

## REVISIÓN

# Fisiopatología del síncope neuralmente mediado



C. Malamud-Kessler<sup>a,\*</sup>, E. Bruno<sup>a</sup>, E. Chiquete<sup>b</sup>,  
H. Senties-Madrid<sup>a</sup> y M. Campos-Sánchez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Neurología y Psiquiatría, Laboratorio de Neurofisiología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», México, D.F

<sup>b</sup> Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», México, D.F

<sup>c</sup> Departamento de Ciencias Exactas, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

Recibido el 23 de marzo de 2014; aceptado el 5 de abril de 2014

Accesible en línea el 18 de mayo de 2014

### PALABRAS CLAVE

Síncope neuralmente mediado;  
Ortostatismo activo;  
Prueba de inclinación;  
Barorreflejo

### Resumen

**Introducción:** El síncope neuralmente mediado (SNM) se define como una pérdida súbita y transitoria del estado de alerta debido a una caída brusca de la presión arterial (PA).

**Objetivos:** Describir los mecanismos putativos fisiopatológicos responsables del SNM, el papel del barorreflejo (BR) y la interacción de sus variables hemodinámicas principales: frecuencia cardíaca (FC) y PA.

**Desarrollo:** Existe una desregulación episódica en el control de las variables hemodinámicas (FC y PA) mediadas por el barorreflejo. Durante la bipedestación activa existe una caída profunda y transitoria de la PA sistólica (PAS) debida a la acción de la gravedad sobre la columna de sangre y probablemente también a una vasodilatación refleja producida por inhibición del reflejo vasosimpático. Las anomalías del BR en el SNM pueden ser debidas a una mayor intensidad de la caída de la PA al ponerse de pie o a una vasoconstricción retardada o incompleta debido a un reflejo vasosimpático insuficiente o retardado.

**Conclusiones:** Los pacientes con SNM tienen en reposo y antes del síncope un estado de hiperactividad simpática. Durante el ortostatismo activo o la inclinación pasiva hay taquicardia excesiva seguida de bradicardia e hipotensión severa. La recuperación de la caída de la PAS está retardada o incompleta.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Neurally-mediated syncope;

### Pathophysiology of neurally-mediated syncope

#### Abstract

**Introduction:** Neurally-mediated syncope (NMS) is defined as a transient loss of consciousness due to an abrupt and intermittent drop in blood pressure (BP).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [caroline.malamud@gmail.com](mailto:caroline.malamud@gmail.com) (C. Malamud-Kessler).

Active Standing;  
Tilt test;  
Baroreflex

**Objectives:** This study describes the putative pathophysiological mechanisms giving rise to NMS, the role of baroreflex (BR), and the interaction of its main haemodynamic variables: heart rate (HR) and BP.

**Development:** Episodic dysregulation affects control over the haemodynamic variables (HR and BP) mediated by baroreflex mechanisms. During active standing, individuals experience a profound transient drop in systolic BP due to the effect of gravity on the column of blood and probably also because of reflex vasodilation. Abnormalities in the BR in NMS could be due to a more profound drop in BP upon standing, or to delayed or incomplete vasoconstriction resulting from inhibited or delayed sympathetic activity.

**Conclusions:** Sympathetic hyperactivity is present in patients with NMS at rest and before syncope. During active standing or passive tilting, excessive tachycardia may be followed by bradycardia and profound hypotension. Recovery of systolic BP is delayed or incomplete.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Se define al síncope neuralmente mediado (SNM) como una pérdida súbita y transitoria del estado de alerta con recuperación espontánea y que se presenta por hipoperfusión cerebral generalizada como consecuencia de una caída brusca y profunda de la presión arterial (PA)<sup>1</sup>. La hipotensión ortostática *inicial* se define como aquella que se inicia 5-10 s después de haber adoptado la bipedestación, de corta duración, 20-30 s, asociada a una disminución de la PA sistólica (PAS) *inmediata* de ~40 mmHg y/o diastólica de ~20 mmHg<sup>2,3</sup>. Es muy común en pacientes jóvenes, se describe como causa de síncope en el 3,4% de los pacientes y representa la incidencia más alta entre las distintas causas de síncope situacional<sup>4</sup>. Su prevalencia es alta en la población general y su incidencia es bimodal y se incrementa durante la adolescencia y en mayores de 25 años. Es ligeramente más prevalente en mujeres, con un pico del 47% vs. 31% en varones adolescentes<sup>5,6</sup>.

En el estudio Framingham<sup>7</sup> la incidencia de síncope demostró un incremento en pacientes mayores de 70 años, tanto en hombres como en mujeres. Así, se reveló un aumento en la incidencia de 5,7 por mil personas/año en hombres entre 60 y 69 años a 11,1 en hombres de 70 a 79 años<sup>8,9</sup>. Sin embargo, en adultos mayores, la incidencia acumulada de síncope se torna más difícil de obtener, por la dificultad en la recolección de datos<sup>7,8</sup>.

En el síncope vasovagal o neuralmente mediado, existe una desregulación intermitente y súbita en la actividad del sistema nervioso autónomo, que genera una caída en la PA, la frecuencia cardíaca (FC) y la perfusión cerebral<sup>10</sup>.

La reducción de la PA ortostática avanza con la edad, ocurriendo en el 14-20% de los pacientes que pertenecen a este grupo etario<sup>2,9</sup>. Su fisiopatología ha demostrado ser multifactorial, siendo la disfunción del barorreflejo la causa putativa más invocada<sup>11</sup>. El cortejo sintomático durante la hipotensión ortostática suele ser más común en adultos jóvenes. Esto podría ser explicado porque una caída en la PA sistémica produce un mayor descenso en el flujo sanguíneo cerebral, comparado con el adulto mayor<sup>12</sup>.

