

REPORTE DE CASO

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.57433>

Descripción de un caso de bradiarritmia en pacientes con síndrome de Down sin enfermedad cardíaca congénita

Bradyarrhythmia in patients with Down Syndrome without congenital heart disease. Case description

Recibido: 15/05/2016. Aceptado: 13/09/2016.

Ligia Helena Rodríguez-Mendieta¹ • Jerson Quitián-Moreno¹ • Guillermo Mora-Pabón^{1,2}¹ Fundación Santafé de Bogotá - Departamento de Cardiología - Bogotá D.C. - Colombia.² Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Departamento de Medicina Interna Cardiología - Bogotá D.C. - Colombia.Correspondencia: Ligia Helena Rodríguez Mendieta. Fundación Santafé de Bogotá, Departamento de Cardiología. Carrera 7 No. 117-15. Teléfono: +57 1 6030303. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: lihel7@gmail.com.

| Resumen |

Introducción. Los pacientes con síndrome de Down sin enfermedad cardíaca estructural pueden presentar disfunción de la regulación autonómica cardíaca, lo cual se manifiesta mediante una contestación reducida de la frecuencia cardíaca (FC) frente a los estímulos. Con base en las respuestas hemodinámicas, se postuló que dichos pacientes tienen una reducción en las retiradas vagales y la activación simpática. En esta revisión se explica el rol del sistema autonómico en el control de la FC y la respuesta cronotrópica atenuada observada en esta población.

Objetivo. Describir, mediante la presentación de un caso clínico, la disfunción autonómica presente en los pacientes con síndrome de Down a fin de identificar las causas atribuidas por la evidencia científica

Materiales y métodos. Se describió un caso clínico y se realizó una búsqueda a través de PubMed con los términos: "Down Syndrome" AND "Bradycardia", "VO2peak", "Heart Rate Variability", "Vagal Withdrawal", "Sympathetic Activation".

Resultados. Los hallazgos sugieren que el ejercicio físico puede ser una intervención efectiva para mejorar la función cardíaca autonómica en personas con síndrome de Down. Además, las mejoras inducidas por el entrenamiento fueron alcanzadas por los participantes con niveles más bajos de modulación vagal al inicio del estudio en pacientes con y sin discapacidad, por lo que el entrenamiento puede ser eficaz para mejorar la aptitud cardiorespiratoria en quienes tienen un mayor grado de disfunción autonómica.

Conclusión. Se presentó un caso clínico de síndrome de Down con disfunción sinusal, que podía estar relacionado con la disfunción de la regulación de la función cardíaca autonómica, dada por una FC reducida frente a los estímulos.

Palabras clave: Síndrome de Down; Bradicardia; Frecuencia cardíaca; Enfermedades del sistema nervioso autónomo (DeCS).

.....
Rodríguez-Mendieta LH, Quitián-Moreno J, Mora-Pabón G. Descripción de un caso de bradiarritmia en pacientes con síndrome de Down, sin enfermedad cardíaca congénita. Rev. Fac. Med. 2017;65:363-6. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.57433>.

| Abstract |

Introduction: Patients with Down syndrome without structural heart disease may present with a dysfunction of the cardiac autonomic regulation, which is manifested by a reduced response of the heart rate (HR) to stimuli. Based on the hemodynamic responses, it has been postulated that individuals with Down syndrome have a reduced vagal tone and sympathetic activation. This review explains the role of the autonomic system in the control of HR and the attenuated chronotropic response observed in this population.

Objective: To describe, through a clinical case presentation, the autonomic dysfunction observed in patients with Down syndrome, in order to identify the causes attributed by scientific evidence.

Materials and methods: A clinical case was described and a search was made in PubMed of the terms: "Down Syndrome" AND "Bradycardia", "VO2peak", "Heart Rate Variability", "Vagal Tone", "Sympathetic Activation".

Results: The findings suggest that physical exercise may be an effective intervention to improve autonomic cardiac function in patients with Down syndrome. Furthermore, training-induced improvements were achieved by participants with lower levels of vagal modulation at the start of the study, in both patients with and without disabilities. In consequence, training may be effective to improve cardiorespiratory fitness in those who have a greater degree of autonomic dysfunction.

Conclusion: A clinical case of Down syndrome with sinus dysfunction was presented in this study. This condition could be related to a dysfunction of autonomic cardiac function regulation caused by reduced HR response to stimuli.

Keywords: Down Syndrome; Bradycardia; Heart Rate; Autonomic Nervous System Diseases (MeSH).

