



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRÁN

ESPECIALIDAD EN:  
NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

**“COMPORTAMIENTO DEL BARORREFLEJO Y SUS VARIABLES  
HEMODINÁMICAS EN PACIENTES CON SÍNCOPE VASOVAGAL  
COMPARADO CON SUJETOS SANOS”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA EN:

**NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA**

P R E S E N T A  
**DRA. CAROLINE MALAMUD KESSLER**

PROFESOR TITULAR:  
DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL

ASESORES:  
DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL



MÉXICO D. F.

JUNIO 2013



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 SERGIO PONCE DE LEON ROSALES**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DR CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA Y PSIQUIATRIA**

---

**DR BRUNO ESTAÑOL VIDAL**  
**JEFE DEL LABORATORIO DE NEUROFISIOLOGIA CLINICA**

"Ciencia es el arte de crear ilusiones convenientes, que el necio acepta o disputa, pero de cuyo ingenio goza el estudioso, sin cegarse ante el hecho de que tales ilusiones son otros tantos velos para ocultar las profundas tinieblas de lo insondable".

**Carl Gustav Jung (1875 - 1961)**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres y hermanas, por compartir mis sueños, por su cariño y apoyo incondicional.

A México, y la familia Pérez, por compartir su hogar y hacerme sentir en casa, fuera de casa.

A los médicos asistentes del Servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en Lima - Perú, por guiarme en el camino de la Neurología con su cariño y enseñanzas.

A los Doctores Bruno Estañol y Horacio Senties, por la oportunidad de acompañarlos, por compartir sus conocimientos e incentivar la investigación.

A mis compañeros residentes, con quienes compartimos momentos que marcaron una etapa importante en nuestra formación, siempre los recordaré con cariño.

A las señoras Concepción Romero y Lydia López, por su invaluable apoyo.

Al Doctor Miguel Campos, por su colaboración, disposición y paciencia

A todos ellos, mi mayor reconocimiento y gratitud.



## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>I.</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>7</b>
<b>II.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>8</b>
<b>III.</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>9</b>
<b>IV.</b>	<b>ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>21</b>
<b>V.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>24</b>
<b>VI.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>25</b>
<b>VII.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>26</b>
<b>VIII.</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>27</b>
<b>IX.</b>	<b>MATERIALES Y METODOS</b>	<b>28</b>
<b>X.</b>	<b>ANÁLISIS ESTADISTICO</b>	<b>32</b>
<b>XI.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>34</b>
<b>XII.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>41</b>
<b>XIII.</b>	<b>LIMITACIONES</b>	<b>49</b>
<b>XIV.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>50</b>
<b>XV.</b>	<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>52</b>
<b>XVI.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>53</b>

## RESUMEN

**Objetivos:** Conocer las diferencias existentes en los parámetros hemodinámicos que median el barorreflejo durante el ortostatismo activo en pacientes con diagnóstico clínico de síncope vasovagal y sujetos normales.

**Material y Método:** Estudio transversal, retrolectivo, comparativo observacional en el que se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de síncope neuralmente mediado y 30 controles evaluados en el Laboratorio de Neurofisiología Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, a los que se les realizó la prueba de ortostatismo activo registrando por finometría la presión arterial sistólica (PAS) y la frecuencia cardiaca (FC) (intervalo entre latidos – *Interbeat Interval - IBI*) de forma continua (latido a latido) y no invasiva.

**Resultados:** Los pacientes presentaron una PAS basal con una media de 118.62 IC 95% [112.72 – 124.52], mientras que los controles presentaron una PAS inicial significativamente menor, con una media de 107.64 IC 95% [103.12 – 112.15]  $p=0.05$ . Tanto la elevación inicial de la PAS, como su posterior caída y subsecuente recuperación, magnitudes medidas desde la PAS basal demuestran una diferencia significativa, presentando una menor magnitud en el grupo de los casos a comparación de los controles. No se demostraron diferencias entre grupos al evaluar los siguientes parámetros: Caída de la PAS desde el primer pico, recuperación de la PAS desde la cima, elevación de la FC, tiempo de caída, tiempo de elevación y recuperación de la FC.

**Conclusiones:** Con los valores obtenidos, encontramos una diferencia significativa en la PAS basal supina la cual fue mayor en los casos de síncope comparados con los controles sanos y una menor magnitud en el pico inicial así como en la caída y subsecuente recuperación medidas desde la basal. Las diferencias no fueron significativas cuando se midió desde el primer pico la caída, recuperación de la PAS desde la cima, elevación de la FC, tiempo de elevación y recuperación de la FC.

## INTRODUCCIÓN

El síncope neuralmente mediado también conocido históricamente como síncope vasovagal se define como la pérdida súbita y transitoria del estado de alerta como consecuencia de un descenso brusco y profundo de la presión arterial.

Considerado como un trastorno con alta prevalencia a nivel mundial, es causa común de atención en los servicios de urgencias, genera un alto costo de atención médica y es fuente de discapacidad. Su fisiopatología ha sido muy discutida a lo largo de los años y se han postulado diversos mecanismos que incluyen la existencia de disfunción de los barorreceptores vasosimpáticos y cardiovagales sea a nivel central o periférico. Se ha postulado un incremento en la latencia cardiovagal y también un aumento en el reflejo vasodilatador. El resultado es una desregulación intermitente de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca que produce una retirada brusca de la actividad simpática a los vasos sanguíneos resistentes y al nodo sinusal.

El carácter intermitente del síncope neuralmente mediado ha sido difícil de dilucidar.

El diagnóstico del síncope neuralmente mediado, se basa inicialmente en la historia clínica y el examen físico incluyendo la medida de la presión arterial, durante el ortostatismo. En la actualidad, existen dos métodos para evaluar la respuesta al cambio postural. La bipedestación activa, y la prueba de inclinación (ortostatismo pasivo).

## MARCO TEÓRICO

### SÍNCOPE

#### DEFINICIÓN Y GENERALIDADES

Se define al síncope como un síndrome caracterizado por la pérdida súbita y transitoria de conciencia con recuperación espontánea de duración no mayor a 20 segundos y, que se presenta como resultado de hipoperfusión cerebral generalizada como consecuencia de la caída brusca e intensa de la presión arterial(1).

Según su clasificación fisiopatológica se divide en: Reflejo o neuromediado, debido a hipotensión ortostática, y cardiogénico, siendo el síncope reflejo la etiología más frecuente, según se reporta en la literatura (2).

Según la fisiopatología del síncope vasovagal, este se puede clasificar en: (3)

- I. Respuesta mixta (cardioinhibitoria y vasodepresora)
- II. a. Cardioinhibitoria sin asistolia  
b. Cardioinhibitoria con asistolia
- III. Vasodepresora

La prevalencia del síncope vasovagal es alta en la población general, su incidencia es bimodal y se incrementa durante la adolescencia y en mayores de 25 años (2,4). Es ligeramente más prevalente en mujeres, con un pico del 47% versus el 31% en varones en edad adolescente. En un estudio de cohorte, sólo el 5% de adultos en la comunidad refirió un primer episodio de síncope después de los cuarenta años.

En el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" en la ciudad de México se hace el diagnóstico de síncope neurocardiogénico en 1.6% del total de las consultas de urgencia.

En la ciudad de México la prevalencia estimada durante la vida, con base en datos anecdóticos se considera cercana al 30%. Dadas las condiciones geográficas y la altitud de la ciudad de México (2 240 m SNM), la hipoxemia

relativa de los habitantes de la ciudad ( $\text{SaO}_2$  90% y  $\text{PaO}_2$  76 mmHg), y el alto índice de contaminación atmosférica, factores estresantes que pueden influir en el comportamiento del sistema nervioso autónomo y favorecer el síncope, se consideró posible que su prevalencia fuera mayor (5). En un estudio en mujeres mexicanas, se estimó una prevalencia del 38%. De este grupo, el 50% manifestó recurrencia del síncope, reportando el último episodio sincopal entre los 19 y 50 años de edad (5).

En el estudio Framingham (6) la incidencia de síncope demuestra un incremento en pacientes mayores de 70 años, tanto en hombres como en mujeres. Así, se reveló un ascenso de 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 (7). Sin embargo, en adultos mayores la incidencia acumulada de síncope se torna más difícil de obtener, por la dificultad en la recolección de datos (8,9). En el síncope vasovagal, existe una desregulación súbita en la actividad del sistema nervioso autónomo, que genera una caída de la presión arterial, frecuencia cardíaca y perfusión cerebral (3).

Clínicamente se caracteriza por síntomas prodrómicos que pueden ocurrir hasta un minuto previo al evento y que incluyen: diaforesis, palidez, piel fría, náuseas, dolor abdominal, bostezo, y son seguidos de ~~disturbios~~ síntomas visuales o auditivos, dificultad en la concentración, entre otros (3,9).

Representa una causa significativa de morbilidad, siendo responsable del 1 al 2%, de las visitas al departamento de emergencia (10). Sus costos en el sistema de salud de los Estados Unidos, ascienden a 2.4 billones de dólares anuales en hospitalización (11).

La puntuación en escalas de calidad de vida sugieren un impacto similar a otras enfermedades crónicas mayores, tales como epilepsia (12).

## **FACTORES DEMOGRÁFICOS RELACIONADOS**

- **GÉNERO:** (12)

Se ha demostrado que existe una diferencia significativa tanto en la presión sistólica como en la diastólica, comparando ambos géneros. La presión arterial es

menor en el género femenino e incrementa concomitantemente con la edad. En promedio, las mujeres presentan una presión sistólica 8 mm Hg menor y una presión diastólica 3 mm Hg menor. La caída de presión, tanto sistólica como diastólica, durante el ortostatismo al minuto, demostró un incremento con la edad, pero no varió con respecto al género.

- **EDAD:**

La reducción de la presión arterial ortostática incrementa conforme se avanza en edad. La definición de hipotensión ortostática recomendada por consenso, determina una reducción constante de la presión arterial de 20 mm Hg a los 3 minutos. Bajo esta definición la hipotensión ortostática, es común en pacientes mayores a 70 años, ocurriendo en el 14 - 20% de adultos en este grupo poblacional, sin embargo, la caída de presión arterial suele ser leve y asintomática. Sujetos jóvenes con ortostatismo, presentan menores incrementos en la frecuencia cardíaca, y en la presión diastólica, sin diferencias significativas con respecto al gasto cardíaco o resistencia vascular.

El cortejo sintomático durante la hipotensión ortostática, suele ser más común en adultos jóvenes. Esto, podría ser explicado dado que una caída en la presión arterial sistémica produce un mayor descenso en el flujo sanguíneo cerebral, comparado con el adulto mayor (14).

La base de la hipotensión ortostática en el adulto mayor ha demostrado ser multifactorial, siendo la hiposensibilidad del barorreflejo, una causa conocida (15).

Existe un 5 – 8 % de pérdida de las neuronas pregangliónicas por década iniciando en la adultez. Esto se torna sintomático cuando existe una pérdida neuronal del 50%. En el adulto mayor el ortostatismo pasivo indujo modificaciones que indican un decremento de la reactividad central y periférica tales como: Pobre o nulo incremento de la frecuencia cardíaca, descenso prematuro de la presión arterial y el retardo en el incremento de la resistencia periférica.

Además, la respuesta humoral al ortostatismo, cambia con la edad. El sistema renina-angiotensina-aldosterona, parece estar menos activo en la regulación de la presión arterial durante el ortostatismo, y aunque los valores de catecolamina en

reposo parecen estar incrementados en el adulto mayor, se demuestra incrementos similares inducidos por el ortostatismo, en comparación con pacientes jóvenes (13).

## **FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA**

- **MECANISMOS DE CONTROL DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR:**

Se han descrito varios modelos capaces de explicar la fisiología de las fluctuaciones hemodinámicas y de la sensibilidad del barorreflejo en humanos. Desde 1987, Boer y colaboradores, desarrollaron un modelo latido a latido, para estudiar la variabilidad espontánea a corto plazo, y la relación existente entre la presión arterial y la frecuencia cardíaca en humanos en reposo. Este modelo, relaciona diferentes variables, como son las siguientes: 1. Control mediado por el barorreflejo de la frecuencia cardíaca y la resistencia periférica. 2. Propiedades del sistema arteriolar, 3. Propiedades contráctiles del miocardio, y 4. Efectos mecánicos de la respiración en la presión arterial (16).

Centraremos nuestra atención en la regulación de la presión arterial y frecuencia cardíaca, ambas mediadas por el barorreflejo.