Existe un 5-8% de pérdida de las neuronas preganglionares autonómicas por década, iniciando en la adultez. Esto se torna sintomático cuando existe una pérdida neuronal

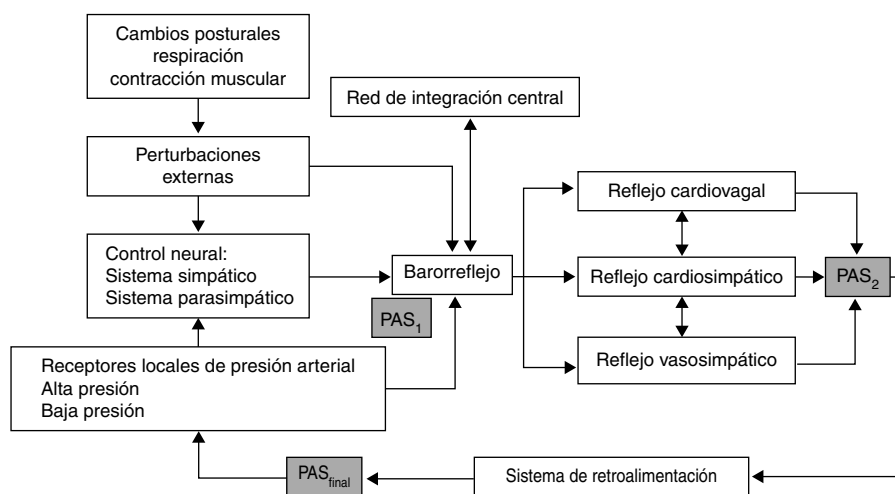
del 50%. En el adulto mayor, el ortostatismo pasivo (inclinación) induce modificaciones que indican un decremento de la reactividad autonómica central y periférica; durante el ortostatismo activo (bipedestación) los cambios de la PA y de la FC son mucho más marcados que con la inclinación pasiva. La PA cae bruscamente y el aumento de la FC es mayor; se puede observar con toda claridad la actividad barorrefleja, aunque los cambios son menores que en los jóvenes. En los adultos mayores, existe un pobre o nulo incremento de la FC, descenso prematuro de la PA y retardo en el incremento de la resistencia periférica y de la recuperación de la PA; por lo tanto, este grupo etario es más proclive al síncope vasovagal<sup>13</sup>.

Además, la respuesta humoral al ortostatismo cambia con la edad. El sistema renina-angiotensina-aldosterona parece estar menos activo en la regulación de la PA durante el ortostatismo, aunque los valores de catecolaminas en reposo parecen estar incrementados en el adulto mayor. Se demuestran incrementos similares en individuos jóvenes en respuesta al ortostatismo<sup>13</sup>.

Clínicamente, se caracteriza de forma inicial por síntomas prodrómicos que pueden ocurrir hasta un minuto previo al evento y que incluyen diaforesis, palidez, náuseas, mal-estar abdominal y bostezo, y que son seguidos de síntomas visuales o auditivos, y dificultad en la concentración, entre otros<sup>10,14</sup>.

El SNM representa una causa significativa de morbilidad, siendo responsable del 1 al 2% de las visitas al departamento de urgencias<sup>15</sup>. Sus costos en el sistema de salud de los Estados Unidos, ascienden a 2,4 billones de dólares anuales en hospitalización<sup>16</sup>. Su puntuación en escalas de calidad de vida indica un impacto similar a otras enfermedades crónicas mayores, tales como la epilepsia<sup>17</sup>.

El diagnóstico de SNM se basa inicialmente en la historia clínica y el examen físico incluyendo la medida de la PA durante el ortostatismo. En la actualidad, existen 2 métodos para evaluar la respuesta al cambio postural: la bipedestación activa y la prueba de inclinación. La especificidad y la sensibilidad de la prueba de inclinación son difíciles de determinar dadas las diferencias metodológicas durante su realización. La ausencia de un estándar de oro hace difícil determinar resultados normales y anormales. Sin embargo, en estudios con voluntarios sanos y en pacientes con



**Figura 1** Flujograma del control de la presión arterial: la PAS<sub>1</sub> indica la PAS inicial, PAS<sub>2</sub> se refiere a la PAS posterior al control del barorreflejo y PAS<sub>final</sub> se refiere a la PAS final posterior al mecanismo de retroalimentación.

historia típica de síncope neuralmente mediado, la especificidad reportada es de alrededor del 90% y la sensibilidad varía del 32 al 85%<sup>18</sup>. Cuando se usa un agente facilitador, la sensibilidad se incrementa mientras la especificidad disminuye. La reproducibilidad de los resultados varía entre el 35 y el 85%. En un estudio reciente que evaluó la reproducibilidad de la prueba de inclinación, utilizando nitroglicerina sublingual como agente provocador, la reproducibilidad de un examen inicialmente negativo fue del 83%, mientras que la de un examen inicialmente positivo fue del 79%. La reproducibilidad promedio fue del 77%<sup>19</sup>.

Ross et al. reportaron una inducción de síncope dentro de los 11 min posteriores al ortostatismo activo, con una sensibilidad del 44%<sup>20</sup>. Balaji et al. reportaron una sensibilidad del 61%, con una duración de la prueba de 20 min<sup>21</sup>. El valor predictivo positivo no parece diferir entre el ortostatismo activo y la prueba de inclinación (el 43 y el 46%, respectivamente). Matsushima et al. reportaron una tasa de inducción de síncope de 27% con el ortostatismo activo y del 18% con la mesa basculante<sup>22</sup>.