Rodríguez-Mendieta LH, Quitián-Moreno J, Mora-Pabón G. [Bradyarrhythmia in patients with Down Syndrome without congenital heart disease. Description of case]. *Rev. Fac. Med.* 2017;65:363-6. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.57433>.

Introducción

El síndrome de Down o trisomía 21 es la causa genética más común de discapacidad intelectual; más del 90% de los casos se debe a una copia extra del cromosoma 21 en todas las células del organismo. El síndrome está asociado con el incremento en el riesgo de varios trastornos congénitos que incluyen leucemia, enfermedad cardíaca, hipotiroidismo, demencias, hipotonía muscular y trastornos gastrointestinales y pulmonares (1).

La prevalencia de síndrome de Down se estima de 1 por cada 1000 nacidos vivos y el factor de riesgo primario es la edad materna. Aunque la enfermedad cardíaca congénita es la mayor causa de mortalidad en estos pacientes, la mejora en los procedimientos quirúrgicos y el diagnóstico temprano han mejorado la vida útil de esta población, de modo que la expectativa de vida se ha incrementado rápido (2).

Hace poco, se ha sido sugerido que los sujetos con síndrome de Down, sin enfermedades concomitantes del corazón, pueden presentar una disfunción en la regulación de la función cardíaca autonómica, la cual se manifiesta a través de una respuesta reducida de la frecuencia cardíaca (FC) frente a los estímulos (4). Mediante este reporte de caso se presenta el mecanismo que implica la disfunción autonómica existente en los individuos con síndrome de Down.

Antecedentes

Los estudios que evalúan la capacidad de trabajo en sujetos con síndrome de Down han reportado una respuesta reducida de la FC frente al ejercicio señalado, lo cual puede corresponder a una activación simpática atenuada en adultos con síndrome de Down, sin defectos cardíacos congénitos. Con base en las respuestas hemodinámicas, se ha postulado que dichos pacientes tienen una activación simpática reducida, asociada con la reducción de las retiradas vágales (3).

Se ha postulado la incompetencia cronotrópica como un marcador de disfunción autonómica que puede explicar la baja capacidad de trabajo presente en los individuos con síndrome de Down. Esto se ha constatado en algunos estudios (3,6), los cuales demostraron que estos sujetos, sin importar edad y sexo, presentan incompetencia cronotrópica y tienen una FC máxima de 25 a 30 latidos por minuto, menor que en las personas sin discapacidad.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 33 años que asistió al servicio de urgencias por historia de tres días de vértigo, cefalea global pulsátil y mareo. Durante el interrogatorio se descartó que la paciente hubiera presentado episodios sincopales. Dentro de los antecedentes tuvo síndrome de Down, hipotiroidismo, dislipidemia y bradicardia sinusal de más de un año de evolución. Además, se encontraba en tratamiento con Levotiroxina.

Ingresó con tensión arterial de 118/66 mmHg, FC de 46 latidos por minuto y respiratoria de 18 respiraciones por minuto. Después, el

paciente se dirigió al examen físico sin ninguna anomalía y se realizó un electrocardiograma que evidencia FC de 39 latidos por minuto, con intervalo PR: 149ms, complejo QRS: 88ms e intervalo QTC: 377, un estudio ecocardiográfico dentro de límites normales, una radiografía de tórax y algunas pruebas de función tiroidea y química sanguínea normal.

Se decidió continuar el estudio debido a la persistencia del vértigo y el hallazgo de bradicardia sinusal, por lo cual se utilizó la electrocardiografía ambulatoria o Holter, que demostró eventos aislados de ritmo nodal y escapes nodales no relacionados con los síntomas. También se practicó un test de mesa basculante que fue positivo para síncope neurocardiográfico.

Asimismo, el servicio de otorrinolaringología valoró a la paciente y la diagnosticó con vértigo posicional benigno, dado por nistagmo horizontal durante las pruebas vestibulares, lo cual motivó que se iniciara un manejo con dimenhidrinato, cuyo resultado fue positivo. Por su parte, el área de neurología encontró cefalea tensional y decide comenzar el manejo. De manera ambulatoria, se realizó una prueba de esfuerzo que mostró incompetencia cronotrópica (alcanzó el 78% de la FC máxima para la edad) con clase funcional I.

Se indica el manejo con terapia de rehabilitación cardíaca que la paciente comenzó con entrenamiento físico supervisado, tres días por semana, mediante ejercicios físicos consistentes en estiramientos, entrenamiento sobre bicicleta ergométrica de duración e intensidad con un crecimiento progresivo. Así, logró la realización de 45 minutos por sesión, con una intensidad del 75% al 85% de la FC máxima (FC_{máx}) a los seis meses del inicio. Después, la paciente retomó sus actividades de manera habitual y permaneció estable durante un año.