- **REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA**

### **BARORREFLEJO: (17)**

La regulación de la presión arterial y el flujo sanguíneo dependen básicamente de dos mecanismos:

1. Regulación central: Genera cambios cardiovasculares que son parte de una respuesta fisiológica adaptativa en respuesta a estímulos externos.
2. Mecanismo reflejo: Permite un control momento a momento de las fluctuaciones como respuesta a influjos de receptores periféricos, cardiovasculares, vestibulares, respiratorios y otros.

El barorreflejo controla las dos variables que determinan la presión arterial. El gasto cardiaco y la resistencia periférica total. En respuesta a una reducción de la presión arterial, la disminución de la actividad del barorreceptor resulta en una excitación simpática refleja e inhibición de la eferencia cardiovagal, que conlleva a un incremento de la resistencia periférica total y taquicardia. El incremento de la actividad barorreceptora debido a un aumento de la presión arterial, produce lo contrario: aumento de la eferencia cardiovagal con aumento de los intervalos R - R, y un decremento de la resistencia periférica total, por un mecanismo de vasodilatación de los vasos resistentes.

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 del ganglio posganglionar simpático que inervan a la vasculatura responsable de la resistencia periférica (17).

### **HISTERESIS DEL BARORREFLEJO:**

La asimetría que se establece entre la caída y el incremento de la presión arterial es bien reconocida. La respuesta integrada del barorreflejo (Presión arterial sistólica vs. Intervalo R – R), para caídas e incrementos de la presión arterial se determinaron de forma separada y se definió entonces a la histéresis como una diferencia en la sensibilidad o punto de referencia entre la relación estímulo – respuesta para diferentes variaciones de la presión arterial. El patrón de la histéresis se deriva de la interacción del componente mecánico (presión sistólica vs. resistencia periférica) y el componente neural (intervalo R – R vs. resistencia periférica). Cuando la histéresis se atribuye a una diferencia en el punto de referencia, en la mayoría de los casos, el componente neuronal fue el contribuyente principal (18). La diferencia en la ganancia, se refiere a la magnitud de la vasoconstricción, en relación al gasto cardiaco, necesaria para mantener el equilibrio de los parámetros hemodinámicos durante el ortostatismo activo. Se propone así, que la histéresis del barorreflejo deriva de la naturaleza elástica de

los vasos sanguíneos baro sensibles (19).

## **RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA DEL BARORREFLEJO**

Los mecanismos de control de la presión arterial, tienen como objetivo mantener la presión arterial en un estado estable, determinado por parámetros fisiológicos hacia los cuales converge el valor de la presión arterial.

El modelo del efecto cronotrópico de la autorregulación negativa del barorreflejo, divide al sistema en dos 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 presión arterial. 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 frecuencia cardiaca 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 segundos para la respuesta máxima mediada por el sistema nervioso simpático y de menos de un segundo 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 depuración lenta de la norepinefrina liberada por el estímulo simpático del corazón.

El efecto inotrópico de la autorregulación del barorreflejo es menos conocido, pero parece ser que el volumen sistólico se incrementa ligeramente con la presión arterial media, a través del sistema nervioso simpático, dentro de un rango fisiológico considerado.

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 presión arterial, la respuesta parasimpática produce una reacción inmediata (0.2 – 1.0 segundos). Contrariamente a lo que ocurre con la activación simpática a nivel cardiaco y vasomotor cuya activación ocurre con un retardo de 2 a 3 segundos, y que alcanza su efecto máximo, más lentamente.

Además se ha observado una respuesta aún más lenta en el control reflejo del retorno venoso (20).

Otras estructuras del sistema nervioso central, 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 en la frecuencia cardíaca (21).

### **FISIOLOGÍA DE LA BIPEDESTACIÓN: (22)**

La bipedestación representó un cambio y un reto en la regulación de la presión arterial, que se desarrolló para cumplir las necesidades del animal 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 las presiones de llenado cardíaco, con la consiguiente reducción del gasto cardíaco en un 40%. Normalmente, se alcanza una estabilización ortostática en menos de un minuto; ocurre entonces antes de la estabilización, una disminución de la presión arterial y del retorno venoso a las cavidades derechas y después a las izquierdas. Este hecho, genera una disminución súbita en la descarga ~~activación~~ de los receptores de alta presión del seno carotideo y el arco aórtico, y de los receptores de baja presión localizados en el corazón y pulmones (fenómeno conocido como *unloading* del barorreceptor). La desactivación del receptor induce taquicardia y vasoconstricción refleja para compensar la caída de la presión arterial.

El descenso del retorno venoso, de aproximadamente 40%, produce un menor estiramiento de los mecanorreceptores cardíacos, que están relacionados con aferentes vagales no mielinizados en las aurículas y ventrículos.

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 presión arterial durante la bipedestación, activa los receptores de presión arterial del seno carotideo estimulando un incremento de la frecuencia cardíaca. Esto, resulta en un aumento de la frecuencia cardíaca de 10 a 15 latidos por minuto y de 10 mm Hg en la presión sistólica, sin cambios significativos en la presión diastólica.

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

La disfunción de alguno de estos procesos, puede resultar en la falla de respuestas normales a los cambios posturales. La subsecuente hipotensión puede generar hipoperfusión cerebral, hipoxia y pérdida del estado de alerta. Así, La hipotensión ortostática inicial se define como el inicio del cortejo vagal 5 – 10 segundos después de haber adoptado la bipedestación, de corta duración 20 – 30 segundos, asociado a una disminución de la presión arterial sistólica de 20 mm – Hg y/o diastólica de 10 mm – Hg (23). Es muy común en pacientes jóvenes, y se describe como causa de síncope en 3.4% de pacientes, siendo la incidencia más alta entre las distintas causas de síncope situacional (24).

La bipedestación activa, genera, al momento de sentarse después de estar en decúbito, una contracción muscular abdominal y en miembros inferiores, que contribuye al incremento del retorno venoso, con incremento del flujo que resulta en un incremento abrupto de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial con pico a los 12 segundos posteriores a la bipedestación. El incremento inicial de la frecuencia cardíaca está mediada por una súbita inhibición del tono vagal, mientras el incremento posterior, más gradual, se debe a una inhibición vagal adicional e incremento de la actividad del sistema nervioso simpático. El incremento inicial de la frecuencia cardíaca es un reflejo de ejercicio, (“*exercise reflex*”) (25), evocado por la integración de señales aferentes derivadas de la contracción muscular con señales del sistema nervioso central tales como la ínsula y corteza del cíngulo. Este hecho, resulta en una respuesta directamente proporcional a la intensidad del ejercicio. La activación del barorreflejo, por hipotensión transitoria, causa el incremento posterior de la frecuencia cardíaca

(26). Posterior a este primer pico de taquicardia e hipertensión la presión arterial baja bruscamente. Se ha postulado que este descenso no sólo es debido a la acción de la gravedad sino a un mecanismo reflejo de vasodilatación producido por la activación de los barorreceptores de baja presión cardiopulmonares. La frecuencia cardíaca y la presión arterial, retornan a una nueva línea de base en 30 segundos aproximadamente (27).

Esta adaptación fisiológica a la bipedestación, demuestra que el barorreflejo es capaz de adaptarse rápidamente al estrés postural, en condiciones normales (28,29).

En resumen, se proponen entonces, tres mecanismos fisiológicos para explicar el fenómeno, y que están en relación a la fisiopatología del síncope durante la bipedestación activa.

- a. Contracción muscular
- b. Presencia de mediadores de vasodilatación local
- c. Retiro del sistema simpático mediado por receptores cardiopulmonares

## **ROL 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, retorno venoso y gasto cardiaco. La presión arterial sistémica se mantiene por vasoconstricción y taquicardia refleja. Cuando la persona se pone de pie, se expone al hemicuerpo inferior a una presión negativa equivalente a un valor de -10 a -15 mm Hg. La caída de la presión venosa central no se asocia con taquicardia, pero se mantiene la presión arterial asociada a vasoconstricción del antebrazo. Este hecho, sugiere que existen otros reflejos que contribuyen a la homeostasis circulatoria, como son los receptores cardiopulmonares de baja presión. Además de la respuesta de los distintos lechos vasculares a este reflejo (30,31).

Existen pues, receptores en zonas de baja presión de la circulación, que ante un incremento o decremento de volumen, inducen paralelamente a los receptores carotídeos y del arco aórtico, un mayor control de la presión arterial.

Por otro lado, se conoce que, el incremento de la presión auricular, también aumenta la frecuencia cardiaca, a veces hasta un 75%. Una parte de este incremento (15%), se debe al efecto directo del aumento de volumen sobre el nódulo sinusal. El otro 60%, 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 incrementar el inotropismo (32).

## **COMPORTAMIENTO DEL BARORREFLEJO EN EL SÍNCOPE VASOVAGAL: (22,33)**

Un reflejo aberrante puede ser provocado por una variedad de condiciones, especialmente en situaciones con una carga emocional, tales como dolor y miedo. Después de un periodo o tiempo de incremento del tono simpático se desencadena un retiro súbito de éste, generando hipotensión y vasodilatación. La activación vagal produce entonces, bradicardia, la cual es inapropiada para la hipotensión y la vasodilatación presentes. Si la perfusión cerebral cae lo suficiente,

resultará entonces en una pérdida del estado de alerta.

Se ha asumido desde hace tiempo, que el mecanismo responsable de la vasodilatación y bradicardia, se debe a una estimulación excesiva de los mecanorreceptores cardiacos, mediada por la contracción intensa de un ventrículo izquierdo insuficientemente lleno, generando señales paradójicas al sistema nervioso central (reflejo de Bezold-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 sistema nervioso central; todos ellos pueden jugar un rol importante y convertirse en el objetivo de futuros abordajes terapéuticos.

Recientemente se ha demostrado en pacientes con síncope vasovagal un incremento de la sensibilidad vascular, tanto central como periférica, al CO<sub>2</sub> hecho que podría explicar en parte, el por qué algunos individuos son más susceptibles a este fenómeno (34).

Aunque no se reconocen con certeza los factores que contribuyen a la diferencia existente entre la respuesta normal del barorreceptores a la bipedestación y la respuesta durante el síncope inducido por la prueba de inclinación, la magnitud del estrés hemodinámico puede jugar un rol importante. En pacientes susceptibles a presentar un síncope vasovagal, la prolongación de la hipotensión durante la inducción del síncope fue más severa que en aquellos ~~pacientes~~ controles. Esta discrepancia, puede ser la respuesta a una condición hemodinámica: La hipotensión severa que se genera durante el síncope, puede provocar esta respuesta como un intento para mantener una perfusión estable. Los factores neurohumorales también tienen un rol preponderante en la sensibilidad del barorreflejo durante el síncope vasovagal. Durante el desarrollo del síncope, existe una gran liberación neurohumoral a pesar de la ausencia concomitante del influjo simpático (35).

## **DIAGNÓSTICO DE SÍNCOPE VASOVAGAL**

El diagnóstico del síncope vasovagal, se basa inicialmente en la historia clínica y el examen físico incluyendo la medida de la presión arterial, durante el ortostatismo. En la actualidad, existen dos métodos para evaluar la respuesta al

cambio postural. La bipedestación activa, y la prueba de inclinación.

Existen pocos estudios en la literatura que comparen ambas pruebas como herramientas diagnósticas del síncope vasovagal. La prueba de inclinación ha emergido en la práctica clínica, dada su alta tasa de inducción del síncope neuromediado (36). El mecanismo, responsable de la inducción del síncope durante la prueba de inclinación, se asocia al insuficiente retorno venoso al corazón y a una contracción ventricular exagerada asociada a taquicardia. Sin embargo, no se reportan diferencias significativas entre las tasas de diagnóstico de ambos estudios, y el porcentaje de inducción del síncope es comparable con ambos métodos.

La especificidad y la sensibilidad de la mesa basculante son medidas difíciles de determinar dado las diferencias metodológicas durante su realización. La ausencia de una “prueba de oro” hace difícil determinar resultados normales y anormales. Sin embargo, en estudios con voluntarios “normales” y en pacientes con historia típica de síncope neuralmente mediado, la especificidad reportada es de alrededor del 90% y la sensibilidad varía de 32 a 85%.