## Mecanismos de control del sistema cardiovascular

El control de las fluctuaciones hemodinámicas relaciona diferentes variables, como son las siguientes: 1) control de la FC y la resistencia periférica mediado por el barorreflejo; 2) propiedades del sistema arteriolar; 3) propiedades contráctiles del miocardio, y 4) efectos mecánicos de la respiración y de la gravedad en la PA<sup>23</sup>.

### Regulación de la presión arterial y frecuencia cardíaca

La regulación de la PA y del flujo sanguíneo depende básicamente de 2 mecanismos (fig. 1)<sup>24</sup>:

1. Regulación de órdenes centrales («central command»): genera cambios cardiovasculares que son parte de una respuesta fisiológica adaptativa de mecanismos

supranucleares evocados por estímulos como las emociones, la actividad cognitiva y la contracción muscular, y mediados por diversas estructuras cerebrales como el hipotálamo, el sistema límbico, el cíngulo y la ínsula, que actúan sobre los centros cardiovasculares del bulbo raquídeo, tales como el núcleo del tracto solitario (NTS) y el vago.

2. Mecanismo barorreflejo: permite un control latido a latido de la FC y la PA como respuesta a la estimulación de los receptores arteriales de alta y baja presión.

El barorreflejo controla las 2 variables que determinan la PA: el gasto cardíaco y la resistencia periférica total. En respuesta a una reducción de la PA, la disminución de la actividad del barorreceptor resulta en una excitación cardiosimpática, inhibición de la eferencia cardiovagal, que produce un incremento de la resistencia periférica total y taquicardia con aumento del gasto cardíaco. Un aumento de la PA, en contraste, aumenta la actividad del barorreceptor, lo que induce un incremento de la actividad cardiovagal, inhibición de la actividad cardiosimpática y vasosimpática, lo que da como resultado bradicardia e hipotensión<sup>23,24</sup>.

Este control se ejerce a través de sus efectos sobre las neuronas simpáticas vasoconstrictoras, responsables del mantenimiento de la resistencia total periférica. El componente simpático eferente del barorreflejo está mediado por neuronas preganglionares simpáticas que liberan acetilcolina, generando la excitación rápida de las neuronas noradrenérgicas posganglionares que inervan a la vasculatura responsable de la resistencia periférica<sup>24</sup>.

## Fisiología del barorreflejo

### Control central y sistema de retroalimentación

El sistema nervioso autónomo, a través de sus 2 brazos, simpático (noradrenérgico) y parasimpático (colinérgico), controla las fluctuaciones latido a latido de la PAS. Las estructuras límbicas, corticales y mesencefálicas son las responsables de los cambios inmediatos en el tono simpático.

Los cambios fisiológicos adaptativos, del sistema circulatorio, pues son componentes de una respuesta autonómica global y sus patrones de respuesta son menester del sistema nervioso central (SNC).

Los eferentes simpáticos barosensibles presentan un tono simpático, que es constante y está altamente sincronizado con las variaciones del pulso y la respiración. Estas neuronas, son las responsables de la regulación de la PAS a corto plazo y ejercen un control sobre los sistemas vascular y renal. Además, son sujeto de numerosas regulaciones reflejas que responden a sistemas de retroalimentación: ventilación, estiramiento muscular, receptores nociceptivos y quimiorreceptores, entre otros.

La región rostral ventrolateral del bulbo posee neuronas barosensibles que contribuyen al tono simpático, a través de su respuesta a impulsos cronotrópicos e inotrópicos, además de responder a la liberación de neurotransmisores. El NTS es un centro principal de la regulación del control circulatorio. Recibe aferencias cardiopulmonares (barorreceptores arteriales, receptores de volumen y quimiorreceptores periféricos) y polisinápticas de aferentes somáticos y simpáticos. Los barorreceptores arteriales son un brazo aferente del barorreflejo, responsable de la regulación de la PAS a corto plazo<sup>25,26</sup>.

El barorreflejo es un asa de retroalimentación continua que involucra mecanorreceptores activados por la distensión de la pared arterial. El incremento de la PAS excita estos barorreceptores, causando una inhibición refleja de los eferentes simpáticos cardiacos, renales y vasomotores, que generan la restauración de la PAS basal y, al mismo tiempo, un aumento en la actividad cardiovagal. Sin embargo, el barorreflejo es capaz de autocalibrarse para lograr un incremento de la PAS en respuesta a variaciones fisiológicas, sin reducir su sensibilidad. Este reajuste involucra mecanismos neurales y humorales<sup>25-27</sup>.

### Sistema de retroalimentación

El modelo del efecto cronotrópico de la autorregulación negativa del barorreflejo divide el sistema en 2 partes: la primera se refiere a la actividad neural («frecuencia de disparo») en las terminaciones nerviosas que se dirigen hacia el corazón y que corresponde a la función de la PA. Este efecto es secundario a la regulación cardiaca de la presión por aumento del volumen latido. La segunda parte se refiere a la variación de la FC como función del sistema simpático y parasimpático.

Las mediciones en los controles sanos demuestran que existe un retardo en el tiempo de respuesta en el orden de los 10 s para la respuesta máxima mediada por el sistema nervioso simpático y de menos de 1 s para el sistema parasimpático. Este hecho puede ser explicado por la rápida hidrólisis de la acetilcolina liberada por el sistema parasimpático comparado con la recaptación y la depuración lenta de la norepinefrina liberada por el estímulo simpático del corazón<sup>14</sup>.

