

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

“IGNACIO CHAVEZ”

DETERMINACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO Y TNFRs-1 EN PACIENTES CON SÍNCOPE VASOVAGAL

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE

CARDIOLOGIA

PRESENTA

DR. ANTONIO GALLEGOS CORTEZ

Asesor: Dr. Jorge Rafael Gómez Flores

**Médico adscrito al departamento de Electrocardiografía y Electrofisiología del
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”**

México, DF. Julio, 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Jorge Rafael Gómez Flores

ASESOR DE TESIS

**Médico adscrito al departamento de
Electrocardiografía y Electrofisiología del
Instituto Nacional de Cardiología**

“Ignacio Chávez”

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza del

Instituto Nacional de Cardiología

“Ignacio Chávez”

INDICE

I.	Título	1
II.	Índice	3
III.	Marco Teórico	4
IV.	Planteamiento del problema	22
V.	Justificación	23
VI.	Pregunta de Investigación	24
VII.	Hipótesis	25
VIII.	Objetivos	26
IX.	Material y Métodos	27
X.	Análisis Estadístico	31
XI.	Resultados	32
XII.	Discusión	35
XIII.	Conclusiones	40
XIV.	Referencias	41

DETERMINACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO Y TNFRS-1 EN PACIENTES CON SÍNCOPE VASOVAGAL

III. MARCO TEÓRICO

Síncope

El síncope es una pérdida transitoria del estado de conciencia y del tono postural provocado por hipoperfusión cerebral con recuperación espontánea, rápida y completa.¹ Afecta todas las edades, desde la infancia hasta la vejez con una frecuencia de hasta el 15% en los menores de 18 años y del 23% en los mayores de 70 años, representando el 3% de las consultas de urgencias en Estados Unidos.² El síncope típico es breve, la pérdida completa del conocimiento en el síncope reflejo no dura más de 20 segundos, sin embargo puede ser excepcionalmente más prolongado y durar incluso varios minutos, en estos casos el diagnóstico diferencial con otras causas de pérdida del conocimiento como epilepsia, hipoxemia o el ataque isquémico transitorio puede ser difícil.³

Clasificación del síncope

El síncope es un síntoma, no una enfermedad por lo que la identificación del mecanismo causal es importante para establecer un tratamiento adecuado. Se puede clasificar de acuerdo a la causa subyacente en síncope cardiaco, síncope relejo y síncope debido a hipotensión ortostática. El síncope cardiaco a su vez puede causarse por una cardiopatía estructural o por arritmias.⁴ Los síncope

reflejos son un grupo de padecimientos causados por una falla súbita del sistema nervioso autónomo para mantener un adecuado tono vascular durante el estrés ortostático que culmina en hipotensión frecuentemente asociada a bradicardia y finalmente hipoperfusión cerebral. Este grupo incluye el síncope vasovagal (SVV), el síncope situacional y la hipersensibilidad del seno carotideo. El SVV o neurocardiogénico es el más común de los síncope reflejos.⁵

Diagnóstico del síncope

La presentación clínica del SVV es similar a la de otros tipos de síncope, sin embargo la pérdida del estado de conciencia puede estar precedido por prodromos como diaforesis, náusea, visión borrosa, cefalea, palpitaciones, parestesias y palidez, lo cual ocurre habitualmente en bipedestación y puede estar asociado a estímulos nociceptivos o a situaciones estresantes.⁶

Establecer el diagnóstico de certeza de SVV es esencial para fundamentar el tratamiento y las herramientas más importantes para esto son una historia clínica detallada, la exploración física que incluya determinaciones ortostáticas de la presión arterial, electrocardiograma y la descripción del evento por testigos.³ Con los resultados se pueden realizar estudios adicionales como el masaje del seno carotideo en mayores de 40 años, ecocardiograma cuando haya cardiopatía previa conocida o resultados compatibles con cardiopatía estructural, Holter cuando exista sospecha de síncope por arritmia y prueba con mesa basculante cuando haya sospecha de un mecanismo reflejo.¹

Si se sospecha de SVV en ausencia de cardiopatía estructural el estudio con mesa basculante puede confirmar el diagnóstico.⁴ El estudio con mesa basculante es el único método para el diagnóstico de SVV. Una prueba positiva es la que provoca un episodio de hipotensión que reproduce los síntomas del paciente. La especificidad de una prueba negativa con ángulos de entre 60 y 70 grados alcanza el 90%,⁷ pero puede ser de solo el 10% cuando se realiza reto con nitroglicerina y aunque no hay un estándar de oro para su comparación se ha calculado la sensibilidad de la prueba con nitroglicerina en un 71% para SVV.⁸

Regulación de la presión arterial

El control fisiológico de la presión arterial lo realiza el sistema nervioso mediante una serie de complejos mecanismos reflejos de forma continua que regulan tanto el gasto cardiaco como el tono vascular. El principal mecanismo neural por el cual se mantiene esta homeostasis es controlado en el hipotálamo por medio de dos sistemas eferentes que incluyen al sistema nervioso autónomo y al sistema endócrino. Aun pequeños cambios posturales como ponerse de pie, representan un reto para el sistema de control de la presión arterial. El sistema nervioso autónomo aporta los medios principales para el control a corto y largo plazo de las respuestas a los cambios de posición. El sistema renina angiotensina aldosterona también tiene un papel importante pero en el control a largo plazo. En el ser humano normal cerca del 25 al 30% del volumen sanguíneo se localiza en el tórax en la posición de decúbito, en bipedestación por un efecto mediado por la gravedad se desplazan entre 300 y 800 ml de sangre a la vasculatura del abdomen y de las extremidades inferiores, esta súbita redistribución de sangre

resulta en una caída del retorno venoso al corazón que condiciona una caída del volumen latido de hasta 40% y una disminución en la presión arterial. El punto de referencia alrededor del cual ocurren estos cambios se denomina punto de indiferencia venosa hidrostática y se define como el sitio en el sistema venoso donde la presión es independiente de la postura; cerca del diafragma en el sistema venoso. Este punto en el sistema venoso es dinámico y está influenciado por factores como la capacitancia venosa, el volumen intravascular y la actividad muscular.^{5,9}

El éxito de mantener la posición de bipedestación y la perfusión cerebral requiere la regulación de varios sistemas. Inmediatamente después de tomar la posición de pie el volumen latido permanece normal a pesar de la disminución en el retorno venoso debido a la sangre disponible en la circulación pulmonar. A esto le sigue una disminución gradual en el llenado cardíaco y la presión arterial. Esto condiciona la activación de dos diferentes grupos de receptores de presión; los receptores de alta presión localizados en el seno carotideo y el arco aórtico, por un lado y los receptores de baja presión en el corazón y pulmones (figura 1). En el corazón estos mecanorreceptores están unidos a fibras amielínicas vagales tipo C en las cuatro cavidades cardíacas. Estos mecanorreceptores ejercer un efecto inhibitorio tónico en el núcleo del tracto solitario, en el cual las neuronas barorreceptoras directamente activan las neuronas cardiovagales del núcleo ambiguo y del núcleo dorsal del vago mientras que inhiben a las neuronas simpáticas del fascículo intermedio lateral. La reducción del retorno venoso y la caída en la presión de llenado reduce el estiramiento de estos mecanorreceptores,

conforme disminuyen sus impulsos aferentes hacia el bulbo raquídeo se incrementa la respuesta simpática eferente causando vasoconstricción periférica en la piel, músculo y tejido adiposo además de disminuir la capacitancia del sistema esplácnico. Por otro lado la activación de los receptores de alta presión localizados en la adventicia de la pared arterial aórtica y carotídea emite señales por fibras aferentes del nervio glosofaríngeo que terminan también en el núcleo del tracto solitario incrementando también la respuesta simpática.^{6,10}