Cuando se usa un agente facilitador, la sensibilidad se incrementa mientras la especificidad disminuye. La reproducibilidad de los resultados varía entre 35 – 85%. En un estudio reciente, que evalúa la reproductibilidad de la prueba de inclinación, utilizando nitroglicerina sublingual como agente provocador, la reproductibilidad de un examen inicialmente negativo fue del 83%, mientras que la de un examen inicialmente positivo fue de 79%. La reproductibilidad promedio fue de 77% (37).

Ross y colaboradores, reportaron una inducción de síncope dentro de los 11 minutos posteriores al ortostatismo activo, con una sensibilidad del 44% (38). Balaji y colaboradores reportaron una sensibilidad del 61% con una duración de la prueba de 20 minutos (39). El valor predictivo positivo no parece diferir entre el ortostatismo activo y la prueba de inclinación (43% y 46% respectivamente). Matsushima y colaboradores reportaron una tasa de inducción de síncope de 27% con el ortostatismo activo y 18% con la mesa basculante (40).

Debe considerarse además, que durante la prueba de inclinación el paciente está restringido, y debe ser capaz de compensar la hipovolemia, con mecanismos únicamente dependientes del sistema nervioso central.

La bipedestación activa, no requiere de la mesa basculante, y se ajusta mejor a los cambios posturales habituales.

En relación a las variables fisiológicas mediadas por el barorreflejo, se demuestra que, en reposo, los pacientes que desarrollaron síncope con el ortostatismo activo, presentan una mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca, sin compromiso significativo de la presión arterial, en comparación con aquellos pacientes que presentaron síncope con la prueba de inclinación.

La respuesta circulatoria durante el estrés postural, demuestra una reducción marcada de la presión arterial al inicio del ortostatismo activo, tanto en pacientes que desarrollaron síncope, como los que no (14). Además, aquellos pacientes con síncope evidencian una mayor variabilidad, e incremento de la frecuencia cardíaca. Este incremento de la frecuencia cardíaca, se relaciona directamente, con la disminución inicial de la presión arterial. Este dato, se corresponde con el hecho fisiológico que explica que, durante el ortostatismo activo, existe una gran caída de la presión inicial que induce un rápido cese del influjo vagal, y una activación simpática mediada por el barorreflejo, que resulta en taquicardia. Otro posible mecanismo adicional, que explicaría la taquicardia refleja, puede deberse a un continuo impulso cronotrópico que se desencadena por una contracción muscular sostenida en miembros inferiores, y que no se genera durante la inclinación (40).

Si se considera la clasificación fisiopatológica del síncope, aquellos pacientes con síncope cardioinhibitorio, tienen valores de presión arterial mayores al reposo, una respuesta hemodinámica atenuada, y una regulación autonómica reducida, en comparación a los pacientes con síncope vasodepresor (41).

## ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

El compromiso funcional del barorreflejo, en la fisiopatología del síncope vasovagal ha generado especial interés, siendo motivo de múltiples investigaciones a lo largo del tiempo. La mayoría de los estudios publicados en pacientes con síncope vasovagal analizan el comportamiento del barorreflejo durante el estrés postural controlado, evocado con la prueba de inclinación.

Desde el año 1982, Borst y colaboradores, compararon la respuesta de la variación de la frecuencia cardíaca durante la bipedestación activa, prueba de inclinación a 70 grados, y contracción muscular abdominal y de extremidades inferiores en 43 sujetos sanos, demostrando, que la bipedestación activa evoca un incremento de la frecuencia cardíaca bimodal de 20 segundos de duración llegando a ser máximo a los 12 segundos, y que excede grandemente, al incremento gradual de la frecuencia cardíaca generado por la prueba de inclinación (25).

En 1996, Tanaka y colaboradores, estudiaron el efecto de la bipedestación activa y pasiva en 7 sujetos sanos, encontrando que, la bipedestación activa, genera una mayor caída de la presión arterial durante los primeros 30 segundos (40 mm – Hg), además de un incremento significativo de la frecuencia cardíaca (35 latidos) y del gasto cardíaco acompañado de una disminución significativa de la resistencia periférica (42).

Samniah y colaboradores compararon 13 pacientes con síncope vasovagal y 16 controles sometidos a la prueba de inclinación a 70 grados, midiendo la presión arterial y la frecuencia cardíaca latido a latido basal y 45 minutos posteriores a la prueba de inclinación, demostrando una reducción marcada y estadísticamente significativa de la sensibilidad del barorreflejo en pacientes con síncope vasovagal en la segunda medición (35). Así mismo, Tellez y colaboradores, demostraron una caída de presión arterial en pacientes con síncope vasovagal 200 latidos cardíacos antes del fin de la prueba de inclinación, mientras que la frecuencia cardíaca permanecía aún elevada ( $86 \pm 3$  latidos/min). Durante los siguientes 100 latidos, la presión arterial continuó cayendo de forma gradual, mientras que la frecuencia cardíaca no aumentó. En los últimos 25 latidos, la presión cayó abruptamente, mientras el intervalo R – R, se prolongó, generando una caída de

la frecuencia cardíaca de  $87 \pm 3$  latidos/minuto a  $44 \pm 5$  latidos/ minuto ( $p < 0.001$ ). Fue posible identificar una serie de 12 latidos consecutivos en los cuales la frecuencia cardíaca y la presión arterial cayeron paralelamente, resultando en una relación negativa de la presión arterial y el intervalo R – R. Inmediatamente después del fin de la prueba, la presión arterial fue incrementando hasta 100 latidos después, pero se mantuvo por debajo de su nivel basal por varios minutos (43). En un estudio de 173 pacientes con síncope vasovagal, Schroeder y colaboradores, demostraron que, el inicio de la hipotensión se estableció  $116 \pm 6$  segundos antes del síncope y precedió al inicio de la bradicardia en  $47 \pm 5$  segundos (3).

Un método ampliamente utilizado para medir el compromiso funcional del barorreflejo en pacientes con síncope vasovagal, es la estimación de la ganancia y la latencia del barorreflejo. El análisis de la fluctuación espontánea de la frecuencia cardíaca, sugiere que los pacientes con pobre tolerancia ortostática, tienen una latencia prolongada de la respuesta cardíaca al barorreflejo.

El análisis de 10 pacientes sanos, demuestra que la sensibilidad decrece proporcionalmente al ángulo de inclinación corporal, y que la adaptación dinámica del barorreflejo a una perturbación fisiológica, ocurre de manera rápida. El que el incremento de la latencia del barorreflejo, sea proporcional al ángulo de inclinación, sugiere que el compromiso funcional del barorreflejo resulta de una actividad vagal reducida y un incremento del tono simpático (28). Así pues, se conoce que los cambios vagales mediados por el barorreflejo inducido 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 frecuencia cardíaca (44).

Gulli y colaboradores, estudiaron 14 pacientes con síncope vasovagal y 16 controles, midiendo el intervalo R – R, durante 20 minutos en posición supina y, durante 20 minutos a 60 grados con la mesa de inclinación. Sus resultados demostraron que, en 74% de los controles y 54% de los pacientes no existió un retardo en el tiempo entre los cambios de presión arterial y el inicio de la taquicardia (incremento de la latencia del barorreflejo). El intervalo R – R, demostró ser menor durante la prueba de inclinación en pacientes con intolerancia ortostática. Tampoco se demostraron cambios significativos en la presión arterial en ambos grupos, aunque si se demostró una tendencia a una

menor presión arterial en el grupo de los pacientes, particularmente, en la presión sistólica. (45)

Más aún, se ha demostrado que, en pacientes con síncope vasovagal la sensibilidad del barorreflejo, se asocia significativa e independientemente, a la recurrencia del síncope (46).

Tanaka y colaboradores (42), demostraron que el ortostatismo activo, genera una mayor caída inicial de la presión arterial y un mayor incremento de la frecuencia cardiaca, en comparación con la inclinación controlada, en los primeros 30 segundos de la maniobra. (Variación de la PA  $39 \pm 10$  vs.  $16 \pm 7$ ,  $p < 0.01$ ) y variación de la frecuencia cardiaca ( $35 \pm 8$  vs.  $12 \pm 7$ ,  $p < 0.01$ ). Además, demostraron un mayor incremento del gasto cardiaco durante la bipedestación activa, ( $37 \pm 24\%$  vs.  $0 \pm 15\%$ ,  $p < 0.01$ ) y un decremento significativo de la resistencia periférica total ( $-58 \pm 11\%$  vs.  $-16 \pm 17\%$ ,  $p < 0.01$ ). Existe además, un incremento de la presión intra-abdominal, que solamente se evidencia durante la bipedestación activa ( $43 \pm 22$  mm Hg).

En el 2003, Julu y colaboradores, en el análisis de 14 pacientes con presíncope, definido como una caída de PAS a menos de 80 mm – Hg y la presencia de síntomas, demostraron las cuatro fases de la compensación hemodinámica durante la prueba de la mesa basculante. Estas son: disminución de la PAS, taquicardia, periodo de inestabilidad donde se presenta el presíncope y una última etapa de estabilización (47).

Durante el desarrollo del presente trabajo, se intentará explicar las variaciones en el patrón hemodinámico ocurridas durante el ortostatismo activo en pacientes con síncope neuralmente mediado, y establecer las diferencias fisiopatológicas en relación a sujetos sanos, comparándolas con los datos descritos en esta sección.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fisiopatología del síncope vasovagal, ha sido ampliamente estudiada. La relación entre el comportamiento de las variables hemodinámicas durante la bipedestación activa, difiere sustancialmente de lo que ocurre durante la inclinación controlada en la mesa basculante a 70 grados.

Se conoce que, en reposo, los pacientes que desarrollaron síncope durante el ortostatismo activo, presentan una mayor variabilidad de la frecuencia cardiaca, sin compromiso significativo de la presión arterial, en comparación con aquellos pacientes que presentaron síncope durante la prueba de inclinación.

La respuesta circulatoria durante el estrés postural, demuestra una reducción marcada de la presión arterial al inicio del ortostatismo activo, tanto en pacientes que desarrollaron síncope, como los que no (14). Además, aquellos pacientes con síncope, evidencian una mayor variabilidad e incremento de la frecuencia cardiaca. Este incremento de la frecuencia cardiaca se relaciona directamente, con la disminución inicial de la presión arterial; durante el ortostatismo activo, existe una gran caída de la presión inicial que induce un rápido cese del influjo vagal, y una activación simpática mediada por el barorreflejo, que resulta en taquicardia.

Otro posible mecanismo adicional, que explicaría la taquicardia refleja, puede deberse a un continuo impulso cronotrópico que se desencadena por una contracción muscular sostenida en miembros inferiores, y que no se genera durante la inclinación (40).

El investigar, y reproducir el ortostatismo activo en pacientes con síncope, nos permitirá:

- Comprobar las diferencias existentes ya descritas en la literatura
- Analizar y encontrar nuevos hallazgos que expliquen la fisiopatología del síncope
- Relacionar los hallazgos obtenidos para poder formular nuevas hipótesis y correlacionar la fisiología del sistema nervioso central (control neurohumoral), y el sistema nervioso autónomo (barorreflejo).

## JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El síncope vasovagal o neuralmente mediado, es una condición muy común en la población general, que afecta principalmente a individuos jóvenes, con una ligera prevalencia en mujeres (7). En México, existen reportes anecdóticos que estiman que la prevalencia de síncope rodea al 30% (5). Actualmente, puede incluso considerarse un problema de salud pública, que se estima, genera un costo relacionado por hospitalizaciones en los Estados Unidos, que asciende a 2.4 billones de dólares, y que es responsable del 2% de las asistencias al servicio de urgencias. (11)

El diagnóstico de esta entidad, se basa en una anamnesis detallada, la exploración física, y las pruebas de ortostatismo que puede ser: pasivo, a través de la mesa basculante, y activo. Aunque se ha investigado sobre la fisiopatología de esta entidad, la mayoría del conocimiento actual se basa en reportes obtenidos a través de la inclinación controlada a 70 grados con la mesa basculante.

Además de demostrar diferencias fisiopatológicas sustanciales en el comportamiento de las variables hemodinámicas, controladas tanto por mecanismos locales, como por mecanismos inherentes al sistema nervioso central, el ortostatismo controlado no se ajusta a lo que ocurre en condiciones fisiológicas, es un examen de difícil aplicación y muchas veces mal tolerado por los pacientes.