El efecto inotrópico de la autorregulación del barorreflejo es menos conocido, pero parece ser que el volumen sistólico se incrementa ligeramente con la PA media, a través del sistema nervioso simpático, dentro de un rango fisiológico considerable. Existen entonces diferencias significativas en el retardo de la respuesta mediada por los

eferentes simpáticos y parasimpáticos. Así pues, después de un incremento súbito de la PA, la respuesta parasimpática produce una reacción inmediata (0,2-1,0 s). Contrariamente a lo que ocurre con la activación simpática a nivel cardiaco y vasomotor, cuya activación ocurre con un retardo de 2 a 3 s, y que alcanza su efecto máximo más lentamente<sup>26,27</sup>. Además, se ha observado una respuesta aún más lenta en el control reflejo del retorno venoso<sup>20</sup>.

Otras estructuras del SNC, además de factores humorales, conductuales y ambientales, están involucrados en la regulación del sistema cardiovascular y contribuyen al funcionamiento del barorreflejo. La respiración, por ejemplo, interactúa constantemente con la modulación del barorreflejo a través de sus efectos hemodinámicos y en la FC<sup>21</sup>.

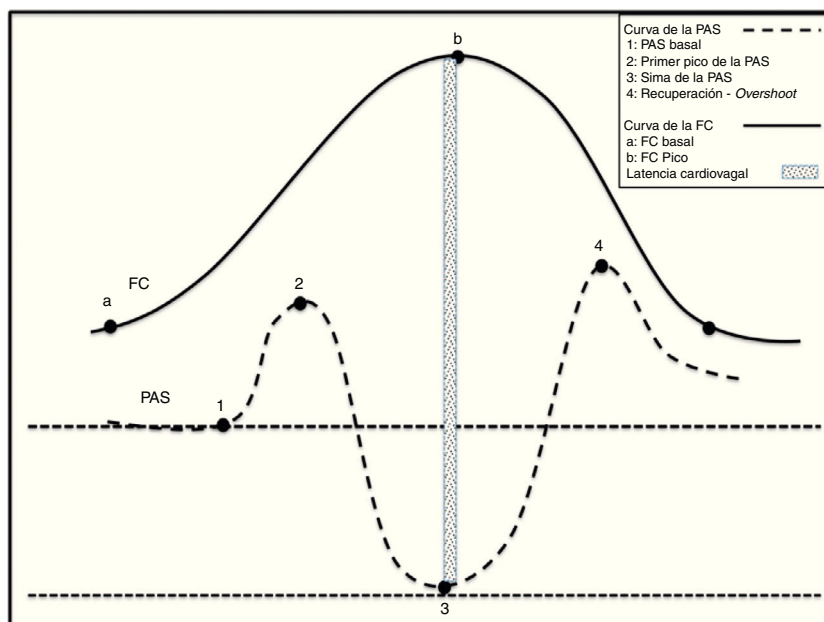
Los mecanismos de control de la PA tienen como objetivo mantenerla en un estado estable, oscilando alrededor de un promedio («set point»), determinado por parámetros fisiológicos hacia los cuales converge el valor de la PA. Las fluctuaciones de la PAS y el intervalo de pulso (intervalo entre latidos [IBI, por sus siglas en inglés]) pueden cambiar en la misma dirección (mediada por el barorreflejo) o en dirección opuesta (mediada directamente por el sistema nervioso simpático).

### Fisiología de la bipedestación en relación a la presión arterial y la frecuencia cardiaca

Evolutivamente, la bipedestación representó un cambio y un reto en la regulación de la PA, que se desarrolló para cumplir las necesidades del animal humano evolucionado a tener la cabeza por encima del corazón. En condiciones normales, el 25% del volumen sanguíneo circulante se encuentra en el tórax. Inmediatamente después de asumir la bipedestación, la gravedad produce un desplazamiento de 500 ml de sangre al abdomen y a las extremidades inferiores. Aproximadamente, el 50% de este volumen se redistribuye en segundos. Este proceso genera un decremento del retorno venoso al corazón, así como de las presiones del llenado cardiaco, con la consiguiente reducción del gasto cardiaco izquierdo en un 40%. Normalmente, se alcanza una estabilización ortostática en menos de un minuto. Ocurre entonces antes de la estabilización una disminución de la PA y del retorno venoso a las cavidades derechas y después a las izquierdas. Este hecho genera una disminución súbita en la descarga de los receptores de alta presión del seno carotídeo y el arco aórtico, y de los receptores de baja presión localizados en el corazón y los pulmones (fenómeno conocido como *unloading* del barorreceptor). La desactivación del receptor induce taquicardia y vasoconstricción refleja para compensar la caída de la PA (fig. 2)<sup>28</sup>.

El descenso del retorno venoso, de aproximadamente el 40%, también produce un menor estiramiento de los mecanorreceptores cardiacos, que están relacionados con aferentes vagales no mielinizados en las aurículas y ventrículos<sup>25,28</sup>.

Como resultado, las tasas de descarga disminuyen y el cambio en la entrada del estímulo al tronco cerebral incrementa el flujo de salida simpático, resultando así en vasoconstricción sistémica. Simultáneamente, la disminución de la PA durante la bipedestación activa los receptores de PA del seno carotídeo, estimulando un incremento de la



**Figura 2** Cambios fisiológicos en las variables hemodinámicas durante la bipedestación activa. 1) Momento de la sedestación con incremento simultáneo de la PAS y de la FC. 2) Caída abrupta de la PAS y elevación de la FC. La taquicardia es refleja y consecuencia de la caída de la PAS. 3) Elevación gradual de la PAS y normalización de la FC. 4) *Overshoot* de la PAS.