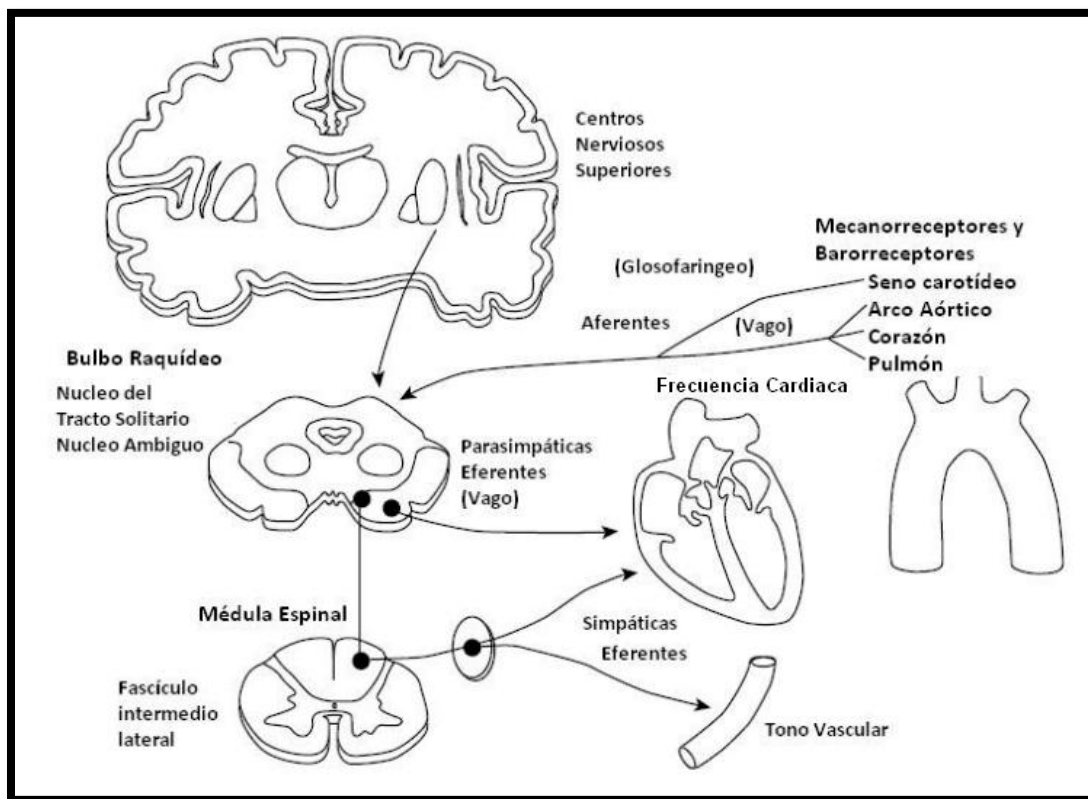


Figura 1. Control fisiológico de la presión arterial

Los ajustes iniciales ante el ortostatismo culminan con un incremento en la frecuencia cardíaca de 10 a 15 latidos por minuto, un aumento del gasto cardíaco de 30% y un incremento de 10mmHg en la presión media y poco o ningún cambio

en la presión sistólica. Cuando la posición de bipedestación persiste por más tiempo se activan mecanismos adicionales como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y se estimula la liberación de vasopresina.¹¹

Fisiopatología de la respuesta vasovagal

La fisiopatología del estado vasovagal no se ha comprendido por completo. El modelo habitual para ejemplificar el SVV es el reflejo de Bezold-Jarisch. Este reflejo se puede conceptualizar como una alteración en la retroalimentación negativa de los mecanorreceptores. La disminución del retorno venoso en el ortostatismo desencadena una cadena de eventos que culminan en vasodilatación y bradicardia en lugar de la respuesta fisiológica de vasoconstricción y taquicardia. En estas circunstancias el reflejo de Bezold-Jarisch culmina con hipotensión y pérdida de la conciencia asociada al SVV.^{12,13}

Se piensa que el reflejo de Bezold-Jarisch se inicia con el excesivo cúmulo de sangre en la vasculatura venosa de capacitancia lo cual disminuye el volumen de llenado ventricular y al mismo tiempo incrementa el inotropismo ventricular. Esto estimula los mecanorreceptores ventriculares que paradójicamente incrementan el tráfico neuronal por el nervio vago al sistema nervioso central, esto disminuye los estímulos eferentes simpáticos al corazón y la vasculatura periférica al tiempo que aumenta la actividad parasimpática. Esto culmina con la vasodilatación marcada que en ocasiones se acompaña de bradicardia de grado variable. Un cese súbito del flujo sanguíneo cerebral de tan sólo 6 a 8 segundos es suficiente para causar una pérdida completa del conocimiento.^{13,14}

En este contexto se sabe que los cambios hemodinámicos durante el ortostatismo difieren de los que se presentan durante la prueba con mesa basculante básicamente porque la bipedestación es un proceso activo que se acompaña de contracción de los músculos de las extremidades y del abdomen lo cual produce compresión de los vasos de capacitancia y resistencia, esto causa un aumento de la resistencia vascular periférica lo cual puede ser suficiente para causar un incremento transitorio en la presión de llenado auricular y del gasto cardiaco.¹³

Mecanismos adicionales al reflejo de Bezold-Jarisch en el SVV

Es probable que en la fisiopatología del SVV estén involucrados mecanismos adicionales de reflejo de Bezold-Jarisch. Esto se ha sugerido por resultados que demuestran una respuesta vasodepresora con el ortostatismo aun cuando no existen las vías nerviosas que integren el reflejo.

En estudios con perros no sedados sometidos a hemorragia se observó una estimulación simpática inicial, sin embargo con la hemorragia progresiva se produjo una supresión del estímulo adrenérgico con bradicardia, cuando se interrumpieron las vías aferentes cardiacas y de los barorreceptores arteriales no se pudo evitar la respuesta vasodepresora, lo cual sugiere que las vías nerviosas aferentes cardiacas podrían no requerirse para desencadenar esta respuesta.¹⁵

En pacientes con bloqueo muscarínico por atropina sometidos a la prueba con mesa basculante, a pesar de que se evita la bradicardia, la hipotensión persiste en quienes se induce síncope variedad vasodepresora.^{16,17}

Finalmente a pacientes receptores de trasplante cardiaco se les ha inducido una respuesta vasodepresora sin bradicardia en la prueba con mesa basculante, la falta de bradicardia se apoya en la denervación quirúrgica, sin embargo la respuesta vasodilatadora no se explica por el mecanismo reflejo.^{18,19}

Vasodilatación en el SVV

Se ha referido que la fisiopatología del SVV es compleja, no implica solamente una supresión adrenérgica o un tono vagal aumentado. Se ha reportado que existe un desajuste simpatoadrenal que consiste en que los niveles séricos de adrenalina aumentan en mayor proporción que la norepinefrina sérica antes de síncope durante la prueba con mesa basculante. Asimismo con el uso de microelectrodos en el nervio peroneo se ha demostrado que existe un aumento en la actividad simpática en el periodo previo al síncope seguido de una disminución repentina en la actividad al momento del síncope.²⁰⁻²² Esto implica que la hipótesis del silencio neural no tiene soporte por el comportamiento de los marcadores bioquímicos de la función adrenérgica.²³