Así, se puede proponer al ortostatismo activo como una prueba diagnóstica del síncope vasovagal fácil, rápida, y económica que se puede realizar al pie del paciente, y cuyas modificaciones en las variables hemodinámicas, nos permitan realizar el diagnóstico certero de ésta condición clínica.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existen diferencias en los parámetros hemodinámicos (presión arterial y frecuencia cardiaca) tanto en magnitudes como en latencias durante el ortostatismo activo, en pacientes con síncope neuralmente mediado en comparación con sujetos sanos?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Conocer las diferencias existentes en los parámetros hemodinámicos que median el barorreflejo durante el ortostatismo activo en pacientes con diagnóstico clínico de síncope vasovagal y sujetos normales, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar la diferencia en la magnitud de la variación de la presión arterial durante el ortostatismo activo en sujetos normales y en pacientes con síncope vasovagal
- Determinar la diferencia en la magnitud de la variación de la frecuencia cardiaca durante el ortostatismo activo en sujetos normales y en pacientes con síncope vasovagal
- Conocer las diferencias en el tiempo de respuesta de la presión arterial al ortostatismo activo en sujetos normales y en pacientes con síncope vasovagal
- Conocer las diferencias en el tiempo de respuesta de la frecuencia cardiaca al ortostatismo activo, en sujetos normales y en pacientes con síncope vasovagal

## HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Existen diferencias en los parámetros hemodinámicos durante el ortostatismo activo en pacientes con síncope neuralmente mediado en comparación con sujetos sanos. Estas diferencias son:

- La magnitud de la primera elevación de la presión arterial en respuesta al ortostatismo activo es de mayor magnitud en controles sanos en comparación a pacientes con síncope neuralmente mediado
- La magnitud de la caída posterior de la presión arterial es mayor en pacientes con síncope neuralmente mediado en comparación a controles sanos
- La magnitud de la recuperación (*overshoot*) de la presión arterial es menor en pacientes con síncope neuralmente mediado en relación a controles sanos
- La magnitud de la elevación de la frecuencia cardíaca en respuesta al ortostatismo activo es menor en pacientes con síncope neuralmente mediado en relación a controles sanos
- La latencia de caída de la presión arterial es significativamente menor en pacientes con síncope neuralmente mediado en relación a controles sanos
- La latencia de elevación de la frecuencia cardíaca es mayor en pacientes con síncope neuralmente mediado en relación a controles sanos
- La latencia del reflejo cardiovagal es mayor en pacientes con síncope neuralmente mediado en relación a controles sanos

## MATERIALES Y MÉTODOS

### DISEÑO Y MUESTRA:

El presente trabajo es de tipo transversal, retrolectivo, comparativo, observacional.

### POBLACIÓN DEL ESTUDIO:

**UNIVERSO:** Pacientes con diagnóstico clínico de síncope vasovagal, atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

**MUESTRA:** Pacientes con diagnóstico clínico de síncope vasovagal, atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, durante el periodo comprendido entre Agosto 2008 a Diciembre 2011. Sometidos a la prueba de ortostatismo activo y monitorizados por finometría.

Se incluyeron en el estudio 20 pacientes, con diagnóstico clínico de síncope vasovagal, que fueron sometidos a la prueba de ortostatismo activo y monitorizados por finometría, y 30 sujetos controles, sin patología conocida, sometidos a la prueba, con las mismas especificaciones técnicas.

El cálculo del tamaño de muestra se detalla en la sección de análisis estadístico.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

**CASOS:** Se incluyeron en el estudio, expedientes de pacientes menores de 50 años, con diagnóstico clínico de síncope vasovagal, atendidos en el Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, durante el periodo de tiempo establecido, que fueron sometidos a la prueba de ortostatismo activo con registro completo de finometría de una duración no menor de 30 segundos, posteriores a haber adoptado la bipedestación.

**CONTROLES:** Sujetos sin patología conocida, sometidos a la prueba de ortostatismo activo y con registro de finometría completo durante la prueba, de una duración no menor de 30 segundos, posteriores a haber adoptado la bipedestación.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

**CASOS:** Se excluyeron del estudio, aquellos expedientes de pacientes con las siguientes características: Pacientes mayores de 50 años, o con comorbilidad cardiovascular conocida: Hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, que estuvieran recibiendo medicación por la presencia de patología subyacente. Pacientes con hipotensión ortostática por otras causas

Registros de finometría incompletos, o con artefacto de señal que impida la medición correcta de las variables y magnitudes a investigar.

**CONTROLES:** Sujetos mayores de 50 años, o con comorbilidad cardiovascular conocida: Hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, que estuvieran recibiendo medicación por la presencia de patología subyacente.

Presencia de hipotensión ortostática por otras causas

Registros de finometría incompletos, o con artefacto de señal que impida la medición correcta de las variables y magnitudes a investigar.

## **VARIABLES Y SU DEFINICIÓN OPERACIONAL:**

### ▪ **VARIABLES INDEPENDIENTES:**

- ✓ Pacientes con diagnóstico clínico de síncope vasovagal
- ✓ Sujetos controles

### ▪ **VARIABLES DEPENDIENTES:**

- ✓ Presión arterial: Medidas en cuatro momentos diferentes durante la prueba del ortostatismo activo.
- ✓ Frecuencia Cardíaca: Medidas en dos momentos diferentes durante la prueba del ortostatismo activo
- ✓ Tiempo de descenso y recuperación de la presión arterial
- ✓ Tiempo de ascenso y recuperación de la frecuencia cardíaca

### ▪ **VARIABLES INTERVINIENTES:**

- ✓ Edad
- ✓ Género

VARIABLES	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA	OBTENCIÓN DE LA VARIABLE
PACIENTES CON SNM	Pacientes que presentan por lo menos un episodio de síncope neurálgicamente mediado a lo largo de la vida	Categoría		Dato obtenido del Expediente
SUJETOS SANOS	Sujetos sin patología conocida, sometidos a la prueba de ortostatismo activo y con registro de finometría completo	Categoría		Dato obtenido del expediente
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa continua de razón	Años	Variable obtenida del Expediente
GÉNERO		Cualitativa Nominal	Masculino - Femenino	Variable obtenida del Expediente
<b>PRESION ARTERIAL SISTOLICA (PAS)</b>	Producto obtenido de la multiplicación del gasto cardiaco y la resistencia periférica	Cuantitativa continua	mm - Hg	Variable obtenida del registro de fonometría
BASAL (PA1)	PAS inicial - Promedio de la PAS obtenida 10 segundos previos al inicio de la elevación inicial de la PAS	Cuantitativa continua	mm - Hg	Promedio de los valores obtenidos del registro de finometría
PICO INICIAL (PA2)	Máximo valor de la PAS inicial durante el ortostatismo	Cuantitativa continua	mm - Hg	Variable obtenida del registro de finometría
SIMA (PA3)	Mínimo valor de la PAS durante el ortostatismo activo	Cuantitativa continua	mm - Hg	Variable obtenida del registro de finometría
RECUPERACIÓN - OVERSHOOT (PA4)	Máximo valor de la PAS registrado posterior a la caída inicial	Cuantitativa continua	mm - Hg	Variable obtenida del registro de finometría
<b>FRECUENCIA CARDIACA (FC)</b>	Número de ciclos cardiacos por minuto	Cuantitativa continua	Latidos x minuto	Variable obtenida del registro de finometría
BASAL (FC1)	FC Inicial - Promedio de la FC obtenida 10 segundos previos al inicio de la elevación de la FC	Cuantitativa continua	Latidos x minuto	Promedio de los valores obtenidos del registro de finometría
PICO (FC2)	Máximo valor de la FC durante el ortostatismo activo	Cuantitativa continua	Latidos x minuto	Variable obtenida del registro de finometría
<b>TIEMPO (T)</b>	Magnitud de medida de duración de los sistemas sujetos a observación	Cuantitativa continua	Segundos	Variable obtenida del registro de finometría
TIEMPO DE DESCENSO DE LA PRESION ARTERIAL	Tiempo transcurrido entre PA2 y PA3	Cuantitativa continua	Segundos	Resta de valores se corresponden a los tiempos transcurridos entre las presiones descritas
TIEMPO DE RECUPERACION DE LA PRESION ARTERIAL	Tiempo transcurrido entre PA3 y PA4	Cuantitativa continua	Segundos	Resta de valores se corresponden a los tiempos transcurridos entre las presiones descritas
TIEMPO DE ASCENSO DE LA FRECUENCIA CARDIACA	Tiempo transcurrido entre FC1 y FC2	Cuantitativa continua	Segundos	Resta de valores se corresponden a los tiempos transcurridos entre las FC descritas
TIEMPO DE RECUPERACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA	Tiempo transcurrido entre la FC2 y el último valor obtenido de la caída de la FC	Cuantitativa continua	Segundos	Resta de valores se corresponden a los tiempos transcurridos entre las FC descritas
LATENCIA CARDIOVAGAL	Tiempo transcurrido entre FC2 y PA3	Cuantitativa continua	Segundos	Resta de valores se corresponden a los tiempos transcurridos entre las variables descritas

## PROCEDIMIENTO:

Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico clínico de síncope vasovagal evaluados por el Servicio de Neurofisiología Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Se seleccionaron aquellos a quienes se les hubiera realizado la prueba de ortostatismo activo registrada por finometría. (Finometer® PRO, Finapres Medical Systems, Amsterdam), documentando la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca (intervalo entre latidos – *Interbeat Interval - IBI*) de forma continua y no invasiva.

Las evaluaciones fueron realizadas en la mañana, y los participantes fueron instruidos a no consumir alcohol, bebidas con contenido cafeínico ni medicación, desde las 22:00 horas del día anterior.

El protocolo de estudio se inició con los pacientes en decúbito por 6 minutos; posteriormente fueron instruidos a ponerse de pie, de forma inmediata. Los sujetos se mantuvieron en bipedestación, por cinco minutos. Durante este tiempo, se obtuvo el registro continuo por finometría de la presión arterial y frecuencia cardíaca (*Interbeat Interval – IBI*).

Posteriormente, se extrajeron los datos de dichos registros a través del Software Beatscope ® - Finapres Medical Systems, Amsterdam). Una vez hecho esto, se generó una base de datos en la hoja de cálculo Microsoft Excel 2011 ®, versión 14.0.0 para Mac.

Se importaron los datos al paquete estadístico SPSS v20.0, el cual fue utilizado para realizar el análisis, que se detalla en la sección correspondiente.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se calculó el tamaño de muestra (TM) con la fórmula de diferencia de medias para dos muestras independientes:

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

Se estimó un total de al menos 8 pacientes por grupo, asumiendo una diferencia mínima de 20 mm Hg en la PAS entre ambos grupos (controles y pacientes con diagnóstico de síncope vasovagal) y una desviación estándar (DE) tan grande como de 15 mm Hg, con un poder estadístico ( $1-\beta$ ) del 90%, y un  $\alpha = 0.05$ . Este cálculo del tamaño de muestra se basó en el criterio de diagnóstico de síncope vasovagal y los datos conocidos en sujetos sanos. Esto es, para identificar a un paciente como afecto de síncope vasovagal, lo esperado es que la PAS caiga al menos 20 mm Hg y la FC caiga al menos 30 latidos por minuto, durante los primeros 5 min de evaluación del reto postural. En la revisión retrospectiva de expedientes se identificaron más casos que cumplieron los criterios de síncope vasovagal, por lo que fueron incluidos en el análisis final un total de 20 casos y 30 controles sanos. Se eligieron sujetos sanos que integraran un grupo control con una diferencia no mayor a 2 años y no mayor a 5% en la proporción del género femenino (referencia por ser el grupo de género más grande). Con ello se intentó homogeneizar estas dos características demográficas básicas, para disminuir los sesgos derivados de estas variables.

Las variables cuantitativas continuas se expresan como promedios  $\pm$  DE, si estas tuvieron una distribución paramétrica, o mediana con mínimo y máximo si no presentaron una distribución normal. Fue empleada

la prueba  $\chi^2$  de Pearson para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas, o para evaluar la homogeneidad en la distribución de dichas variables entre tres o más subgrupos (como subgrupos de grupos etarios, por ejemplo). En la prueba  $\chi^2$  se empleó la corrección de Yates cuando la frecuencia de una calificación de alguna variable nominal en un grupo determinado (casillero de la tabla de 2x2) fuera  $< 5$ , y la prueba exacta de Fisher cuando dicha frecuencia fuera  $= 0$ . La prueba  $t$  de Student para muestras independientes fue usada en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal, entre dos grupos. La prueba  $U$  de Mann-Whitney fue empleada en la comparación de medianas, para variables continuas no paramétricas, entre dos grupos. Se usó la prueba de correlación de Pearson para evaluar la asociación lineal entre dos variables cuantitativas continuas y el valor de la correlación resultante (rho de Pearson) fue elevada al cuadrado para obtener el coeficiente de determinación, en las mediciones relevantes. Todos los valores de  $p$  para comparaciones y correlaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando  $p < 0.05$ . El paquete estadístico SPSS v20.0 fue usado en todos los cálculos.