FC. Esta caída de la PAS resulta en un aumento de la FC de 10 a 15 latidos por minuto y de 10 mmHg en la presión diastólica, sin cambios significativos en la PAS.

Además, se activa una respuesta neurohumoral que es dependiente de volumen: mientras más pequeño sea este, mayor activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La disfunción de alguno de estos procesos puede resultar en un fallo de respuestas normales a los cambios posturales. La subsecuente hipotensión puede generar hipoperfusión cerebral, hipoxia y pérdida del estado de alerta.

La bipedestación activa genera en el momento de sentarse después de estar en decúbito una contracción muscular abdominal y en los miembros inferiores, que contribuye al incremento del retorno venoso y del flujo sanguíneo, que resultan en un aumento abrupto de la FC y de la PA con pico a los 12 s (aproximadamente 15 latidos) posteriores a la bipedestación. El incremento inicial de la FC se atribuye a una súbita inhibición del tono vagal, mientras el incremento posterior, más gradual, se debe a una inhibición vagal adicional y a un incremento de la actividad cardiosimpática. La taquicardia inicial se ha explicado por un «reflejo de ejercicio» («*exercise reflex*»)<sup>29</sup>, evocado, probablemente, por la integración de señales aferentes derivadas de la contracción muscular con señales del SNC, tales como la ínsula y la corteza del cíngulo. Este hecho resulta en una respuesta directamente proporcional a la intensidad del ejercicio. La desactivación del barorreflejo por hipotensión transitoria causa el incremento posterior de la FC<sup>30</sup>. Durante este primer momento de la sedestación el barorreflejo se desactiva porque de otra manera, la hipertensión aboliría la taquicardia refleja, lo que no ocurre muy probablemente por ser una orden central («*central command*»). Posterior a esta primera elevación de la presión con taquicardia, sobreviene en los individuos sanos una caída brusca de la PA. Se ha

postulado que este descenso no solo es debido a la acción de la gravedad, sino a un mecanismo reflejo de vasodilatación producido por la desactivación de los barorreceptores de baja presión cardiopulmonares. La FC y la PA retornan a una nueva línea de base en 30 s aproximadamente<sup>31</sup>. Este proceso se esquematiza en la [figura 2](#).

Esta adaptación fisiológica a la bipedestación demuestra que el barorreflejo es capaz de adaptarse rápidamente al estrés postural, en condiciones normales<sup>32,33</sup>.

En resumen, se proponen entonces varios mecanismos fisiológicos para explicar el fenómeno y que están en relación con la fisiopatología del síncope durante la bipedestación activa; estos son:

1. Contracción muscular con activación de reflejos de origen muscular.
2. Presencia de mediadores de vasodilatación local.
3. Retiro del sistema simpático mediado por receptores cardiopulmonares con inhibición vasosimpática y desactivación de los barorreceptores: primero los cardiopulmonares de baja presión y posteriormente los receptores carotídeos y aórticos de alta presión.
4. Efecto de la gravedad al ponerse de pie: disminución del retorno venoso y bajo gasto cardiaco.

### Papel de los receptores de baja presión en la regulación inmediata de la presión arterial

Durante la bipedestación activa existe una caída de la presión en la aurícula derecha, del retorno venoso y del gasto cardiaco, por la acción de la aceleración gravitatoria sobre la columna de sangre arterial y venosa. Cuando la sangre de los miembros inferiores es impulsada hacia abajo, se expone al segmento inferior del cuerpo a una presión

negativa de  $-10$  a  $-15$  mmHg. La caída de la presión venosa central no se asocia inmediatamente a taquicardia, pero se mantiene la PA asociada a vasoconstricción que puede ser medida en el antebrazo. Este hecho indica que existen otros reflejos que contribuyen a la homeostasis circulatoria, como los receptores cardiopulmonares de baja presión, además de la respuesta de los distintos lechos vasculares a este reflejo<sup>34,35</sup>.

Por otro lado, se conoce que el incremento de la presión auricular por el aumento del retorno venoso en ciertas circunstancias, como acostarse, levantar las piernas o la inspiración brusca, también aumenta la FC, a veces hasta en un 75%. Una parte de este incremento (15%) se debe al efecto directo del aumento de volumen sobre el nodo sinusal. La fracción restante se debe al reflejo auricular de Bainbridge. Este reflejo explica que los receptores de estiramiento de las aurículas transmiten señales aferentes a través de los nervios vagos al bulbo raquídeo. Posteriormente, las señales eferentes se transmiten a través de los nervios vagos y simpáticos para generar taquicardia e inotropismo.

### Comportamiento del barorreflejo en el síncope vasovagal

En el SNM, después de un periodo de incremento del tono simpático, se desencadena un retiro súbito de este, lo que genera hipotensión y vasodilatación paradójica. La activación cardiovagal mediada por el retiro cardiosimpático produce bradicardia. Al mismo tiempo ocurre un retiro de la actividad cardiosimpática con caída de las resistencias periféricas y, por lo tanto, de la PAS. Si la perfusión cerebral cae lo suficiente, resultará en una pérdida del estado de alerta.

Se ha asumido desde hace tiempo que el mecanismo responsable de la vasodilatación y la bradicardia se debe a una estimulación excesiva de los mecanorreceptores mediada por la contracción intensa de un ventrículo izquierdo insuficientemente lleno, generando señales paradójicas al SNC (reflejo de Bezoldt-Jarisch). Sin embargo, actualmente existe evidencia de otros mecanismos, tales como una regulación autonómica aberrante, presencia de vasodilatadores endógenos, compromiso funcional del barorreflejo y regulación paradójica del SNC. Todos ellos pueden desempeñar un papel importante y convertirse en el objetivo de futuros abordajes terapéuticos.