Se ha sugerido que muchos moduladores de acción central tienen un papel en la modulación del SVV, estos incluyen la serotonina, la adenosina y los opiáceos, también se ha documentado que la vasopresina, la endotelina-1 y la angiotensina II aumentan de forma normal durante el episodio sincopal, por lo que la hipotensión que se produce en el SVV es resultado en gran medida de la vasodilatación.^{24,25}

Los mecanismos del proceso de vasodilatación que provocan el SVV han sido el centro de investigaciones recientes sobretodo determinando el papel de las alteraciones en el tono autonómico. Se acepta que los cambios en el tono simpático son parte esencial de la respuesta vasodilatadora sin embargo no está claro si estos cambios son activos o pasivos. En las primeras investigaciones se demostró una dilatación de los vasos sanguíneos musculares esqueléticos durante el síncope. Esta vasodilatación fue atenuada por la simpatectomía o el bloqueo de los nervios periféricos, lo que sugirió que este proceso de vasodilatación es activo. Por otro lado estudios más recientes muestran que el SVV se asocia a una disminución de la actividad simpática lo que sugiere un papel más pasivo.²⁶

El ON tiene un interés particular entre las sustancias que modulan el tono vascular por su potencia como vasodilatador, por lo que se ha sugerido que podría estar implicado en la patogénesis de la hipotensión en el SVV.^{24,27-29}

Óxido nítrico

El endotelio libera varias sustancias que modulan el tono vascular incluyendo el óxido nítrico (NO), prostaglandinas, endotelina y especies reactivas de oxígeno. El efecto final de la estimulación parácrina y autócrina de receptores de superficie endotelial es la vasodilatación en el endotelio intacto. Además de la estimulación neurohumoral, fuerzas mecánicas pueden provocar la liberación de agentes vasoactivos del endotelio, así el estrés sobre la pared vascular es un potente estímulo para la producción de ON.²⁷

El ON es un gas incoloro escasamente soluble en agua. El principal producto de la degradación del ON en soluciones acuosas es el nitrito cuya auto-oxidación es dependiente de concentración por lo que la vida media no es un valor constante. En concentraciones fisiológicas de ON la vida media en sangre se ha estimado en 0.05-1.8 milisegundos.³⁰

El ON se forma a partir del grupo guanidilo que se encuentra en la L-arginina por medio de tres isoformas de la enzima óxido nítrico sintetasa (del inglés NOS): NOS1 o neuronal (nNOS), NOS2 o inducible (iNOS) y NOS3 también llamada constitucional o endotelial (eNOS). Una vez producido el ON difunde en el endotelio hacia el musculo liso vascular y se une a su receptor en la guanilato ciclasa para activar la producción de guanosinmonofostato cíclico (GMPc) el cual es el único mecanismo de señalización intracelular completamente reconocido para el ON. El GMPc puede unirse directamente y modular los canales iónicos dependientes de nucleótidos, unirse a la forsfodiesterasas para impedir la hidrólisis del AMPc y más importantemente activar la protein-cinasa G (PKG) la cual condiciona directa o indirectamente la fosforilación de proteínas efectoras.^{31,32} Entre las proteínas intracelulares que forforila la PKG se incluyen las subunidades reguladoras de las cadenas ligeras de miosina y proteínas que controlan el calcio intracelular teniendo un efecto final una potente vasodilatación.²⁷

Todas las isoformas de la NOS requieren unirse al cofactor tetrahidrobiopterina (BH4) para producir ON. Las concentraciones bajas del cofactor desacopla la transferencia normal de electrones para producir anión superóxido (O₂⁻) en lugar del ON. Posteriormente la producción de ON puede alterarse por su reacción con

el O_2^- para generar peroxinitrito. Este incremento en la generación de radicales libres es el que se origina en las enfermedades que cursan con disfunción endotelial.³³

Metabolismo del óxido nítrico

El ON en plasma es oxidado casi por completo en nitrito el cual permanece estable por varias horas con una vida media de 110min, sin embargo hasta el 70% del nitrito es rápidamente convertido en nitratos dependiendo de las condiciones de óxido-reducción del microambiente, estos nitratos tienen una vida media de hasta 8hrs en el hombre. (34)

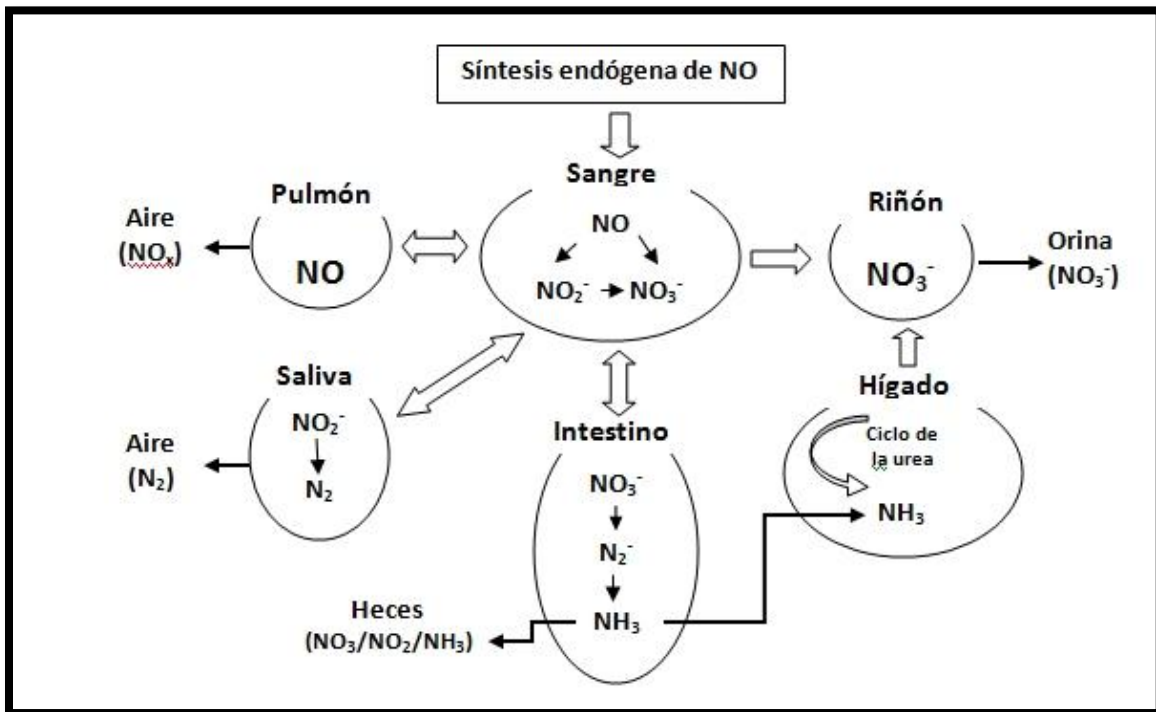


Figura 2. Biotransformación del óxido nítrico. NO_2^- = Nitritos, NO_3^- = Nitratos, NH_3 = Amoniaco, N_2 = Nitrógeno, NO_x = óxidos de nitrógeno

Las concentraciones de los aniones nitritos/nitratos se ha utilizado como un índice cuantitativo de la producción de NO. El método más sencillo y ampliamente utilizado es la técnica espectrofotométrica de medición de nitritos utilizando el reactivo de Griess. El nitrato, el principal metabolismo del NO en orina y sangre debe ser reducido a nitrito antes de la reacción colorimétrica. La recuperación de nitritos y nitratos del plasma congelado sigue siendo estable hasta un año después de obtenida la muestra.³⁵