## RESULTADOS:

Se analizaron los datos obtenidos de 20 pacientes y 30 controles, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Se observa que los grupos son comparables en relación a edad y género.

Para el grupo de los casos se demuestra un promedio de edad de  $26.5 \pm 10.595$ , siendo ligeramente mayor para los controles ( $32.33 \pm 12.075$  -  $p=0.088$ ). Con respecto al género, el grupo de los casos cuenta con 6 hombres, que representan al 30%, y 14 mujeres (70%). Los controles quedaron conformados por 16 hombres (56.3 %) y 14 mujeres (46.7%).

La figuras 1 y 2 esquematizan el comportamiento de las dos variables analizadas durante la bipedestación activa, y señala los valores y las magnitudes y latencias que se analizarán a lo largo del presente trabajo.

En la tabla 1, se exponen las variables hemodinámicas analizadas, tanto en valores absolutos, magnitudes y latencias.

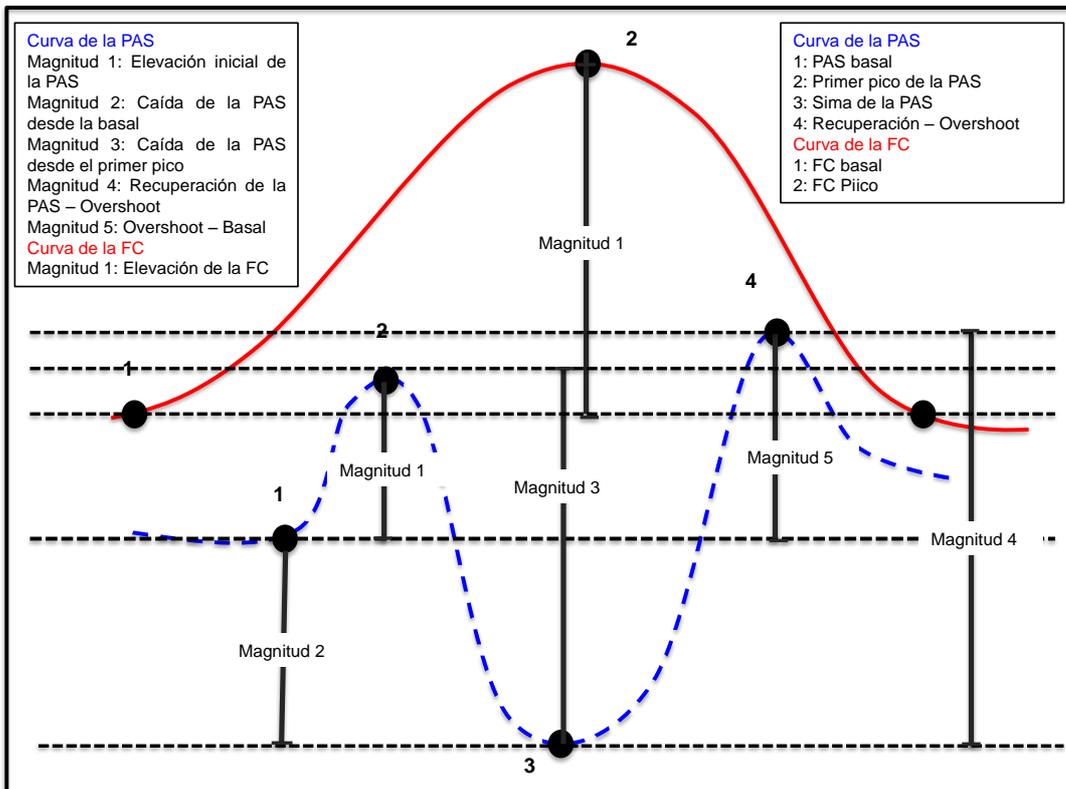


Figura 1. Esquema del comportamiento de la PAS y FC durante el ortostatismo activo, señalando las magnitudes analizadas durante el estudio.

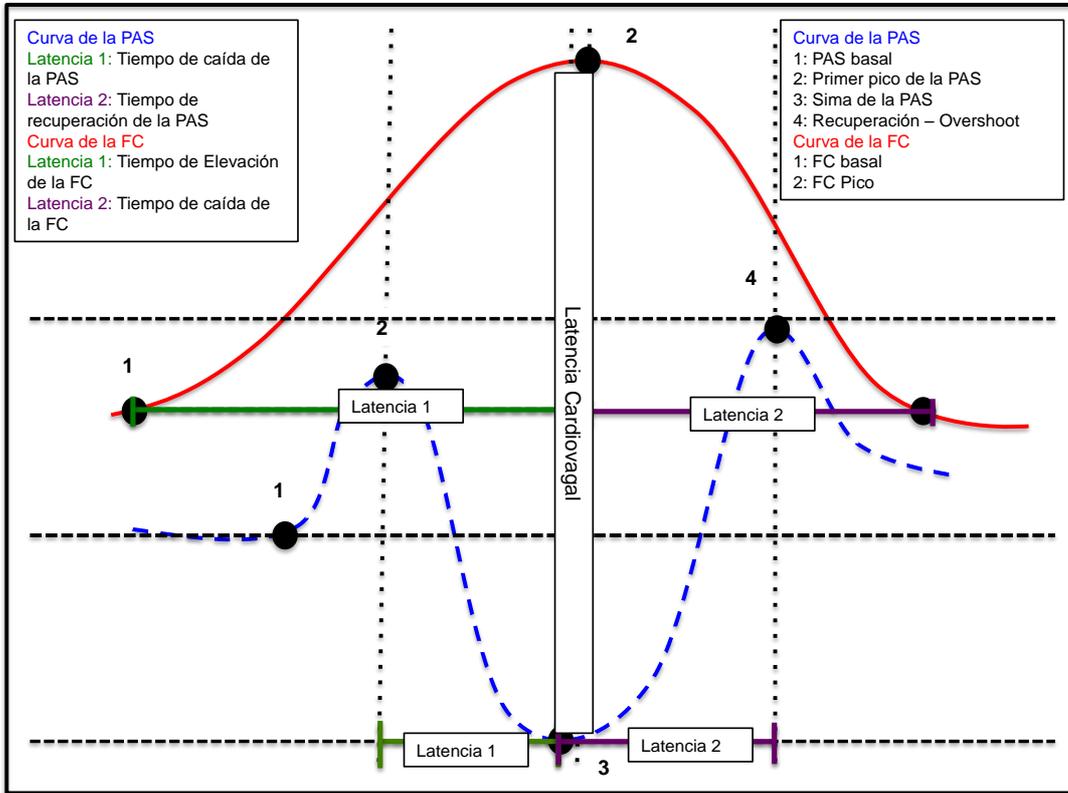


Figura 2. Esquema del comportamiento de la PAS y FC durante el ortostatismo activo, señalando las latencias analizadas durante el estudio.

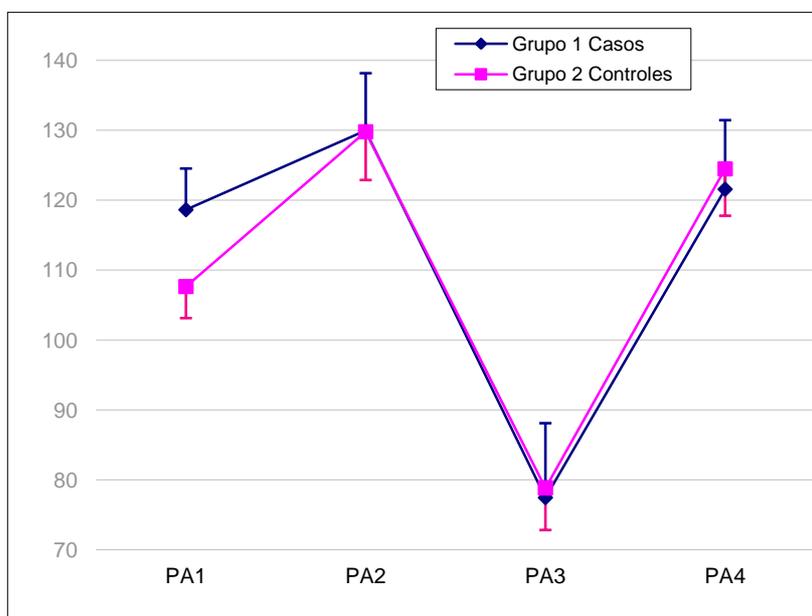
**Tabla 1. Cuadro comparativo de los parámetros hemodinámicos estudiados en pacientes con síncope neuralmente mediado y sujetos controles**

Parámetros	Grupo 1: Pacientes con Síncope					Grupo 2: Controles					Comparación				
	Media	D.S.	n	LI	LS	Media	D.S.	n	LI	LS	DM	SE	LI	LS	p
<b>PAS Basal</b>	118.62	13.46	20	112.72	124.52	107.64	12.62	30	103.12	112.15	10.98	3.74	3.65	18.31	<b>0.005</b>
<b>Primer Pico de la PAS</b>	129.95	18.69	20	121.76	138.14	129.77	19.27	30	122.87	136.66	0.18	5.50	-10.59	10.96	<b>0.974</b>
<b>Sima de PAS</b>	77.45	24.28	20	66.81	88.09	78.83	16.82	30	72.82	84.85	-1.38	5.80	-12.76	9.99	<b>0.813</b>
<b>Recuperación (Overshoot)</b>	121.55	22.54	20	111.67	131.43	124.47	18.74	30	117.76	131.17	-2.92	5.87	-14.42	8.59	<b>0.621</b>
<b>FC Basal</b>	67.75	11.39	20	62.76	72.74	67.18	9.35	30	63.84	70.53	0.57	2.95	-5.21	6.34	<b>0.848</b>
<b>FC Pico</b>	107.86	11.93	20	102.63	113.09	102.35	11.06	30	98.39	106.31	5.51	3.29	-0.95	11.96	<b>0.101</b>
<b>Latencias</b>															
<b>Tiempo de caída de la PAS</b>	9.73	5.60	20	7.27	12.18	8.36	2.91	30	7.32	9.40	1.37	1.21	-1.00	3.74	<b>0.263</b>
<b>Tiempo de recuperación de la PAS</b>	9.62	5.02	20	7.42	11.82	10.11	3.31	30	8.93	11.30	-0.49	1.18	-2.80	1.81	<b>0.676</b>
<b>Tiempo de elevación de la FC</b>	15.15	4.09	20	13.36	16.94	16.17	5.88	30	14.06	18.27	-1.02	1.51	-3.99	1.95	<b>0.504</b>
<b>Tiempo de caída de la FC</b>	12.47	12.30	20	7.08	17.86	10.41	6.10	30	8.23	12.59	2.06	2.62	-3.07	7.19	<b>0.435</b>
<b>Latencia del Reflejo Cardiovagal</b>	2.22	2.22	20	1.24	3.19	4.20	5.08	30	2.38	6.02	-1.99	1.21	-4.36	0.38	<b>0.107</b>
<b>Magnitudes</b>															
<b>Elevación de la PAS Basal - Primer Pico</b>	11.33	10.53	20	6.72	15.95	22.13	13.25	30	17.39	26.87	-10.80	3.54	-17.73	-3.87	<b>0.004</b>
<b>Caída de la PAS desde la basal</b>	41.17	21.81	20	31.61	50.73	28.80	13.67	30	23.91	33.70	12.36	5.01	2.54	22.18	<b>0.017</b>
<b>Caída de la PAS desde el primer pico</b>	52.50	20.16	20	43.66	61.34	50.93	13.57	30	46.08	55.79	1.57	4.76	-7.77	10.90	<b>0.744</b>
<b>Recuperación de la PAS (Overshoot)</b>	44.10	17.22	20	36.55	51.65	45.63	13.03	30	40.97	50.30	-1.53	4.28	-9.93	6.86	<b>0.722</b>
<b>Overshoot - Basal de la PAS</b>	2.93	19.57	20	-5.64	11.51	16.83	15.84	30	11.16	22.50	-13.90	5.03	-23.75	-4.05	<b>0.008</b>
<b>Elevación de la FC</b>	40.11	10.97	20	35.30	44.92	35.17	9.43	30	31.80	38.54	4.94	2.91	-0.76	10.64	<b>0.096</b>

## ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE LA CURVA DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

El análisis de la presión arterial sistólica (PAS) basal demuestra que el grupo de los casos tiene una PAS basal significativamente mayor que los controles siendo esta diferencia de 10.98 (IC 95% [3.65 – 18.31])  $p=0.005$ . Sin embargo, y a pesar de esta diferencia, el comportamiento de la curva de la PAS es similar en ambos grupos de estudio, esto se demuestra en la figura 3.