Recientemente, se ha demostrado en pacientes con SNM un incremento de la sensibilidad vascular tanto central como periférica al  $\text{CO}_2$ , hecho que podría explicar, en parte, el hecho de que algunos individuos son más susceptibles a este fenómeno<sup>36</sup>.

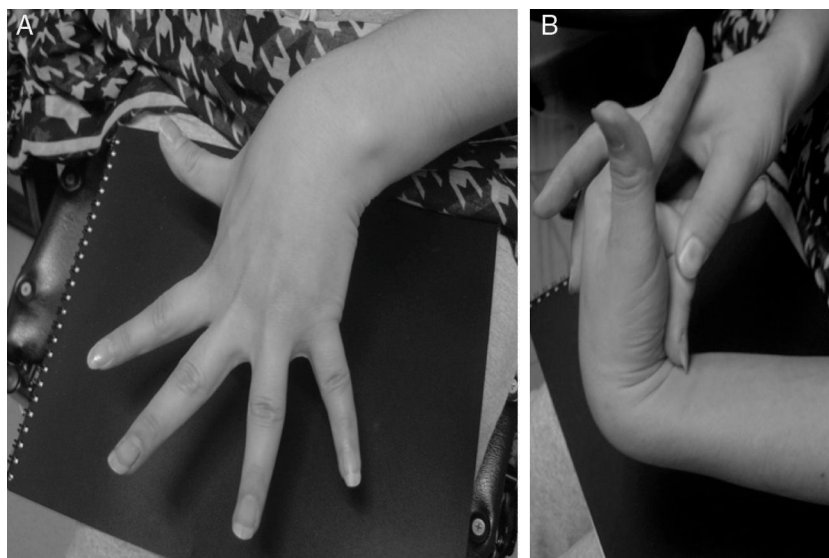
Aunque no se reconocen con certeza los factores que contribuyen a la diferencia existente entre la respuesta normal del barorreceptor a la bipedestación y la respuesta durante el síncope inducido por la prueba de inclinación pasiva o la bipedestación activa, la magnitud del estrés hemodinámico puede desempeñar un papel importante.

Los factores neurohumorales también son determinantes en la sensibilidad del barorreflejo durante el síncope vasovagal. Durante el síncope, existe una gran liberación neurohumoral a pesar de la ausencia concomitante del influjo simpático<sup>37</sup>. Se han identificado 4 fases que describen el comportamiento de las variables hemodinámicas y,

consiguientemente, del barorreflejo en los momentos previos inmediatos al desarrollo del SNM: la primera fase de compensación se refiere a la hipotensión transitoria, que retorna a la basal en 30 s aproximadamente, con una presión diastólica que permanece por encima de la línea de base. La taquicardia concomitante y que persiste posteriormente, con una duración promedio de 4 min, pertenece a una segunda fase que responde a una inhibición abrupta de la actividad cardiovagal. Este bloqueo se atribuye al «reflejo del ejercicio» («*exercise reflex*»). En pacientes que desarrollarán SNM se describe una tercera fase de inestabilidad, con oscilaciones de la FC y la PA. Aunque la FC se incrementa, este incremento no alcanza los valores previos e igualmente el decremento de la PAS no alcanza los valores de la fase de compensación. Esta fase se relaciona con el inicio del cortejo clínico sintomático del presíncope y tiene una duración promedio aproximada de 2,1 min. Finalmente, se desarrolla el presíncope que se asocia hemodinámicamente a una caída súbita de la PA y bradicardia, con la posterior recuperación o desarrollo del síncope<sup>37</sup>.

Un mecanismo adicional, que puede explicar el papel de la disautonomía en la génesis del SNM, inicialmente descrito en pacientes con taquicardia postural ortostática (POTS, por sus siglas en inglés), es la denervación autonómica regional usualmente encontrada en las extremidades inferiores (teoría neuropática). Este hecho puede ser responsable de la respuesta anormal a la maniobra de Valsalva como la reducción del incremento de la PA, por disminución de la respuesta simpática vasoconstrictora. Además, se ha descrito la disminución de la secreción de acetilcolina en respuesta a maniobras fisiológicas y a estímulos farmacológicos<sup>38</sup>. Por otro lado, parece ser que algunos pacientes presentan una acumulación excesiva de sangre en los miembros inferiores durante la bipedestación, que puede ser explicado por una excesiva distensibilidad («*compliance*») y un incremento de la capacitancia de la vasculatura venosa durante el ortostatismo. Este hecho puede explicar el incremento de incidencia del síncope en pacientes con síndromes de hiper movilidad articular o síndrome de Ehlers-Danlos tipo III (fig. 3)<sup>38</sup>.

El barorreflejo tiene, por lo menos, 2 aferencias: los receptores de alta presión localizados en las arterias carótidas y aorta, y los receptores de baja presión, localizados en las cavidades derechas y la circulación pulmonar, y 3 eferencias: el reflejo cardiovagal, el reflejo cardiosimpático y el reflejo vasosimpático<sup>26,30,38-41</sup>. Además, una red de integración central localizada en el núcleo del tracto solitario (NTS), el núcleo ambiguo, la región ventrolateral del bulbo y la columna intermedialateral de la médula espinal<sup>40,42</sup>. Es un reflejo polisináptico, con influencia de estructuras supranucleares como el hipotálamo, el sistema límbico y la corteza insular<sup>26,39,43</sup>. Esta influencia supranuclear no es bien entendida aún, pero se relaciona con alteraciones de la PA atribuidas a mecanismos o comandos centrales y está asociada a emociones, actividades cognitivas y contracción muscular voluntaria<sup>26,38,43</sup>. El propósito del barorreflejo es estabilizar la PA a corto plazo ante las múltiples variaciones generadas por estímulos internos o externos a los que se expone de manera constante<sup>39</sup>. Los 2 cambios externos principales que inducen alteraciones hemodinámicas conocidos son el estrés gravitacional y los movimientos respiratorios (fig. 1)<sup>42,44,45</sup>.