Modulación autonómica del óxido nítrico en el sistema nervioso central

Se ha establecido que el ON es un actor importante en la regulación del tono vasomotor, sin embargo se ha sugerido que este control no se debe únicamente al efecto directo sobre el tono del músculo liso sino que también modula la actividad de los nervios autonómicos en el sistema nervioso central y en sitios efectores periféricos.^{31,36,37}

Para determinar la modulación vasoconstrictora central del ON en los primeros estudios se administró vía intravenosa N^G-monometil-L-arginina (L-NMMA), un bloqueador enzimático de la producción de ON, esto incrementó la presión arterial y la actividad simpática del nervio renal, este efecto persistió cuando el fármaco se administró en los ventrículos cerebrales a una dosis que no tiene efecto cuando se administra de forma endovenosa. Por otro lado cuando se les administró un donador de ON en el núcleo del tracto solitario o en el hipotálamo se produjo hipotensión. A esto se le ha denominado efecto simpatoinhibidor neuronal del ON.^{38,39}

El ON también puede modular el tono simpático periféricamente. Para esto se infundió L-NMMA en sujetos que fueron sometidos a simpatectomía torácica por hiperhidrosis y se comparó con sujetos con la extremidad inervada. La simpatectomía potenció marcadamente el efecto vasoconstrictor del L-NMMA triplicando las resistencias vasculares, lo cual sugiere que la inervación simpática atenúa el efecto vasoconstrictor de la inhibición del ON.^{40, 41} Por otro lado el bloqueo colinérgico tiene un efecto importante en la respuesta presora a la inhibición de la NOS en sujetos sanos, esto porque el L-NMMA incrementa la presión media tres veces más cuando se administra en conjunto con una infusión de atropina en sujetos sanos. Estos datos indican que la vasodilatación colinérgica puede ser muy importante y que la vasoconstricción intensa producida por el L-NMMA puede estar relacionada al menos en parte a la falta del mecanismo vasodilatador colinérgico.⁴² Estudios más recientes han concluido que la estimulación endógena del ON tiene una influencia potente anti adrenérgica indirecta pero no directa en el control parasimpático del corazón humano.⁴³

Óxido nítrico en la regulación del tono vascular

Respecto al efecto periférico vascular del ON, los primeros estudios en animales reportaron que la administración de L-NMMA en cerdos, conejos, ratas y perros provocaba un incremento marcado y sostenido en la presión arterial que era revertido con la administración de L-arginina.²⁸

Los estudios iniciales sobre un posible papel del ON en el SVV se basaron en identificar marcadores biológicos de la actividad del ON. Esta medición indirecta

del ON se realizó determinando el GMP cíclico urinario, se mostró que los sujetos que desarrollaban síncope en la mesa basculante tenían un incremento marcado en el GMP cíclico urinario, mientras que disminuía un 67% en sujetos normales este se incrementaba un 220% en los que se inducía el síncope.²⁴ Posteriormente otro estudio concluyó que el ON no es esencial en el desarrollo del SVV, sin embargo se llegó a esta conclusión cuando la infusión de L-NMMA no evitó la vasodilatación cutánea durante el síncope.²⁹ Considerando la vasodilatación paradójica como uno de los mecanismos del SVV también se ha demostrado que la vasodilatación dependiente de endotelio es significativamente mayor en pacientes con SVV comparada con sujetos sanos.⁴⁴

Por una década la investigación centrada en el ON y el SVV quedó de lado y no fue hasta 2008 cuando se publicó en China un estudio en el que se midieron niveles plasmáticos de ON en 14 niños con SVV, 10 niños con otro tipo de síncope y 20 individuos sanos durante la prueba basculante. Se reportó que los niveles plasmáticos de ON incrementaron significativamente en el grupo de SVV al momento del síncope concluyendo que el ON podría estar involucrado en la patogénesis del SVV.⁴⁵ Otro estudio reciente realizado en Argentina en 2010 en el que se midieron los metabolitos plasmáticos del ON en 20 pacientes con SVV y 13 voluntarios sanos durante la prueba con mesa basculante no se demostró el incremento esperado en los niveles de ON durante el síncope inducido por la prueba, concluyendo que el rol del ON en la vasodilatación vasovagal sigue siendo incierto.⁴⁶

Factor de necrosis tumoral alfa en el síncope vasovagal: La inmunomodulación autonómica

No existe evidencia que vincule la respuesta vasovagal del síncope con un estado inflamatorio, sin embargo se ha demostrado que existe una comunicación bidireccional activa entre el sistema inmune y el sistema nervioso; por un lado las citocinas liberadas de células que participan en la respuesta inmune proveen señales a neuronas en el hipotálamo y tallo cerebral que desencadenan respuestas endócrinas y autonómicas que a su vez inhiben la respuesta inmune. Los macrófagos y los monocitos responden a varios estímulos mediante la liberación de citocinas proinflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 1 beta, la interleucina 6 y 12 y el interferón gama; estos mediadores son tanto efectores de la inflamación como moléculas de señalización para el sistema nervioso.^{47, 48}

El TNF α es una citocina proinflamatoria con una gran diversidad de efectos fisiológicos, desde la diferenciación de linfocitos T hasta la inducción de fiebre y desgaste corporal. El TNF α es producido por un gran número de células, principalmente por los macrófagos, de forma aguda se libera a la circulación modificando las propiedades anticoagulantes del endotelio, activando neutrófilos e induciendo la liberación de otras citocinas.⁴⁹ Desde la clonación del TNF α hasta la actualidad se han identificado cerca de 20 ligandos y 30 receptores diferentes que forman la superfamilia de TNF/TNFR, cuya producción aberrante de proteínas se ha implicado en un gran cantidad de enfermedades, por lo que la terapia dirigida con antagonistas del TNF α (infliximab y etanercept) ha sido de gran interés.⁵⁰ En

el corazón el TNF α juega un papel importante en la modulación de la disfunción ventricular izquierda secundaria a enfermedades en las que aumenta su producción como en la miocarditis viral, el rechazo al trasplante, el infarto, el daño por reperfusión y la insuficiencia cardíaca.⁵¹

El TNF α tiene dos receptores específicos de alta afinidad localizados en la superficie celular; el TNF-R p55 (TNF-R1) y el TNF-R p75 (TNF-R2), ambos participan en la inducción del factor nuclear kappa-beta y la interleucina 6, en la anti-proliferación, citotoxicidad y apoptosis. Por otro lado existen receptores solubles del TNF (TNFRs) que se desprenden a la circulación por un proceso que comienza 7 minutos después del incremento en circulación del TNF α . Estos receptores solubles pueden complementar al TNF α con los receptores de superficie y de esta forma bloquear la actividad de la citocina. El TNF-R p75 soluble deriva principalmente de las células T activadas, linfocitos B y neutrófilos, mientras que el TNF-R p55 soluble (TNFRs-1) deriva del epitelio y de células tumorales. Los TNFRs pueden servir como antagonistas del TNF α , proteínas transportadoras del TNF α , reservorios y estabilizadores biológicos para el TNF α incrementando su vida media y como amortiguadores inhibiendo sus efectos a altas concentraciones. El TNF α tiene una vida media de 6 minutos pero los TNFRs la tienen de 4 hrs y están presentes en el suero de individuos sanos, con una concentración media del TNF-Rs p55 y TNF-Rs p75 de 0.7 ± 0.2 ng/ml y 2.2 ± 0.4 ng/ml respectivamente.⁵²