**Figura 3. Comportamiento comparativo de la curva de la PAS en ambos grupos**

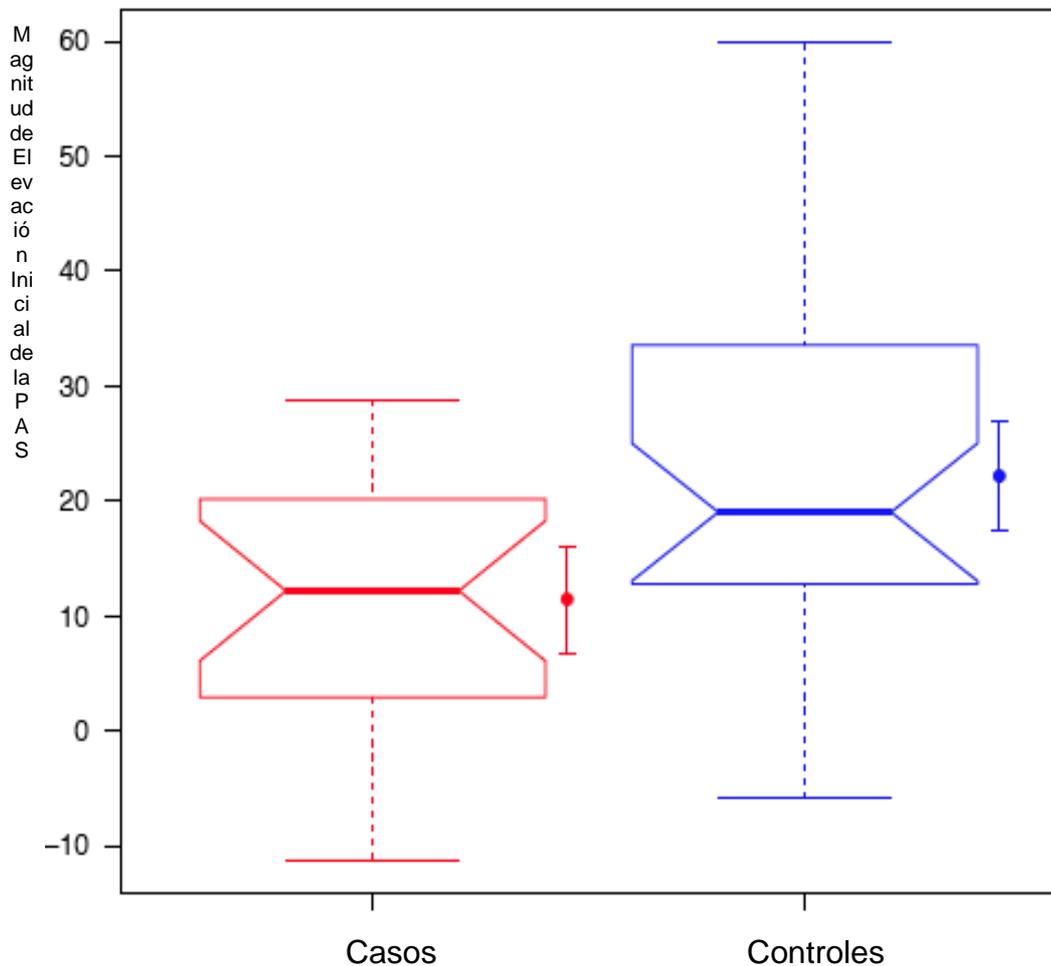


El análisis de los puntos fiduciales, (a excepción del valor de PAS basal comentada anteriormente), tomados en la curva de la PAS, no demuestran diferencias significativas entre los grupos. Así, la PAS máxima después de la bipedestación, para el grupo de los casos alcanza un valor de  $129.95 \pm 18.69$  mm Hg, mientras que, en el grupo control alcanza un valor de  $129.77 \pm 19.27$  mm – Hg ( $p=0.974$ ).

El punto de caída máximo, graficado como PA3, demuestra una media de 77.45 mm – Hg y una desviación estándar de 24.28, en el grupo de los casos, siendo ligeramente mayor para los controles ( $78.83 \pm 16.82$ ), sin alcanzar esta diferencia

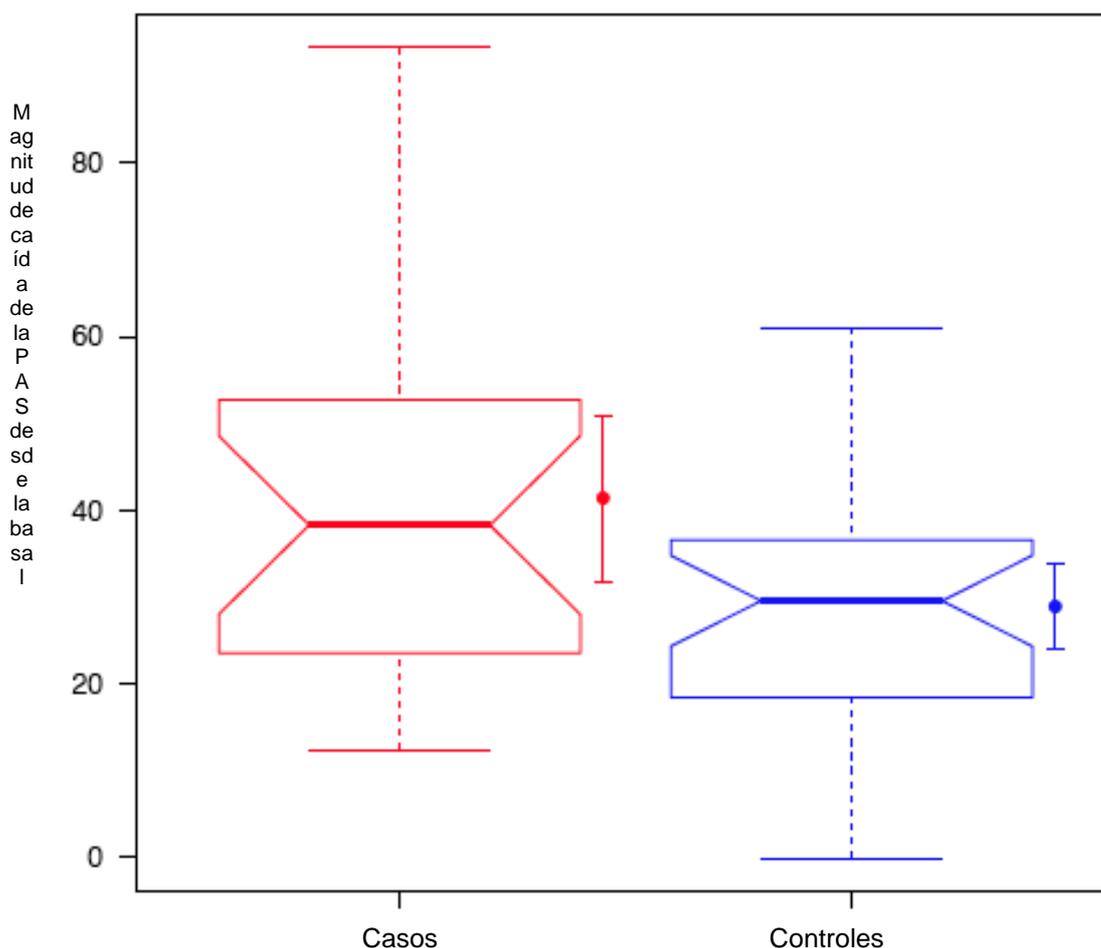
significancia estadística. Finalmente, el punto máximo de recuperación (overshoot – PA4), demuestra un promedio de 121.55 con una desviación estándar de 22.54, para el grupo de los casos mientras que para los controles el promedio es ligeramente mayor  $124.47 \pm 18.74$  mm – Hg sin embargo, esta diferencia no alcanza significancia estadística.

En relación a las magnitudes estudiadas se evidencia que la elevación inicial de la PAS es menor en los pacientes con diagnóstico de síncope neuralmente mediado, diferencia de medias de -10.80 (IC 95%[-17.73 - -3.87]) Esta diferencia podría deberse a la diferencia en la PAS inicial existente entre ambos grupos de estudio. (Figura 4)



**Figura 4. Comparación entre la magnitud de la elevación inicial de la PAS**

La magnitud de la caída desde la PAS basal alcanza diferencias significativas, con una media 12.36 IC 95% [2.54 – 22.18] p=0.017. Esto puede corresponderse con la diferencia estadísticamente significativa que existe entre ambos grupos al considerar el valor de la PAS basal (Figura 5).

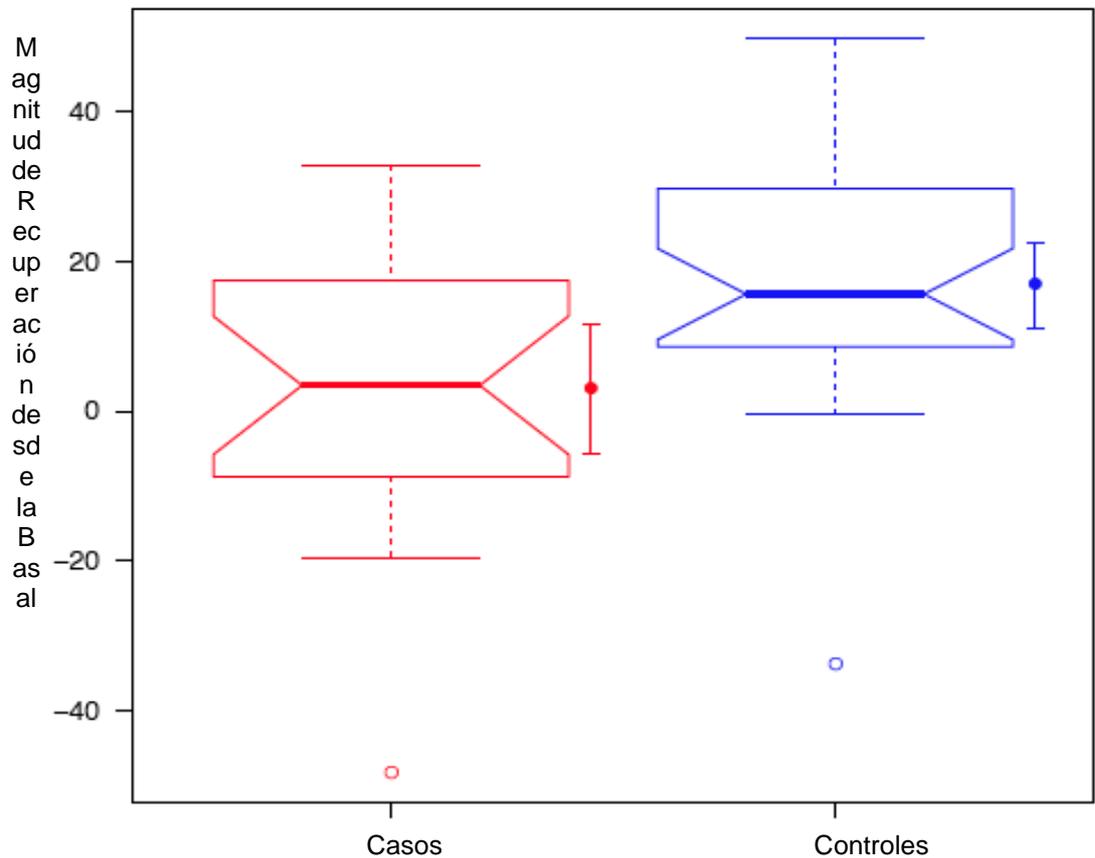


**Figura 5. Comparación de la magnitud de la caída de la PAS desde la basal**

La magnitud de recuperación (overshoot), representa la compensación de la PAS posterior a la máxima caída, y su magnitud fue estimada desde dos puntos:

- La magnitud de la recuperación medida desde el punto más bajo de la PAS, no demostró diferencia entre los grupos, siendo ésta, en el grupo de los casos de  $44.10 \pm 17.22$  mm-Hg, y en el grupo de los controles de  $45.63 \pm 13.03$  mm – Hg.
- La recuperación medida desde la línea de base demostró ser significativamente mayor en el grupo de los controles comparación de medias  $-13.90$  (IC 95%  $[-23.75 - -4.05]$ ) (Figura 6). Esta significancia

estadística , se obtuvo con la comparación de ambas medias, es decir los casos, presentan una recuperación significativamente menor a los controles. Sin embargo, al analizar las medias independientemente en ambos grupos, no podemos concluir, que en el grupo de los casos se presente una recuperación significativa.