Discusión

Se presentó un caso de síndrome de Down asociado a bradicardia y disfunción sinusal asintomática, que puede estar relacionado con la reducción en la regulación autonómica. En dicha paciente se observó la presencia de bradicardia sinusal no asociada a los síntomas. Aunque el hallazgo de vértigo paroxístico benigno pudo confundirse con los síntomas de disfunción sinusal, la paciente mejoró con el tratamiento instaurado y ha permanecido asintomática durante un año de seguimiento.

Los pacientes con síndrome de Down, sin enfermedad cardíaca estructural, pueden presentar una disfunción en la regulación de la función cardíaca autonómica. Los estudios que evalúan la capacidad de trabajo en dichos sujetos reportaron una respuesta reducida de la FC al ejercicio, que parece corresponder a una activación simpática atenuada, relacionada con la reducción de las retiradas vágales (3). Estas alteraciones en la función autonómica de los sujetos tratados, en los que se ha descartado cardiopatía estructural, se manifiestan mediante una respuesta reducida de la FC frente a los estímulos (4).

Asimismo, se postuló la incompetencia cronotrópica como un marcador de disfunción autonómica que puede explicar la baja capacidad de trabajo presente en los individuos con síndrome de Down. En algunos estudios (3,10) se demostró que, independiente de la edad y sexo, la mayoría de ellos presenta incompetencia cronotrópica.

La FC_{máx} típica es de 25 a 30 latidos por minuto, menos que en las personas sin discapacidad (5). La incompetencia cronotrópica también es evidente cuando se usa el índice de respuesta cronotrópica (IRC), el cual no se ve afectado por el esfuerzo durante las pruebas de ejercicio graduado, la edad y la aptitud física (6,7). El IRC se deriva mediante el cálculo de la relación de la FC y la reserva metabólica, esta última se define como la capacidad del corazón para responder a una carga de trabajo; además implica capacidad de una respuesta inotrópica para incrementar el metabolismo oxidativo mediante la

activación de hidratos de carbono y glucógeno, lo cual se calcula en cualquier etapa del ejercicio y permite reflejar la asociación entre el trabajo y la respuesta metabólica y la de FC (7).

La incompetencia cronotrópica consiste en una reducción de la sensibilidad de la FC al aumento normal del tono simpático durante el ejercicio y se define como la incapacidad de incrementar esta frecuencia, al menos hasta el 85% del máximo que corresponde a su edad o como una reserva anormal de la frecuencia cardíaca.

Por su parte, el índice cronotrópico (IC) mide, en cada fase de ejercicio, el incremento de la FC que está por debajo del valor normal o el de la FC_{máx} por debajo del valor preestablecido con un esfuerzo grande y refleja una incapacidad para utilizar toda la reserva de FC. Este hallazgo puede indicar una disfunción neurovegetativa, un trastorno del nódulo sinusal, el uso de fármacos como betabloqueantes o una respuesta isquémica miocárdica. En adultos sanos, el valor del IC debe situarse en 1, aproximadamente; los valores bajos (<0.8) reflejan incompetencia cronotrópica. Se puede calcular a través de la siguiente fórmula: $IC = (FC \text{ pico del ejercicio} - FC \text{ en reposo}) / (FC_{máx} \text{ de } 220 \text{ según edad} - FC \text{ en reposo}) \times 100$ (14). En dicha paciente se pudo confirmar la incompetencia cronotrópica, medida en la prueba de esfuerzo, que sin embargo no repercutía en su clase funcional.

Cuando se evalúa la FC intrínseca después de un bloqueo simpático y parasimpático con atropina y propanolol se encuentra que es más baja en personas con síndrome de Down (15 latidos por minuto menos que en otros). Es posible que la disfunción autonómica y la FC intrínseca baja contribuyan a la incompetencia cronotrópica y la baja capacidad de ejercicio en dichos individuos (8).

Otra teoría que apoya la disfunción autonómica es la evidencia que muestra que los individuos con síndrome de Down exhiben respuestas reducidas a las tareas simpáticoexcitatorias (estrés ortostático, ejercicio isométrico, test presor de frío). Por su parte, el estrés ortostático es un potente estresor adrenérgico donde la FC y la presión arterial son reguladas por un reflejo barorreceptor en un esfuerzo por mantener la presión arterial sistémica.

Además, se ha encontrado disminución de la respuesta de la FC en personas con síndrome de Down y se han reportado valores similares de presión arterial, comparada con la de sujetos sanos. Sin embargo, existe reducción en el aumento de la FC desde la posición supina a la bipedestación en pacientes con este síndrome (9).