Existen dos vías por la cual se establece la red de señalización inmune al sistema nervioso autónomo; la vía neuronal y la vía humoral.⁵³ La vía neural consiste en la estimulación de fibras aferentes del vago por citocinas proinflamatorias, principalmente por vísceras de la cavidad abdominal. Estas fibras terminan en el núcleo del tracto solitario las cuales a través de relevos neuronales terminan en el hipotálamo, de forma predominante en el núcleo paraventricular el cual tiene un papel esencial en coordinar la respuesta eferente endócrina y autonómica a través de la liberación de hormona corticotropa que activa el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal además de neuronas autonómicas que activan el flujo simpático hacia los tejidos periféricos.⁵⁴ La vía humoral inicia cuando citocinas proinflamatorias circulantes, incluido el TNF α , entran al sistema nervioso a través de un posible mecanismo transportador o a través del endotelio capilar de los órganos circumventriculares. Las citocinas se unen a receptores en la superficie de endotelio de los capilares cerebrales, estimulan la síntesis y liberación de mediadores como la prostaglandina E2 y el ON, el cual difunde al parénquima en el bulbo raquídeo y en el hipotálamo donde puede haber una integración de las señales de las citocinas con aquellas vías aferentes sensoriales y vagales.^{55,56}

Se ha establecido que el TNF α puede incrementar la actividad de la NOS inducible en diferentes tejidos⁵⁷⁻⁶⁰ y con esto las concentraciones de ON, de esta forma podría establecerse una comunicación entre el sistema inmune y el sistema nervioso autónomo,³⁶ teniendo como posible intermediario al ON y finalmente a través de su efecto simpato-inhibidor neuronal mediar en la respuesta vasovagal.

Prueba con mesa basculante; protocolo del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Aunque el uso de esta prueba se ha generalizado no existe un consenso sobre el método a seguir y cada hospital tiene sus propios protocolos. En el Instituto Nacional de Cardiología la prueba se realiza en un ambiente tranquilo, con luz baja y temperatura confortable. El paciente permanece 20 minutos en decúbito supino antes de iniciar la inclinación. Se coloca un acceso venoso periférico y se realiza monitorización electrocardiográfica y de la presión arterial. Se toman registros basales de frecuencia cardiaca, presión arterial y se posiciona al paciente en un ángulo de 70 grados por un periodo de 20 a 45 minutos. A esta fase puede seguir la etapa con reto farmacológico, habitualmente usando nitratos sublinguales.⁶¹

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipotensión durante el SVV es resultado en gran medida de la vasodilatación, sin embargo los mecanismos fisiopatológicos específicos que regulan las interacciones entre la precarga y la modulación simpática - parasimpática no se han esclarecido por completo.

La respuesta vasodilatadora en animales desnervados sometidos a hemorragia y la inducción de síncope en receptores de trasplante cardiaco así como en pacientes con bloqueo por atropina sugieren que existen mecanismos adicionales al reflejo de Bezold-Jarich en el SVV.

El ON tiene un interés particular por su potencia vasodilatadora, por lo que se ha sugerido que podría estar implicado en el SVV, sin embargo existe controversia respecto al papel que pueda tener en la fisiopatología.

La relación del ON con el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y su receptor soluble 1 (TNFRs-1) no ha sido investigada en sujetos con SVV. Se ha establecido que el TNF α puede incrementar la actividad de la NOS inducible en diferentes tejidos con lo que se podría establecerse una comunicación entre el sistema inmune y el sistema nervioso autónomo, teniendo como posible intermediario al ON, el cual a través de un efecto simpato-inhibidor neuronal participar en la modulación vasovagal.

V. JUSTIFICACIÓN

Los mecanismos fisiopatológicos del SVV son complejos y no se han dilucidado por completo. Existen informes con resultados controvertidos en relación al papel del ON en la fisiopatología del SVV y la relación del ON con el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y su receptor soluble 1 (TNFRs-1) no ha sido investigada en sujetos con SVV.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación en la concentración plasmática de ON y TNFRs-1 en pacientes con SVV durante la prueba con mesa basculante positiva comparados con los que tienen una prueba negativa?

VII. HIPOTESIS

Hipótesis alterna (H1):

La concentración plasmática de ON y TNFRs-1 en pacientes con SVV es diferente en quienes tienen un resultado positivo en la prueba con mesa basculante en comparación con quienes tienen una prueba negativa.

Hipótesis nula (H0)

La concentración plasmática de ON y TNFRs-1 en pacientes con SVV no es diferente en quienes tienen un resultado positivo en la prueba con mesa basculante en comparación con quienes tienen una prueba negativa.

VIII. OBJETIVOS

Objetivo Primario

Evaluar el efecto del reto ortostático mediante la fase espontánea de la prueba con mesa basculante sobre los niveles de ON en pacientes con antecedente de síncope de probable origen vasovagal.

Objetivo Secundario

Evaluar el efecto del reto ortostático durante la fase espontánea de la prueba con mesa basculante sobre los niveles de TNFRs-1 en pacientes con antecedente de síncope de probable origen vasovagal.

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Observacional, Transversal

Población objetivo

Pacientes del Instituto Nacional de Cardiología con antecedente de síncope de probable origen vasovagal a quienes se les solicitó una prueba con mesa basculante entre mayo de 2009 y marzo de 2010.

Criterios de inclusión

Pacientes del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con antecedente de síncope de probable origen vasovagal.

SVV con antecedente de uno o más episodios de síncope o presíncope.

Ambos géneros

Exploración física normal

Mayor de 14 años de edad.

Consentimiento informado por parte del padre, madre o tutor en caso de que sea mayor a 14 años y menor a 18 años.

Consentimiento informado por parte del paciente para aquellos mayores a 18 años.

Criterios de exclusión

Sujetos con tratamiento farmacológico de cualquier tipo.

Sujetos con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus o cardiopatía estructural como posible causa del síncope.

Sujetos que se encuentren tomando L-arginina como complemento alimenticio

Aquellos pacientes o familiares de pacientes que no acepten la toma de muestra para ingresar al estudio.

Criterio de eliminación

Aquel paciente a quien no se le tome una de las muestras

Tamaño de la muestra

Se incluyeron 32 pacientes con antecedente de síncope de probable origen vasovagal y se analizaron de acuerdo al resultado de la fase espontánea de la prueba con mesa basculante. Se compararon nueve pacientes con prueba positiva y 23 con prueba negativa.

Variable Independiente

Inducción o no de síncope durante la fase espontánea de la prueba con mesa basculante

Variable Dependiente

Concentración de ON y TNFRs-1

Técnica de recolección de datos

Prueba con mesa basculante:

La prueba se realizó por la mañana con un ayuno de 12hrs. Nuestro protocolo incluyó 5 minutos de reposo en decúbito seguido del reto ortostático con inclinación de la mesa basculante a 70° por 20 minutos.

Toma de muestras:

A cada paciente se le tomaron 5ml de sangre periférica en tubos con gel al inicio del estudio después de permanecer 5 minutos en decúbito previo a la prueba y en reposo (Muestra T1 o basal)

Se obtuvieron 5ml de sangre periférica al final de la prueba en los pacientes con prueba negativa o al momento del síncope en los pacientes con prueba positiva (Muestra T2 o final).

Toma de variables hemodinámicas:

Presión arterial: al minuto 0 o basal, al minuto 5, al presentar síntomas en los pacientes con prueba positiva, al terminar la prueba sin reto farmacológico en los pacientes con prueba negativa y a los 5 minutos de recuperación en reposo al terminar la prueba

Frecuencia cardiaca: al minuto 0 o basal, al minuto 5, al presentar síntomas en los pacientes con prueba positiva, al terminar la prueba sin reto farmacológico en los pacientes con prueba negativa y a los 5 minutos de recuperación en reposo al terminar la prueba

Tiempo de la prueba y el minuto de presentación de los síntomas.