**Figura 6. Comparación entre la magnitud de la recuperación desde la basal (Overshoot)**

En relación a las latencias, de caída y recuperación de la PAS durante el ortostatismo activo, estos valores, no demostraron diferencia estadística entre ambos grupos, como se observa en la tabla 1.

### **ANÁLISIS DE LA CURVA DE LA FRECUENCIA CARDIACA**

Los puntos fiduciales de la curva de la frecuencia cardiaca (FC), no demuestran diferencias estadísticamente significativas entre grupos de estudio. Aunque no se

alcanza significancia estadística, se observa que el punto máximo de la frecuencia cardiaca es ligeramente mayor en el grupo de pacientes en comparación a los controles, motivo por el cual, la magnitud de la elevación de la FC resultó mayor en el grupo de pacientes. (4.94 IC 95% [0.76 -10.54]  $p=0.096$ ).

El análisis de las latencias de elevación y recuperación de la FC, no demostró diferencias entre los grupos de estudio. (Tabla 1).

Finalmente, la latencia cardiovagal, fue menor en el grupo de los casos en comparación a los controles, aunque esta diferencia no revela significancia estadística. La diferencia de medias demuestra un valor de -1.99 (IC 95% [-4.36 – 0.38]).

## **DISCUSIÓN**

El análisis del comportamiento de las variables hemodinámicas durante el estrés postural en pacientes con síncope neuralmente mediado ha sido ampliamente estudiado. En la mayoría de estudios, el estrés postural se evoca con la prueba de la mesa de inclinación a 70 grados.

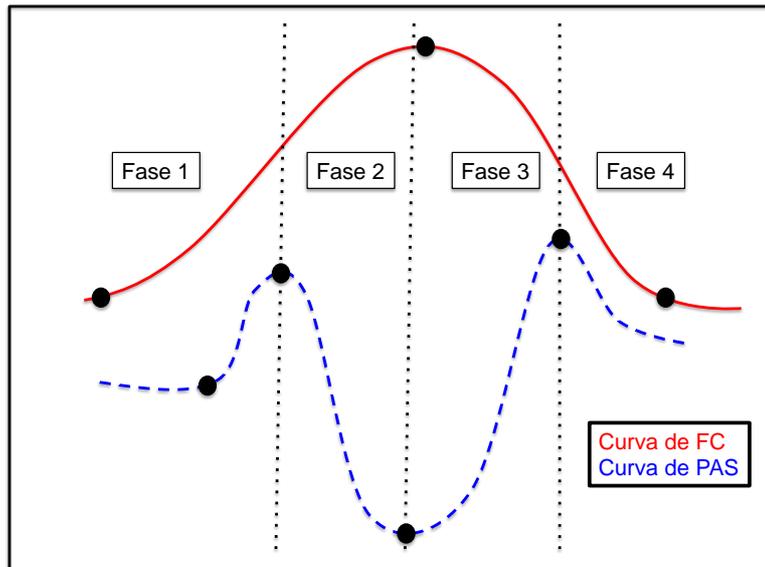
El presente estudio intenta explicar el comportamiento de la presión arterial sistólica (PAS) y la frecuencia cardiaca (FC) durante el estrés postural evocado por el ortostatismo activo en estos pacientes, en comparación con sujetos sanos.

Los datos demográficos demuestran que el síncope vasovagal es más prevalente en el género femenino y en edad adolescente, alrededor de los 15 años. Una posible explicación para este hecho se basa en que la caída de la presión arterial es más profunda y prolongada en pacientes más jóvenes, y consecuentemente se compromete más severamente la circulación cerebral en este grupo etario (40).

Así, nuestro grupo de pacientes se compone predominantemente por mujeres (70%), con un promedio de edad menor, en relación a los controles, siendo ambos grupos comparables. Es de considerarse que el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” es una institución de referencia de tercer nivel, que atiende una población en su mayoría en edad adulta.

### **Análisis del comportamiento de las variables hemodinámicas durante el ortostatismo activo**

Para este análisis se dividirá la respuesta hemodinámica al ortostatismo activo, en cuatro fases, según el esquema que se muestra a continuación (Figura 6):



**Figura 6. Esquema de las fases de la respuesta hemodinámica durante el ortostatismo activo**

#### **Primera Fase:**

El incremento inicial de la PAS durante el ortostatismo activo, resulta de un mecanismo de compensación secundario a la redistribución del volumen sanguíneo, con el consiguiente incremento de la resistencia vascular periférica, además de la activación de los barorreceptores de baja presión en la circulación, que se activan ante el incremento de volumen en el hemicuerpo inferior. Este incremento alcanza su máxima magnitud en 1 a 5 segundos (48).

El incremento resultó significativamente menor en el grupo de pacientes, en comparación a los controles. Esta diferencia, puede explicarse por dos motivos:

El primero, reside en el hecho, antes descrito, que evidencia que el grupo de pacientes presentan una PAS basal significativamente mayor que los controles, haciendo que, la magnitud de elevación inicial sea menor en este grupo de estudio.

Por otro lado, puede deberse a una diferencia fisiológica que explique una deficiente compensación de los mecanismos neurales y hemodinámicos en pacientes con síncope neuralmente mediado.

Además, en esta primera fase, se evidencia el inicio de la taquicardia, inducida por la contracción muscular voluntaria isométrica, independiente de la masa

muscular. La taquicardia y el primer pico de la presión arterial ocurren cuando los pacientes y controles pasan de la posición supina a la posición sedente (sentados) ya que la contracción de los músculos abdominales y de las piernas inducen un incremento del retorno venoso, primero a las cavidades derechas y circulación pulmonar y posteriormente a las cavidades izquierdas y la circulación general. Así, el primer pico está precedido y acompañado de taquicardia. Esta elevación de la PAS debe ser sucedida de una bradicardia refleja. Esto no se ve reflejado en nuestro grupo de estudio. Este hecho puede explicarse a través de dos hechos fisiopatológicos: La desconexión del reflejo vasovagal o bien, la activación del reflejo cardiopulmonar.

## **Segunda Fase**

Después de la fase de compensación inicial, se registra una caída profunda y transitoria de la PAS que evidencia ser mayor durante la bipedestación activa en comparación con la inclinación pasiva (42). Se describe una caída de  $39 \pm 10$  mm – Hg tanto en sujetos sanos, como en pacientes con síncope vasovagal. Esta hipotensión inicial, refleja un desbalance entre la tasa de entrada y salida de volumen sanguíneo a la vasculatura arterial (gasto cardíaco y resistencia periférica). Se asocia a una activación del reflejo cardiopulmonar causado por un incremento del retorno venoso al inicio de la bipedestación, activación de los aferentes musculares o comando cortical central. Wieling y colaboradores postulan que esta caída de la presión arterial sistólica, es explicada principalmente por un decremento de la resistencia vascular periférica que reporta ser aproximadamente del 40% (49). De hecho, parece existir una fuerte relación entre la disminución de la resistencia vascular periférica y la profundidad de la caída de la PAS.

En nuestro grupo de estudio, se evidencia una caída promedio de 50 mm – Hg, medida desde la elevación inicial de la PAS, sin diferencias entre los grupos; asimismo, la magnitud de la caída de la PAS medida desde la PAS basal, demostró un promedio de 28.80 mm – Hg en sujetos sanos, siendo mayor en el grupo de pacientes. Esta caída resulta ser más pronunciada que la encontrada por Wieling y colaboradores (49). Nuestros datos se corresponden con lo encontrado por Gulli y colaboradores, quienes aunque no encontraron diferencia

en la magnitud de la caída entre grupos de estudio reportaron una tendencia a una magnitud de caída ligeramente menor en el grupo de pacientes con intolerancia ortostática (45).

La latencia de caída de la PAS (latencia vasosimpática), demostró un promedio de 9 segundos en ambos grupos de estudio, con una tendencia a ser ligeramente menor en el grupo de los controles. Este tiempo, corresponde al tiempo de activación del reflejo cardiopulmonar o la inhibición vaso-simpática secundaria al incremento previo de la PAS.

La latencia vaso-simpática parece tener un procesamiento central prolongado, en varios relevos sucesivos incluyendo al núcleo solitario, la región ventrolateral del bulbo y las columnas ventro – mediales de la médula espinal; Además, debe valorarse la velocidad de conducción de las fibras C (amielínicas) que inervan la vasculatura arterial, la liberación lenta de noradrenalina en la unión neuroefectora y el tiempo de constricción arteriolar (50), como factores que explican el retardo en la respuesta vasosimpática. Además, es de considerarse la respuesta de la resistencia periférica distribuida a lo largo de un sistema bastante amplio.

Es posible que en pacientes con síncope vasovagal esta respuesta se encuentre ligeramente más retardada, lo que explique una hipotensión relativa en esta fase, que predisponga a la ocurrencia del síncope.

En un estudio no publicado por Estañol y colaboradores en 20 sujetos sanos, la latencia vasosimpática reportada fue de  $7.8 \pm 1.8$  segundos. Estos resultados se corresponden a lo anteriormente descrito en la literatura (14,42,48,51).

Secundariamente a una reducción de la presión arterial, la disminución de la actividad del barorreceptor resulta en una excitación simpática refleja e inhibición de la eferencia cardiovagal, que conlleva a un incremento de la resistencia periférica total y taquicardia.

El incremento de la FC resulta de una inhibición abrupta de la actividad cardiovagal (bloqueo parasimpático). Este bloqueo se atribuye al “reflejo del ejercicio” activado por dos mecanismos: Activación central y retroalimentación negativa del barorreflejo secundaria a la contracción muscular mediada por mecanorreceptores (reflejo cardio – muscular).

El presente estudio demuestra una elevación promedio de 35 latidos para el grupo de los controles y 40 latidos en el grupo de los casos. Estos valores, son similares a los encontrados por el grupo de Tanaka (42) y Borst (25) en sus respectivos estudios en sujetos sanos.

Julu y colaboradores, reportaron una FC pico de 104.2 latidos / minuto, lo que representó un incremento de 34% con respecto a la FC basal (47). Este incremento, demuestra una correlación con la magnitud inicial de la caída de la PAS (40).

Aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la magnitud de la elevación de la FC entre ambos grupos de estudio, ésta demostró ser ligeramente mayor para el grupo de los casos; los intervalos de confianza amplios, sugieren que esto se deba a que el tamaño muestral no tiene poder para detectar diferencias mas pequeñas, pero fisiológicamente importantes. Estos hallazgos se correlacionan con lo reportado por Téllez y colaboradores quienes demostraron, en pacientes que desarrollaron síncope vasovagal durante la prueba de inclinación que la frecuencia cardiaca permanece aún elevada ( $86 \pm 3$  latidos/min) 200 latidos cardiacos antes del fin de la misma. La bradicardia se inicia únicamente 25 latidos antes del fin de la prueba de inclinación (43).

Matsushima y colaboradores, no encontraron diferencia en la magnitud de elevación de la frecuencia cardiaca entre pacientes que desarrollaron síncope y el grupo de adolescentes asintomáticos (40). Aunque si corroboraron la existencia de correlación entre la magnitud de la elevación de la FC y la magnitud de la caída de la PAS durante el ortostatismo activo, hallazgo que no logró ser correlacionado durante la prueba de inclinación.

Se demuestra entonces, tanto en pacientes con síncope vasovagal como en sujetos sanos, el retiro brusco de la actividad cardiovagal secundario a la disminución de la presión arterial de forma casi inmediata.

Se debe considerar que en pacientes que desarrollan síncope, la bradicardia se instala solamente 25 latidos antes del evento clínico, manteniendo una FC relativamente constante, y que nuestro grupo de pacientes, no desarrolló síncope durante el estrés ortostático. En contraparte a lo que ocurre en pacientes que

desarrollaron síncope durante el ortostatismo activo, en quienes se demuestra una variación significativamente mayor de la FC en comparación con aquellos que permanecieron asintomáticos (40).