**Figura 3** Paciente con Ehlers-Danlos tipo III. A) Hiperextensión de los dedos y la muñeca. B) El dedo medio hiper móvil puede tocar el antebrazo.

Durante el ortostatismo activo se genera una caída profunda de la PA durante los primeros 30 s (40 mmHg), además de un incremento significativo de la FC (~15 latidos) y del gasto cardíaco acompañado de una disminución significativa de la resistencia periférica<sup>22</sup>. Se ha demostrado en pacientes con síncope neuralmente mediado una reducción marcada de la sensibilidad del barorreflejo. El análisis de la fluctuación espontánea de la FC indica que los pacientes con pobre tolerancia ortostática tienen una latencia prolongada de la respuesta cardíaca al barorreflejo. El análisis de pacientes sanos demuestra que la sensibilidad decrece proporcionalmente al ángulo de inclinación corporal y que la adaptación dinámica del barorreflejo a una alteración fisiológica ocurre de manera rápida. El que el incremento de la latencia del barorreflejo sea proporcional al ángulo de inclinación indica que el compromiso funcional del barorreflejo resulta de una actividad vagal reducida y un incremento del tono simpático<sup>32,46</sup>. Así pues, se conoce que los cambios vagales mediados por el barorreflejo inducidos por el cambio postural, además de los efectos vagotónicos y vagolíticos de la atropina, están asociados con el retardo en el tiempo entre el estímulo del barorreceptor y la respuesta de la FC<sup>46,47</sup>.

Se ha demostrado que en pacientes con síncope vasovagal la disminución del reflejo cardiosimpático y vasosimpático, con la consecuente inestabilidad hemodinámica, se asocia significativa e independientemente a la recurrencia del síncope<sup>47</sup>.

## Conclusiones

El SNM es un trastorno frecuente que puede ocurrir a cualquier edad y tiene una predisposición genética y familiar, habiéndose observado en pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos tipo III con hiper motilidad articular. Generalmente, ocurre en individuos que no tienen una afección cardíaca o neurológica. Desde el punto de vista fisiopatológico, se

caracteriza por un estado inicial de hiperactividad simpática que clínicamente se traduce en taquicardia, sudoración, temblor y vasoconstricción cutánea. En el momento del síncope, la hiperactividad simpática, tanto a nivel del corazón como de los vasos resistentes, bruscamente se retira y se instala un incremento de la actividad cardiovagal que puede producir asistolia o bradicardia marcada; además, la retirada de la actividad simpática a los vasos sanguíneos (el reflejo vasosimpático) puede producir vasodilatación marcada con hipotensión severa. Su carácter intermitente permanece enigmático y lo ha hecho difícil de estudiar. La hipótesis más plausible se basa en la presencia de una disfunción intermitente del control barorreflejo de la PA y de la FC, que puede ocurrir a nivel periférico o central.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Mitro P, Kirsch P, Valočík G, Murín P. A prospective study of the standardized diagnostic evaluation of syncope. *Europace*. 2011;13:566–71.
2. Ferrer-Gila T, Rízea C. Hipotensión ortostática en ancianos. *2013;56:337–43*.
3. Fessel J, Robertson D. Orthostatic hypertension: When pressor reflexes overcompensate. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2:424–31.
4. Blanc JJ, L'Her C, Touiza A, Garo B, L'Her E, Mansourati J. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. *Eur Heart J*. 2002;23:815–20.
5. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al., Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart

- Rhythm Society (HRS). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30:2631–71.
6. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21:69–72.
  7. Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, Wolf PA. Epidemiologic features of isolated syncope: The Framingham Study. *Stroke*. 1985;16:626–9.
  8. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, et al. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res*. 2004;14(Suppl 1):9–17.
  9. Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, Linzer M, Wieling W, van Dijk N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: A study of 549 Dutch subjects aged 35–60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:1172–6.
  10. Schroeder C, Tank J, Heusser K, Diedrich A, Luft FC, Jordan J. Physiological phenomenology of neurally-mediated syncope with management implications. *PLoS One*. 2011;6:e26489.
  11. Gerritsen J, TenVoorde BJ, Dekker JM, Kostense PJ, Bouter LM, Heethaar RM. Baroreflex sensitivity in the elderly: Influence of age, breathing and spectral methods. *Clin Sci (Lond)*. 2000;99:371–81.
  12. Thijs RD, Benditt DG, Mathias CJ, Schondorf R, Sutton R, Wieling W, et al. Unconscious confusion—a literature search for definitions of syncope and related disorders. *Clin Auton Res*. 2005;15:35–9.
  13. Folino AF, Migliore F, Marinelli A, Iliceto S, Buja G. Age-related hemodynamic changes during vasovagal syncope. *Auton Neurosci*. 2010;156:131–7.
  14. Vaddadi G, Lambert E, Corcoran SJ, Esler MD. Postural syncope: Mechanisms and management. *Med J Aust*. 2007;187s:299–304.
  15. Davison J, Seifer C, Kamper AM. Recurrent syncope and presyncope. *Lancet*. 2001;357:1801–2.
  16. Sun BC, Emond JA, Camargo Jr CA. Direct medical costs of syncope-related hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol*. 2005;95:668–71.
  17. Santhouse J, Carrier C, Arya S, Fowler H, Duncan S. A comparison of self-reported quality of life between patients with epilepsy and neurocardiogenic syncope. *Epilepsia*. 2007;48:1019–22.
  18. Protheroe CL, Ravensbergen HR, Inskip JA, Claydon VE. Tilt testing with combined lower body negative pressure: A gold standard for measuring orthostatic tolerance. *J Vis Exp*. 2013:e4315.
  19. Zaqqa M, Massumi A. Neurally mediated syncope. *Tex Heart Inst J*. 2000;27:268–72.
  20. Ross BA, Hughes S, Anderson E, Gillette PC. Abnormal responses to orthostatic testing in children and adolescents with recurrent unexplained syncope. *Am Heart J*. 1991;122:748–54.
  21. Balaji S, Oslizlok PC, Allen MC, McKay CA, Gillette PC. Neurocardiogenic syncope in children with a normal heart. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:779–85.
  22. Matsushima R, Tanaka H, Tamai H. Comparison of the active standing test and head-up tilt test for diagnosis of syncope in childhood and adolescence. *Clin Auton Res*. 2004;14:376–84.
  23. DeBoer RW, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: A beat-to-beat model. *Am J Physiol*. 1987;253:H680–9.
  24. Benarroch EE, Chang FL. Central autonomic disorders. *J Clin Neurophysiol*. 1993;10:39–50.
  25. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: Measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008;13:191–207.
  26. Ottesen JT. Modelling of the baroreflex-feedback mechanism with time-delay. *J Math Biol*. 1997;36:41–63.
  27. Grubb BP. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol*. 1999;84:3Q–9Q.
  28. Borst C, Wieling W, van Brederode JF, Hond A, de Rijk LG, Dunning AJ. Mechanisms of initial heart rate response to postural change. *Am J Physiol*. 1982;243:H676–81.
  29. B Borst C, Karemaker JM. Time delays in the human baroreceptor reflex. *J Auton Nerv Syst*. 1983;9:399–409.
  30. Robbe HW, Mulder LJ, Rüddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension*. 1987;10:538–43.
  31. Westerhof BE, Gisolf J, Karemaker JM, Wesseling KH, Secher NH, van Lieshout JJ. Time course analysis of baroreflex sensitivity during postural stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H2864–74.
  32. Deegan BM, O'Connor M, Donnelly T, Carew S, Costelloe A, Sheehy T. Orthostatic hypotension: A new classification system. *Europace*. 2007;9:937–41.
  33. Zoller RP, Mark AL, Abboud FM, Schmid PG, Heistad DD. The role of low pressure baroreceptors in reflex vasoconstrictor responses in man. *J Clin Invest*. 1972;51:2967–72.
  34. Abboud FM, Mark AL, Heistad DD, Eckberg DL, Schimid PG. Selectivity of autonomic control of the peripheral circulation in man. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1975;86:184–97.
  35. Weimer LH, Zadeh P. Neurological aspects of syncope and orthostatic intolerance. *Med Clin North Am*. 2009;93:427–49.
  36. Samniah N, Sakaguchi S, Ermis C, Lurie KG, Benditt DG. Transient modification of baroreceptor response during tilt-induced vasovagal syncope. *Europace*. 2004;6:48–54.
  37. Julu PO, Cooper VL, Hansen S, Hainsworth R. Cardiovascular regulation in the period preceding vasovagal syncope in conscious humans. *J Physiol*. 2003;549:299–311.
  38. Mathias CJ, Low DA, Iodice V, Owens AP, Kirbis M, Grahame R, et al. Postural tachycardia syndrome—current experience and concepts. *Nat Rev Neurol*. 2011;8:22–34.
  39. Karemaker JM, Wesseling KH. Variability in cardiovascular control: the baroreflex reconsidered. *Cardiovasc Eng*. 2008;8:23–9.
  40. Van de Vooren H, Gademan MG, Swenne CA, Ten Voorde BJ, Schalij MJ, Van der Wall EE. Baroreflex sensitivity, blood pressure buffering, and resonance: what are the links? Computer simulation of healthy subjects and heart failure patients. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102:1348–56.
  41. Gulli G, Cooper VL, Claydon VE, Hainsworth R. Prolonged latency in the baroreflex mediated vascular resistance response in subjects with postural related syncope. *Clin Auton Res*. 2005;15:207–12.
  42. Keyl C, Schneider A, Dambacher M, Bernardi L. Time delay of vagally mediated cardiac baroreflex response varies with autonomic cardiovascular control. *J Appl Physiol* (1985). 2001;91:283–9.
  43. Eckberg DL. The human respiratory gate. *J Physiol*. 2003;548:339–52.
  44. Vaschillo EG, Vaschillo B, Buckman JF, Pandina RJ, Bates ME. Measurement of vascular tone and stroke volume baroreflex gain. *Psychophysiology*. 2012;49:193–7.
  45. Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond)*. 2007;112:157–65.
  46. Wieling W, Dambrink JH, Borst C. Cardiovascular effects of arising suddenly. *N Engl J Med*. 1984;310:1189.
  47. Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Sorrentino S, D'Andria V, Rodio M. Independent role of reduced arterial baroreflex sensitivity during head-up tilt testing in predicting vasovagal syncope recurrence. *Europace*. 2010;12:1149–55.