Medición de Oxido Nítrico y TNFRs-1:

Cada una de las muestras se centrifugó a 3000 revoluciones por minuto por 15 minutos a 4°C

Se extrajo el suero

Se congeló el suero a -75°C

Se determinó la concentración de nitritos (NO₂⁻) mediante técnica espectrofotométrica utilizando la reacción de Greiss (Promega; Griess Reagent System) y la concentración del TNFRs-1 (R&D systems Duo Set sTNF RI/TNFRSF1A ELISA development kit) a cada una de las muestras respetando las instrucciones del fabricante.

X. ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva:

Las variables se describieron de acuerdo a su naturaleza, las continuas mediante pruebas de dispersión como el promedio, desviación estándar y varianza. Las variables categóricas binarias se expresaron como proporciones.

Estadística inferencial:

La comparación de los promedios de las variables cuantitativas continuas se realizó mediante la prueba T student y ANOVA, considerando significativos valores de $p < 0.05$. Se utilizó para el análisis estadístico el paquete SPSS versión 19.0.

XI. RESULTADOS

Se incluyeron 32 pacientes, de los cuales 20 (62.5%) eran mujeres, con una edad promedio de 20 años. Los nueve pacientes con prueba con mesa basculante positiva tenían un promedio de 2.7 ± 1.7 síncope o presíncope previos al estudio, mientras que en el grupo con prueba negativa el promedio fue de 1.3 eventos previos. El síncope se presentó al minuto 10.4 ± 1.5 de la inclinación, 2 tuvieron una respuesta vasodepresora, 3 una respuesta cardiorinhibitoria y 4 una respuesta mixta. En la tabla 1 se muestran las características clínicas de la población estudiada.

Tabla 1. Población en estudio

	Prueba positiva	Prueba negativa	p
Población <i>n</i>	9	23	
Edad (años)	17.8 ± 6.1	22 ± 8	0.35
Mujeres <i>n</i> (%)	7 (77.7%)	13 (56.5%)	0.37
Peso (Kg)	60.9 ± 5	58.4 ± 11	0.40
Talla (m)	1.62 ± 0.08	1.64 ± 1.09	0.70
Síncope/Presíncope <i>n</i>(%)	8 (88.8%)	11 (47.8%)	0.49
Minuto de síncope	10.4 ± 1.5	NA	
Cardiorinhibitorio	3 (33.3%)	NA	
Mixto/Vasodepresor	6 (66.6%)	NA	

La presión arterial y la frecuencia cardiaca entre los dos grupos fueron similar al inicio del estudio (M0), al minuto 5 (M1) y en la recuperación (M3), mientras que las diferencias fueron evidentes al final de la prueba (M2) (Tabla 2)

Tabla 2. Variables hemodinámicas durante la prueba con mesa basculante

	TA sistólica (mmHg)		TA diastólica (mmHg)		FC (latidos por minuto)	
	Prueba Positiva	Prueba Negativa	Prueba Positiva	Prueba Negativa	Prueba Positiva	Prueba Negativa
Basal	109.3 ± 9	110.4 ± 7	64.2 ± 9	64.2 ± 9	64.7 ± 10	56.7 ± 11
Minuto 5	97.0 ± 36	108.3 ± 9	57.3 ± 21	61.4 ± 11	70.1 ± 10.6	62.4 ± 14
Fin de la prueba*	32.0 ± 37	104.1 ± 19	17.3 ± 19	63.1 ± 14.5	31.3 ± 23	67.5 ± 21
Recuperación	107.3 ± 5	107.7 ± 8	62.4 ± 3.5	64.2 ± 3.8	65.4 ± 9	66.0 ± 15

* $p < 0.05$ en la comparación de pruebas positivas vs pruebas negativas

En la tabla 3 se muestran los resultados del análisis de asociación de la concentración de ON en μM , se observa que los valores séricos de nitritos basales no fueron significativamente diferentes entre los individuos con prueba con mesa basculante positiva en comparación con aquellos con prueba negativa, tampoco esta variable estuvo significativamente asociada al resultado de la prueba con mesa basculante al final de la fase espontánea (T1 vs T2).

Tabla 3. Valores de oxido nítrico de acuerdo al resultado de la prueba con mesa basculante

	ON basal	ON Final	Δ ON	p^*
Población total	23.29 ± 9.0	24.49 ± 6.7	1.2	0.47
Prueba positiva	20.90 ± 5.4	20.78 ± 3.7	0.12	0.95
Prueba negativa	24.23 ± 10.0	25.94 ± 7.2	1.71	0.42
p^{**}	0.17	0.11		

* Valor de p en la comparación de ON basal vs ON final

** Valor de p en la comparación de los valores de prueba positiva vs prueba negativa

Los resultados de la determinación del TNFRs-1 en pg/ml se muestran en la tabla 4. Se aprecia que los valores séricos basales del TNFRs-1 no fueron significativamente diferentes en el grupo con prueba con mesa basculante positiva en comparación con el de prueba negativa, pero se observó un descenso significativo al final de la prueba en los niveles del TNFRs-1 en el grupo con prueba positiva (p=0.0001).

Tabla 4. Valores de TNFRS-1 de acuerdo al resultado de la prueba con mesa basculante

	TNFR1 basal (T1)	TNFR1 final (T2)	p*
Población total	139.5 ± 88	105.7 ± 75	0.001
Prueba positiva	176.4 ± 33	80.6 ± 22	0.0001
Prueba negativa	125 ± 98	115.5 ± 87	0.17
P**	0.25	0.21	

*Valor de p en la comparación de TNFRs-1 basal vs TNFRs-1 final en cada grupo

** Valor de p en la comparación de TNFRs-1 basal entre prueba positiva vs prueba negativa

XII. DISCUSIÓN

En la fisiopatología del SVV existen mecanismos que continúan siendo poco claros hasta la actualidad. Esta bien establecido que la modulación autonómica por medio de reflejos en los que participan nervios craneales y que se integran a nivel del tallo cerebral, ejemplificado por el reflejo de Bezold-Jarish, constituyen la explicación mejor sustentada y ampliamente conocida del SVV. Sin embargo se hace evidente también que existen casos particulares en los que ante la ausencia o el bloqueo de las vías aferentes o eferentes del arco reflejo del tallo se puede provocar síncope en la prueba con mesa basculante. Esta es la razón que obliga a pensar que existen otros mecanismos involucrados en la génesis del síncope, centrando la atención predominantemente al proceso de vasodilatación. En este contexto el ON por su potencia como vasodilatador ha sido objeto de interés considerado que pudiera participar en un mecanismo más dentro de la fisiopatología del SVV, sin embargo su papel no se ha establecido por completo. Los resultados de los primeros estudios tanto en animales como en personas sugerían que el ON puede contribuir con la vasodilatación que se presenta durante el síncope.^{24,27-29} Específicamente cuando a animales se les administró L-NMMA se provocó un incremento marcado y sostenido de la presión arterial que era revertido con la administración de L-arginina, el precursor del ON.²⁸ Considerando a la vasodilatación paradójica del reflejo de Bezold.Jarish como uno de los mecanismos del SVV, también se ha demostrado que la vasodilatación dependiente de endotelio (mediada por ON) es significativamente mayor en pacientes con SVV cuando se le comparada con la vasodilatación en sujetos

sanos.⁴⁴ En 1995 se reportó que el GMPc urinario (un marcador biológico de la actividad del ON) se incrementa importantemente en pacientes con síncope inducido por la prueba con mesa basculante cuando se le comparaba con pacientes con respuesta negativa.²⁴

