS:	Síndrome de hiper movilidad articular
LF:	Baja frecuencia
LF / HF:	Relación de baja frecuencia / alta frecuencia
u.n.:	Unidades normalizadas
OH:	Hipotensión ortostática
OI:	Intolerancia ortostática
POTS:	Síndrome de taquicardia postural ortostática
PAS:	Presión sanguínea sistólica
VR:	Valsalva ratio.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5329674/>

Traducción: Margarita Peralta

Referencias

1. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., Tsipouras P., Wenstrup R. J. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK) *American Journal of Medical Genetics*. 1998;77(1):31–37. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
2. Tinkle B. T., Bird H. A., Grahame R., Lavalley M., Levy H. P., Silience D. The lack of clinical distinction between the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome and the joint hypermobility syndrome (a.k.a. hypermobility syndrome) *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2009;149(11):2368–2370. doi: 10.1002/ajmg.a.33070. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
3. Castori M., Dordoni C., Morlino S., et al. Spectrum of mucocutaneous manifestations in 277 patients with joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2015;169(1):43–53. doi: 10.1002/ajmg.c.31425. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
4. Grahame R., Bird H. A., Child A., et al. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) *Journal of Rheumatology*. 2000;27(7):1777–1779. [[PubMed](#)]
5. De Paepe A., Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clinical Genetics*. 2012;82(1):1–11. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01858.x. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
6. Castori M., Sperduti I., Celletti C., Camerota F., Grammatico P. Symptom and joint mobility progression in the joint hypermobility syndrome (Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type) *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011;29(6):998–1005. [[PubMed](#)]
7. Rombaut L., De Paepe A., Malfait F., Cools A., Calders P. Joint position sense and vibratory perception sense in patients with Ehlers-Danlos syndrome type III

- (hypermobility type) *Clinical Rheumatology*. 2010;29(3):289–295. doi: 10.1007/s10067-009-1320-y. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
8. De Wandele I., Rombaut L., Leybaert L., et al. Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014;44(1):93–100. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.12.006. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
9. Gazit Y., Nahir A. M., Grahame R., Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *American Journal of Medicine*. 2003;115(1):33–40. doi: 10.1016/S0002-9343(03)00235-3. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
10. De Wandele I., Rombaut L., De Backer T., et al. Orthostatic intolerance and fatigue in the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome. *Rheumatology*. 2016;55(8):1412–1420. doi: 10.1093/rheumatology/kew032. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
11. Garland E. M., Celedonio J. E., Raj S. R. Postural tachycardia syndrome: beyond orthostatic intolerance. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2015;15, article 60 doi: 10.1007/s11910-015-0583-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
12. Grigoriou E., Boris J. R., Dormans J. P. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): association with Ehlers-Danlos syndrome and orthopaedic considerations. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2015;473(2):722–728. doi: 10.1007/s11999-014-3898-x. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
13. Wallman D., Weinberg J., Hohler A. D. Ehlers-Danlos syndrome and postural tachycardia syndrome: a relationship study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014;340(1-2):99–102. doi: 10.1016/j.jns.2014.03.002. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
14. Carew S., Connor M. O., Cooke J., et al. A review of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace*. 2009;11(1):18–25. doi: 10.1093/europace/eun324. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
15. Garland E. M., Celedonio J. E., Raj S. R. Postural tachycardia syndrome: beyond orthostatic intolerance. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2015;15(9, article 60) doi: 10.1007/s11910-015-0583-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
16. Benarroch E. E. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(12):1214–1225. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.08.013. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
17. Beighton P., Solomon L., Soskolne C. L. Articular mobility in an African population. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1973;32(5):413–418. doi: 10.1136/ard.32.5.413. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
18. Castori M., Dordoni C., Valiante M., et al. Nosology and inheritance pattern(s) of joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: a study of intrafamilial and interfamilial variability in 23 Italian pedigrees. *American Journal of Medical Genetics A*. 2014;164(12):3010–3020. doi: 10.1002/ajmg.a.36805. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
19. Task Force of the European Society of Cardiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065. [[PubMed](#)]
20. Ewing David J. Recent advances in the non invasive investigation of diabetic autonomic neuropathy. In: Bannister S. R., editor. *Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. 2nd. Oxford University Press; 1988. pp. 667–689.
21. Novak P. Quantitative autonomic testing. *Journal of Visualized Experiments*. 2011; (53) doi: 10.3791/2502.e2502 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
22. Freeman R., Wieling W., Axelrod F. B., et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia

- syndrome. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2011;161(1-2):46–48. doi: 10.1016/j.autneu.2011.02.004. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
23. Sheldon R. S., Grubb B. P., Olshansky B., et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):e41–e63. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.03.029. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
24. Baselli G., Cerutti S., Civardi S., et al. Spectral and cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals. *Computers and Biomedical Research*. 1986;19(6):520–534. doi: 10.1016/0010-4809(86)90026-1. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
25. Pagani M., Montano N., Porta A., et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*. 1997;95(6):1441–1448. doi: 10.1161/01.CIR.95.6.1441. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
26. Wolf J. M., Cameron K. L., Owens B. D. Impact of joint laxity and hypermobility on the musculoskeletal system. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2011;19(8):463–471. doi: 10.5435/00124635-201108000-00002. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
27. Smith T. O., Jerman E., Easton V., et al. Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*. 2013;33(11):2709–2716. doi: 10.1007/s00296-013-2790-4. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
28. Cazzato D., Castori M., Lombardi R., et al. Small fiber neuropathy is a common feature of Ehlers-Danlos syndromes. *Neurology*. 2016;87(2):155–159. doi: 10.1212/WNL.0000000000002847. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
29. Gibbons C. H., Bonyhay I., Benson A., Wang N., Freeman R. Structural and functional small fiber abnormalities in the neuropathic postural tachycardia syndrome. *PLoS ONE*. 2013;8(12) doi: 10.1371/journal.pone.0084716.e84716 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
30. Joyner M. J., Masuki S. POTS versus deconditioning: the same or different? *Clinical Autonomic Research*. 2008;18(6):300–307. doi: 10.1007/s10286-008-0487-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
31. Fu Q., Levine B. D. Exercise in the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2015;188:86–89. doi: 10.1016/j.autneu.2014.11.008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
32. Katona P. G., McLean M., Dighton D. H., Guz A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology*. 1982;52(6):1652–1657. [[PubMed](#)]
33. Strano S., Lino S., Calcagnini G., et al. Respiratory sinus arrhythmia and cardiovascular neural regulation in athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1998;30(2):215–219. doi: 10.1097/00005768-199802000-00007. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
34. Okada Y., Galbreath M. M., Shibata S., et al. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension*. 2012;59(1):98–104. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176560. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]