En un estudio de mesa basculante, los participantes con síndrome de Down presentaron menores respuestas en la FC, dado por una FC más baja y asociado a reducciones sustanciales en la variabilidad de la presión arterial sistólica, lo cual es un índice del control simpático vascular. Esto sugiere que tanto el control vagal como el simpático de la FC se encuentran reducidos en los participantes (3).

Por otra parte, los resultados consistentes de las anomalías en los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral, deficiencia en el crecimiento y maduración en el cerebro desde una edad temprana con pérdida de neuronas y dendritas y daño al sistema neurotransmisor podrían proporcionar el sustrato anatómico para la disfunción autonómica que ocurre a nivel central y en el tronco cerebral como resultado del trastorno genético (3).

La incompetencia cronotrópica es clínicamente relevante por su relación con morbimortalidad temprana en pacientes con o sin enfermedad coronaria establecida (10). No obstante, aún se desconoce si la incompetencia cronotrópica predice morbilidad y mortalidad en pacientes con síndrome de Down (10).

Se ha sugerido que la incompetencia cronotrópica experimentada en personas con retraso mental, en especial síndrome de Down, se asocia a alteraciones en el control cardíaco autonómico. Fernhall & Otterstetter (9) soportaron esta idea, mostrando que las respuestas de la FC y la presión arterial al ejercicio isométrico, junto con el test

de frío, fue reducida en las personas con síndrome de Down, lo cual sugiere disfunción autonómica en esta población.

Ferri *et al.* (11) encontraron que dichos individuos tienen incremento de la actividad simpática y disminución de la vagal durante el sueño, comparados con personas sin discapacidad. Estas respuestas se acentúan durante los períodos de apnea del sueño. Fernhall *et al.* (12) también sugieren una alta modulación parasimpática en reposo para niños con este síndrome, comparado con los controles; sin embargo, estas diferencias no fueron evidentes durante el ejercicio.

Un estudio de 31 participantes con discapacidad intelectual (edad 20.2 años), como el síndrome de Down (n=16; 10 hombres, 6 mujeres) y de otro tipo (n=15; 8 hombres y 7 mujeres), sugiere que ambos grupos exhiben comportamientos autonómicos similares en el control de la FC durante la transición desde el reposo hasta el ejercicio. Se demostró que el incremento de la FC desde el reposo hasta niveles bajos de ejercicio submáximo se lleva a cabo a través del retiro del control parasimpático en personas con o sin síndrome de Down. Los datos indican que la modulación vagal del nodo sinoauricular en reposo es mayor en personas con síndrome de Down que en los que no lo tienen; además, durante el reposo la presión arterial es menor en los primeros, lo que concuerda con el aumento de la influencia parasimpática. No obstante, el mecanismo de este incremento vagal aún no se conoce (11).

Ahora bien, Fernhall *et al.* (12) descubrieron que en los pacientes con síndrome de Down la baja FC_{máx} era capaz de explicar los valores bajos de consumo de oxígeno máximo. Al realizar un análisis de covarianza, controlando las diferencias de la FC pico, los datos de este estudio señalan que el control autonómico durante las etapas bajas de ejercicio submáximo no está alterado en individuos con síndrome de Down, pero que su FC máxima está reducida. Esto propone que la habilidad de incrementar la FC en ejercicio de alta intensidad está alterada en personas con síndrome de Down, consistente con la idea de una reducción en el impulso simpático y las catecolaminas circulantes.

Así, se concluye una mayor actividad parasimpática en el nodo sinoauricular durante el reposo en los participantes con este síndrome y sus pares con retardo mental, pero sin síndrome de Down. Estas diferencias desaparecen durante el ejercicio, de modo que no se hallaron diferencias en los marcadores de activación simpática durante las primeras dos etapas de ejercicio submáximo de incremento en el protocolo de prueba de banda. Ambos grupos exhibieron niveles parecidos de retiro parasimpático durante este ejercicio, cuyos resultados no explican la baja FC y la incompetencia cronotrópica observada en el estudio, lo cual indica que otros factores como catecolaminas circulantes o reducción de la sensibilidad a catecolaminas pueden ser responsables (12).

Estos estudios concuerdan en afirmar la alteración de la función autonómica en los pacientes con síndrome de Down, motivo por el cual es necesario evaluar e interpretar bien los síntomas y pruebas diagnósticas en este tipo de población, a fin de no sobreestimar hallazgos al momento de enfrentarse al escenario clínico de un paciente con síndrome de Down y bradicardia y, así, no llevar de manera innecesaria a un tratamiento intervencionista como el implante de un marcapaso.