Por otro lado el ON ejerce efectos desde el sistema nervioso central, no relacionado con el endotelio ni con su efecto vasodilatador directo, sino que a nivel local parácrino está involucrado en la neurotransmisión. Este mecanismo se demostró cuando se administró L-NMMA en los ventrículos cerebrales de animales a dosis muy pequeñas que administradas de forma endovenosa no tienen efecto, sin embargo su administración local causó incrementó de la presión arterial y de la actividad simpática del nervio renal, además cuando se administró un donador de ON en el núcleo del tracto solitario o en el hipotálamo se produjo hipotensión como respuesta vascular periférica.^{28,36,38,39} En seres humanos se ha observado algo similar, cuando se aplicó L-NMMA en sujetos operados de simpatectomía torácica se potenció el efecto vasoconstrictor, lo cual sugiere que la inervación simpática atenúa el efecto vasoconstrictor de la inhibición del ON.⁴⁰

Queda claro pues que existe un efecto a nivel de sistema nervioso central del ON y se ha sugerido que en la comunicación entre el sistema nervioso autónomo y el sistema inmune a través de la vía humoral puede estar implicado el ON como intermediario. Esta vía inicia cuando citocinas proinflamatorias circulantes, incluido el $TNF\alpha$, entran al sistema nervioso a través de un posible mecanismo transportador o a través del endotelio capilar de los órganos circumventriculares, estas citocinas se unen entonces a receptores en la superficie del endotelio de los

capilares cerebrales, estimulan la síntesis y liberación de mediadores como la prostaglandina E2 y el ON, el cual difunde al parénquima en el bulbo raquídeo y en el hipotálamo donde puede haber una integración de las señales de las citocinas con aquellas vías aferentes sensoriales y vagales.^{55,56}

Teniendo como referencia un gran cantidad de información derivada de la investigación básica respecto al ON y al constructo teórico de la inmunomodulación autonómica se planteó este estudio piloto en el que se tuvo por objetivo evaluar el efecto del reto ortostático por medio de la prueba con mesa basculante sobre los niveles de ON y de TNFRs-1 en pacientes con antecedente de síncope de probable origen vasovagal.

Los dos primeros estudios en los que se midieron metabolitos séricos del ON en pacientes con SVV mostraron resultados inconsistentes por lo que actualmente no se ha esclarecido el papel que desempeña el ON en la patogenia del SVV.^{45,46}

En 2008 Shi et al, publicaron los resultados de un estudio en el que se midieron niveles plasmáticos de ON en niños con SVV e individuos sanos durante la prueba con mesa basculante y se encontró que en el grupo de SVV los niveles plasmáticos de ON se incrementaron significativamente al momento del síncope, de esta forma se consideró que el ON pudiera estar involucrado en la patogénesis del SVV.⁴⁵ Por otro lado, en 2010 Ruiz et al publicaron un estudio en el que midieron los metabolitos plasmáticos del ON en pacientes con SVV y voluntarios sanos durante la prueba con mesa basculante, sus resultados no mostraron el

incremento esperado en los niveles de ON durante el síncope inducido, concluyendo que el rol del ON en el SVV sigue siendo incierto.⁴⁶

En nuestro estudio no encontramos diferencia significativa en la concentración de ON en respuesta al reto ortostático con la prueba con mesa basculante, si bien existe controversia respecto a que la determinación de nitritos y nitratos séricos pueda ser un indicador confiable de la producción de ON, nuestros resultados concuerdan con los publicados por Ruiz et al. al no poder asociar un incremento del ON con la fisiopatología del SVV.^{46,62} Una limitación del estudio es el tamaño de muestra pequeño, sobretodo en el grupo con prueba de mesa basculante positiva, así también la poca representación del síncope con respuesta vasodepresora. Esta última observación es importante pues es teóricamente en el mecanismo vasodepresor en el que estaría implicado el ON.

Un resultado muy interesante de nuestro estudio fue que la cuantificación del TNFRs-1 mostró una disminución significativa tanto en la población total como en el grupo con prueba con mesa basculante positiva, esto sugiere un efecto directo inducido por la prueba. Como se ha mencionado previamente, se ha establecido que las citocinas como el $TNF\alpha$ y su receptor TNFRs-1, la interleucina (IL) 1β , la IL 6, la IL 12 y el interferón gama ($INF\gamma$) liberadas por células que participan en la respuesta inmune, envían señales a neuronas del hipotálamo y tallo cerebral, lo cual desencadena respuestas endócrinas y autonómicas que a modo de retroalimentación inhiben la respuesta inmune, estos mediadores son tanto efectores de la inflamación como moléculas de señalización para el SNC,^{47,48} por lo que es justamente el proceso de señalización inmune al sistema nervioso

autónomo el que podría explicar la posible correlación entre la variación en la concentración del TNFRs-1 y reto ortostático,⁵³ considerando en este contexto no sólo el efecto periférico vascular del ON en la regulación del tono vasomotor, es posible que este control se deba a la modulación autonómica en el sistema nervioso central,^{36,31} sin embargo son resultados iniciales que requieren confirmación por lo que no es posible dar una aseveración respecto al mecanismo que causó la importante disminución en el TNFRs-1 durante el síncope inducido.

XIII.CONCLUSIONES

No se confirma el posible papel del ON en la fisiopatología del SVV debido a que los cambios inducidos por el reto ortostático no fueron estadísticamente significativos.

Se observó una disminución significativa en los niveles de TNFRs-1 en los sujetos con prueba con mesa basculante positiva. Se requiere confirmar este hallazgo para atribuir una posible relación entre el sistema inmune y la génesis del SVV.

XIV. REFERENCIAS

Benditt D, Nguyen J. Syncope: Therapeutic Approaches. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53;1741-1751.

Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *BMJ* 2004;329:336-341.

Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2009; 30: 2631–2671.

Zaqqa M, Massumi A. Neurally mediated syncope. *Tex Heart Institute J* 2000; 27:268-272.

Grubb BP. Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance. *Circulation.* 2005;111:2997-3006.

Fenton A, Hammill S, Rea R, Low P, Shen W-K. Vasovagal syncope. *Ann Intern Med* 2000; 133:714-725

Grubb B. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 2005; 352:1004-1010.

Furukawa T, Maggi R, Solano A, Croci F, Brignole M. Effect of clinical triggers on positive responses to tilt-table testing potentiated with nitroglycerin or clomipramine. *Am J Cardiol* 2011;107:1693–1697.

Freeman R. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008; 358:615-624

McLeod K. Dysautonomia and neurocardiogenic syncope. *Curr Opin Cardiol* 2001, 16:92-96

Medow M, Stewart J, Sanyal S, Mumtaz A, Sica D, Frishman W. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiology in Review* 2008; 16: 4-20.

Abboud FM. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 1993; 328 (15): 1117-1120.

Mosqueda-García R, Furlan R, Tank J, Fernández-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000;102:2898-2906.

Mosqueda-García R, Furlan R, Fernández-Violante R, Desai T, Snell M, Jarai Z, et al. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J. Clin. Invest* 1997;99:2736-2744

Morita Hironobu, Vatner Stephen. Effects of hemorrhage on renal nerve activity in conscious dogs. *Circulation Research* 1985;57:788-793.

Morillo C, Ellenbogen K, Pava LF. Pathophysiologic basis for vasodepressor syncope. *Cardiol Clin* 1997;15(2):233-249

Santini M, Ammirati F, Colivicchi F, Gentilucci G, Guido V. The effect of atropine in vasovagal syncope induced by head-up tilt testing. *Eur Heart J.* 1999;20(23):1745-1751

Fitzpatrick A, Banner N, Cheng A, Yacoub M, Sutton R. Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1132-1137.

Sherrer U, Vissing S, Morgan B, Hanson P, Victor R. Vasovagal syncope after infusion of a vasodilator in heart transplant recipient. *N Eng J Med* 1990;322:602-604.

Goldstain DS, Holmes C, Frank SM, Naqibuddin M, Dendi R, Snader S, et al. Sympathoadrenal imbalance before neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol* 2003;91:53-58.

Jardine D, Ikram H, Frampton C, Frethey R, Bennett S, Grozier I. Autonomic control of vasovagal syncope. *Am J. Physiol* 1998;274:H2110-H2115.

Mosqueda-García R, Furlan R, Fernández-Violante R, Desai T, Snell M, Jarai Z, et al. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J. Clin. Invest* 1997;99:2736-2744.

Grassi G. Vasovagal syncope, sympathetic mechanisms and prognosis: the shape of things to come. *Eur Heart J* 2010;31(16):1951-1953.

Kaufmann H. Neurally mediated syncope: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Neurology* 1995;45 (suppl 5):S12-S18.

Theopistou A, Gatzoulis K, Economou E, Sideris S, Hanzos K Stefanadis C, et al. Biochemical changes involved in the mechanism of vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 2001;88:376-381.

Dietz N, Halliwill J, Spielmann J, Lawler L, Papouchado B, Eickoff T, et al. Sympathetic withdrawal and forearm vasodilation during vasovagal syncope in humans. *J Appl Physiol* 1997;82:1785 – 1793.

Harrison D, Cai H. Endothelial control of vasomotion and nitric oxide production. *Cardiol Clin* 2003; 21(3):298-302.

Sakuma I, Togashi H, Yoshioka M, Saito H, Tanagida M, Tamura M, et al. N^G-Methyl-L-Arginine, an inhibitor of L-arginine-derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo. A Role for nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone?. *Circulation Research* 1992;70:607-611

Shastry S, Dietz N, Halliwill J, Reed A, Joyner M. Effects of nitric oxide synthase inhibition on cutaneous vasodilation during body heating in humans. *J. Appl. Physiol* 1998;84(3):830-834.

Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1999;1411:273-289.

Schultz H. Nitric oxide regulation of autonomic function in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2009;6(2):71-80.)

Rastaldo R, Pagliaro P, Capelo S, Penna C, Mancardi D, Westerohof N, Losano G. Nitric oxide and cardiac function. *Life Sciences* 2007;81:779-73.

Duarte J, Espinosa R, Díaz S, Sánchez G, Lee Eng V, Mijangos J, Barragán J. Oxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas. *Med Int Mex.* 2008;24(6):397-406.

Kelm M. Nitric oxid metabolism and breakdown. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1999;1411:273-289.

Moshage H, Kok B, Huizenga J, Jansen P. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation. *Clin Chem.*1995;41(6):892-896

Sartori C, Lepori M, Scherrer U. Interaction between nitric oxide and the cholinergic and sympathetic nervous system in cardiovascular control in humans. *Pharmacol Ther* 2005;106:209-20

Zanzinger J. Role of nitric oxide in the neural control of cardiovascular function. *Cardiovasc Res.* 1999 15;43(3):639-49.

Lewis S, Ohta H, Machado B, Bates J, Talman W. Microinjection of S-nitrosocysteine into the nucleus tractus solitarii decreases arterial pressure and heart rate via activation of soluble guanylate cyclase. *Eur J Pharmacol* 202, 135–136.

Sakima A, Teruya H, Yamazato M, Matayoshi R, Muratani H, Fukiyama K. Prolonged NOS inhibition in the brain elevates blood pressure in normotensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998;275:R410-R417.

Lepori M, Sartori C, Duplain H, Nicod P, Scherrer U. Sympathectomy potentiates the vasoconstrictor response to nitric oxide synthase inhibition in humans. *Cardiovasc Res.* 1999;43:739-743.

Patel K, Li Y-F, Hirooka Y. Role of nitric oxide in central sympathetic outflow. *Exp Biol Med* 2001; 226(9):814-824.

Lepori M, Sartori C, Duplain H, Nicod P, Scherrer U. Interaction between cholinergic and nitrenergic vasodilation: a novel mechanism of blood pressure control. *Cardiovasc Res.* 2001;51:767-772.

Chowdhary S, Marsh A, Coote J, Townend J. Nitric oxide and cardiac muscarinic control in humans. *Hypertension.* 2004; 43:1023-1028.

Takase B, Akima T, Uehata A, Katushika S, Isojima K, Sotomura K, et al. Endothelial function and peripheral vasomotion in the brachial artery in neurally mediated syncope. *Clin cardiol* 2000;23:820-824.

Shi Y, Tian H, Gui Y, He L. Association of nitric oxide and eNOS with the pathogenesis of vasovagal syncope. *Zhanguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2008;10:478-480.

Ruiz G, Sinigaglia S, Hermes R, Chirife R, Cápula M, Perfetto J, et al. Role of nitric oxide in young patients with vasovagal syncope. *Europace* 2010;12:987-990.

Benarroch E. Autonomic-mediated immunomodulation and potential clinical relevance. *Neurology* 2009;73(3):236-242.

Elenkov I, Wilder R, Chrousos G, Vizi E. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000;52:595-638.

Flier J, Underhill L. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *NEJM* 1996; 334(26):1717-1725

Young S, Eliopoulos AG. TNF receptors and their ligands: in sickness and in health, in life and death. *Curr Op Pharmacol* 2004; 4:311-313.

Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Lebovits R, Mann DL. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation* 1995;92(6):1487-93.

Aderka D. The potential biological and clinical significance of the soluble tumor necrosis factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996;7(3):231-240.

Quan N, Banks W. Brain – immune communication pathways. *Brain Behav Immun* 2007;21:727-735

Hermann G, Rogers R. TNF alpha: a trigger of autonomic dysfunction. *Neuroscientist* 2008;14(1):53-67

Ferguson A, Latchford K, Samson W. The paraventricular nucleus of the hypothalamus a potential target for integrative treatment of autonomic dysfunction. *Expert Opin Ther Targets* 2008;12(6):717-727

Thayer J, Sternberg E. Neural aspects of immunomodulation: focus on the vagus nerve. *Brain Behav Immun* 2010;24:1223-1228

Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Zurakowski A. Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF) alpha and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity. *Metabolism* 2004;53(10):1268-73.

Kang Y, Wang Y, Yang L, Elks C, Cardinale J, Yu X, et al. TNF- α in hypothalamic paraventricular nucleus contributes to sympathoexcitation in heart failure by

modulating AT1 receptors and neurotransmitters. *Tohoku J Exp Med* 2010; 222:251-263.

Guggilam A, Cardinale J, Mariappan N, Sriramula S, Haque M, Francis J. Central TNF inhibition results in attenuated neurohumoral excitation in heart failure: a role for superoxide and nitric oxide. *Basic Res Cardiol* 2011; 106 (2):273-286.

Feldman A, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li Y, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:537-544

Iturralde P. *Arritmias cardiacas*. 3ª edición, México, McGraw Hill, 2008.

Ishibashi T, Yoshida J, Nishio M. New methods to evaluate endothelial function: a search for a marker of nitric oxide (NO) in vivo: re-evaluation of NOx in plasma and red blood cells and a trial to detect nitrosothiols. *J Pharmacol Sci* 2003;93: 409–16