En cuanto al tratamiento específico, para este tipo de anomalía de la función autonómica la información es limitada; sin embargo, sí se han investigado los efectos del ejercicio en esta función de las personas con síndrome de Down. Además, se encontró un ensayo que investigó si la función autonómica cardíaca se podría mejorar después del entrenamiento con ejercicios de resistencia en los pacientes tratados y en controles, los cuales incluyeron tanto ejercicio aeróbico (65% y 85% del VO₂ pico) como entrenamiento de resistencia (12

repetición máxima) 3 veces por semana cada 12 semanas. Ambos grupos de participantes mostraron mejoras similares en VO₂ pico y en la fuerza muscular.

Además, el entrenamiento incrementó el poder normalizado de la FC y disminuyó el de la más baja en participantes con y sin síndrome de Down bajo condiciones de reposo. También se demostró una recuperación de la FC al primer minuto de la prueba de esfuerzo máxima después del entrenamiento. Esto provee evidencia acerca de una mejor reactivación vagal en los participantes con síndrome de Down después de 12 semanas de entrenamiento físico.

Estos hallazgos muestran que el ejercicio físico puede ser una intervención efectiva para mejorar la función cardíaca autonómica en personas con síndrome de Down. Es curioso que las mejoras inducidas por el entrenamiento fueron alcanzadas por los participantes con niveles más bajos de modulación vagal al inicio del estudio en pacientes con y sin discapacidad, por lo que el entrenamiento puede ser eficaz para mejorar la aptitud cardiorespiratoria en quienes tienen un mayor grado de disfunción autonómica (13).

Conclusión

Se presenta un caso clínico de síndrome de Down con disfunción sinusal que puede estar relacionado con la disfunción de la regulación de la función cardíaca autonómica, dada por una FC reducida frente a los estímulos, la cual puede corresponder a una activación simpática atenuada que se asocia a la reducción de las retiradas vagales.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. **Mendonca GV, Pereira FD, Fernhall B.** Reduced exercise capacity in persons with Down syndrome: cause, effect, and management. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6;601-10. <http://doi.org/c877c3>.
2. **Roizen NJ, Patterson D.** Down's syndrome. *Lancet.* 2003;361(9365);1281-9. <http://doi.org/FCxz6p>.
3. **Figueroa A, Collier SR, Baynard T, Giannopoulou I, Gouloupoulou S, Fernhall B.** Impaired vagal modulation of heart rate in individuals with Down syndrome. *Clin Auton Res.* 2005;15;45-50. <http://doi.org/b9hfdg>.
4. **Lellamo F, Galante A, Legramante JM, Lippi ME, Condoluci C, Albertini G et al.** Altered autonomic cardiac regulation in individuals with Down syndrome. *Am J Physiol Heart Circ. Physiol.* 2005;289(6);H2387-91. <http://doi.org/c974r7>.
5. **Fernhall B, Mendonca GV, Baynard T.** Reduced work capacity in individuals with Down syndrome: a consequence of autonomic dysfunction?. *Exerc Sport Sci Rev.* 2013;41(3);138-47. <http://doi.org/b7bk>.
6. **Guerra M, Llorens N, Fernhall B.** Chronotropic incompetence in persons with Down syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(11);1604-8.
7. **Kassiotis C, Rajabi M, Taegtmeyer H.** Metabolic reserve of the heart: the forgotten link between contraction and coronary flow. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51(1);74-88. <http://doi.org/b4mjzw>.
8. **Mir GH, Cumming GR.** Response to atropine in Down's syndrome. *Arch Dis Child.* 1971;46(245);61-5.
9. **Fernhall B, Otterstetter M.** Attenuated responses to sympathoexcitation in individuals with Down syndrome. *J Appl Physiol.* 2003;94(6);2158-65. <http://doi.org/b7bn>.
10. **Baynard T, Pitetti KH, Guerra M, Fernhall B.** Heart Rate Variability at Rest and During Exercise in Persons With Down Syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(8);1285-90. <http://doi.org/csfjr7>.
11. **Ferri R, Curzi-Dascalova L, del Gracco S, Elia M, Musumeci SA, Pettinato S.** Heart rate variability and apnea during sleep in Down's syndrome. *J Sleep Res.* 1998;7(4);282-7.
12. **Fernhall B, Pitetti KH, Rimmer JH, McCubbin JA, Rintala P, Millar AL, et al.** Cardiorespiratory capacity of individuals with mental retardation including Down syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28(3);366-71.
13. **Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD, et al.** Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am. J. Cardiol.* 1998;82(10);1236-41.