Se describe que este incremento de la FC se presenta dos picos. El primero, se genera aparentemente por la contracción muscular voluntaria isométrica que induce una taquicardia aparentemente independiente de la masa muscular.

El segundo pico, se atribuye al reflejo del barorreceptor arterial, y se obtiene en promedio 5 segundos después de haber adoptado la bipedestación. Sin embargo la FC sigue incrementándose alcanzando su máximo en 8 a 12 segundos (25).

El primer pico de la FC se ha relacionado con la contracción muscular esquelética, mientras el segundo pico y la subsecuente caída se vinculan con la caída y posterior recuperación de la PAS que resulta del ortostatismo.

Nosotros demostramos que el pico máximo de la FC se obtiene alrededor de los 15 segundos en los pacientes y 16 segundos en los controles. Sin embargo, no fuimos capaces de demostrar la naturaleza bimodal del incremento de la FC. Además, observamos que su incremento se inicia momentos antes del inicio de la caída de la PAS e incluso cuando ésta aún se está elevando.

Este hecho se correlaciona, con lo antes descrito. Así, si el primer pico de la FC se debe a la contracción muscular isométrica es de esperarse que éste se presente aún cuando la PAS se está elevando, dado que este mecanismo es común para ambas respuestas. La razón del por qué la FC permanece elevada aún al inicio de la recuperación de la PAS (posterior a su máxima caída), se explica a través del concepto de histéresis del barorreflejo, y del efecto cronotrópico e inotrópico de su respuesta (18).

### **Tercera y Cuarta Fases:**

La recuperación de la PAS inicia momentos antes de la recuperación de la FC. Esto muestra que la recuperación de la FC, es secundaria a la activación de los barorreceptores, lo que explica el retardo de su respuesta.

La magnitud de su recuperación, medida desde la sima de la PAS resulta ser en promedio de 45 mm – Hg tanto para los casos como para los controles.

Esta recuperación se correlaciona fisiológicamente con una sobrecompensación simpática similar a la que ocurre en la última fase de la maniobra de Valsalva, que corresponde a la vasoconstricción sistémica, bradicardia relativa refleja e incremento secundario del gasto cardiaco. Esta sobrecompensación, genera una rápida inhibición vagal del nodo sinusal y la consecuente normalización de la FC (14).

Al medir la magnitud de la compensación con respecto a la PAS basal, obtuvimos un valor significativamente mayor para el grupo de controles en comparación con los casos. Al interpretar estos resultados se debe considerar que, como se mencionó con anterioridad, la PAS basal demostró ser significativamente mayor en el grupo de los casos, lo que hace que la diferencia aritmética de las dos magnitudes, resulte menor. Por otro lado, se debe observar, que algunos pacientes no presentaron la sobrecompensación esperada, haciendo que esta diferencia se tornara negativa.

Esta fase de sobrecompensación, es análoga a lo que ocurre en los momentos iniciales del ortostatismo. La redistribución sanguínea, con el consiguiente incremento de la resistencia vascular y la activación de los barorreceptores de baja presión en la circulación, generan el incremento de la PAS y la normalización de la FC.

Así, la diferencia de la magnitud de la sobrecompensación de la PAS encontrada entre ambos grupos de estudio, al igual que la que obtuvimos en la primera fase del ortostatismo, podría deberse a una desregulación autonómica en pacientes con propensión al síncope neuralmente mediado.

La recuperación de la FC, tiene una pendiente más pronunciada con una latencia de entre 12 y 20 segundos (25), tiempo que se corresponde con los resultados obtenidos en ambos grupos de estudio, sin diferencia significativa entre ellos. Esta latencia, corresponde fisiológicamente a la “recarga” de los barorreceptores arteriales, posterior a la descarga de éstos, secundaria a la caída de la PAS, descrita anteriormente.

El barorreflejo tiene por lo menos dos aferencias: La elevación de la presión

arterial, y los receptores de baja presión; y tres eferencias: El reflejo cardiovagal, el reflejo cardiosimpático y el reflejo vasosimpático (20,26,44,50,52,53). Además, una red de integración central localizada en el núcleo del tracto solitario, el núcleo ambiguo, la región ventro – lateral del bulbo y la columna intermedio – lateral de la médula espinal (53,54). Es un reflejo polisináptico, con influencia de estructuras como el hipotálamo, sistema límbico y corteza insular (20,52,55).

Esta influencia supranuclear no es aún bien entendida pero se relaciona con alteraciones de la presión arterial atribuidas a mecanismos o comandos centrales, y está asociada a emociones, actividades cognitivas y contracción muscular voluntaria (20,50,55).

El propósito del reflejo es estabilizar la presión arterial ante las múltiples modificaciones generadas por estímulos internos o externos a los que se expone de manera constante (50). Las dos modificaciones externas principales, que inducen cambios hemodinámicos conocidos, son el estrés gravitacional y los movimientos respiratorios (14,51,54).

La latencia del reflejo cardiovagal, fue medida desde la sima de la PAS hasta el incremento inicial del IBI (intervalo entre latidos por sus siglas en inglés), que corresponde al inicio de la recuperación de la FC.

En el grupo de pacientes demostró un promedio de  $2.22 \pm 2.22$  segundos y en el grupo de los controles un promedio de  $4.20 \pm 5.08$ . Estos valores son mayores a los reportados en la literatura (54). Más aún, la latencia cardiovagal demostró una tendencia a ser más prolongada en el grupo de los controles, en comparación a los casos. Este hallazgo difiere de lo reportado en la literatura; en el trabajo de Samniah y colaboradores (35), se demuestra una diferencia significativa en la sensibilidad del barorreflejo en pacientes con síncope neuralmente mediado, después de un ortostatismo prolongado de 45 minutos. Sin embargo, no se logró encontrar diferencias entre grupos en la medición inmediata posterior (3 minutos).

Finalmente, la variación generada por los estímulos externos e internos, entre los que se encuentran los movimientos respiratorios, puede explicar cierta variabilidad en las latencias encontradas.

## LIMITACIONES

Esta investigación presenta algunas limitaciones que son importantes de mencionar, con el objeto de interpretar de manera correcta los hallazgos obtenidos, y minimizarlas o eliminarlas en investigaciones subsecuentes.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” es una institución de referencia de tercer nivel, que atiende en su mayoría a población en edad adulta, lo que podría generar un sesgo poblacional. Por otro lado, el carácter retrolectivo del estudio restringe la capacidad de obtención de algunos datos.

El análisis de las variables hemodinámicas demuestra intervalos de confianza amplios, lo que denota una muestra relativamente pequeña, no alcanzando algunas de ellas, diferencias estadísticamente significativas, pero fisiológicamente importantes.

El valor de la PAS basal, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes en comparación al grupo control. Este hecho, puede explicar que tanto en la primera como en la última fase de la curva de la PAS, el valor de las magnitudes de elevación, obtenidas de una resta aritmética, resulten significativamente menores en el grupo de pacientes, sin reflejar necesariamente una diferencia desde el punto de vista fisiológico.

## CONCLUSIONES

Al comparar las variables hemodinámicas durante el ortostatismo activo, en pacientes con diagnóstico clínico de síncope neuralmente mediado y sujetos sanos, evaluados en el Laboratorio de Neurofisiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, podemos afirmar lo siguiente:

- Entre los parámetros hemodinámicos analizados se evidencia que:
  - Los pacientes presentan una PAS basal con una media de 118.62 IC 95% [112.72 – 124.52], mientras que los controles presentan una PAS inicial significativamente menor, con una media de 107.64 IC 95% [103.12 – 112.15]  $p=0.05$
  - Se demuestra una menor elevación inicial de la PAS en el grupo de los casos (11.33, IC 95% [6.72 - 15.95]), en relación a los controles (22.13, IC 95% [17.39 – 26.87])  $p=0.004$
  - La caída de la PAS medida desde la PAS basal, durante el ortostatismo activo demostró valores significativamente mayores en el grupo de los casos (41.17, IC 95% [31.61 – 50.73]), en comparación con los controles. (33.70, IC 95% [2.54 – 22.18]),  $p=0.017$
  - La recuperación de la PAS desde la basal en la tercera fase, demuestra una menor magnitud en el grupo de los casos, comparativamente con los sujetos sanos, con una media de comparación -13.90, IC 95% [-23.75 - -4.05],  $p=0.008$
- No fue posible demostrar diferencias entre los pacientes con síncope neuralmente mediado y sujetos controles en los siguientes parámetros hemodinámicos:
  - Magnitudes:
    - ✓ Magnitud de caída de la PAS desde el primer pico
    - ✓ Recuperación de la PAS (*overshoot*)
    - ✓ Magnitud de elevación de la FC
  - Latencias:
    - ✓ Tiempo de caída y recuperación de la PAS
    - ✓ Tiempo de elevación y recuperación de la FC

Con los valores obtenidos, no es posible establecer una diferencia en el comportamiento de las variables hemodinámicas entre pacientes con diagnóstico de síncope neuralmente mediado y sujetos sanos durante el ortostatismo activo.

Se debe considerar, que las magnitudes que resultaron estadísticamente diferentes, corresponden a magnitudes en las que se toma como referencia la PAS basal, valor que resultó estadísticamente mayor en el grupo de pacientes, lo que resulta en magnitudes significativamente menores en este grupo.

Sin embargo, no es posible especificar si esta diferencia se debe a simplemente a una diferencia aritmética o a una diferencia en la fisiología del comportamiento de los barorreceptores y de los componentes neurales que regulan el barorreflejo en pacientes con síncope vasovagal.

## RECOMENDACIONES

Para poder recomendar a la prueba de finometría durante el ortostatismo activo como un estudio capaz de discernir a través de los parámetros hemodinámicos a los pacientes con síncope neuralmente mediado se recomienda:

- Diseñar un estudio prospectivo, que permita la obtención más precisa de datos clínicos y epidemiológicos relevantes.
- Realizar un estudio con un mayor número de pacientes y controles sanos, que posibilite obtener un mayor poder estadístico, para así, poder demostrar diferencias más pequeñas entre grupos.
- Homogenizar las características de los grupos, tanto en sus parámetros epidemiológicos como hemodinámicos basales, para minimizar sesgos de medición.
- Asegurar la correcta medición y obtención de los datos (parámetros hemodinámicos) durante la prueba del ortostatismo activo, considerando algunos aspectos técnicos:
  - \* Realizar un mantenimiento periódico del equipo, que asegure su correcto funcionamiento y adecuada calibración
  - \* Controlar las condiciones externas en las que se realiza el estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mitro P, Kirsch P, Valočík G, Murín P. A prospective study of the standardized diagnostic evaluation of syncope. *Europace*. 2011 Apr;13(4):566-7
2. 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), Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Ruiz Granell R, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009 Nov;30(21):2631-71
3. 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(10)
4. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, Cheshire WP, Chelimsky T, Cortelli P, Gibbons CH, Goldstein DS, Hainsworth R, Hilz MJ, Jacob G, Kaufmann H, Jordan J, Lipsitz LA, Levine BD, Low PA, Mathias C, Raj SR, Robertson D, Sandroni P, Schatz I, Schondorff R, Stewart JM, van Dijk JG. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011 Apr;21(2):69-72
5. . Cárdenas M, Vallejo M, Martínez-Palomino G, Paredes-Balderas G, Sandoval-Rubio LA, Maldonado-Gallardo E, Hermosillo JA. [Prevalence of syncope in a sample of Mexican women residents in Mexico City]. *Arch Cardiol Mex*. 2009 Jul-Sep;79(3):197-200. Spanish
6. Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, Wolf PA. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. *Stroke*. 1985 Jul-Aug;16(4):626-9
7. 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 Nov;17(11):1172-6
8. Thijs RD, Benditt DG, Mathias CJ, Schondorf R, Sutton R, Wieling W, van Dijk JG. Unconscious confusion--a literature search for definitions of syncope and related disorders. *Clin Auton Res*. 2005 Feb;15(1):35-9. Review
9. Vaddadi G, Lambert E, Corcoran SJ, Esler MD. Postural syncope: mechanisms and management. *Med J Aust*. 2007 Sep 3;187(5):299-304. Review
10. Davison J, Seifer C, Kamper AM. Recurrent syncope and presyncope. *Lancet*. 2001 Jun 2;357(9270):1801; author reply 1801-2

11. Sun BC, Emond JA, Camargo CA Jr. Direct medical costs of syncope-related hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol.* 2005 Mar 1;95(5):668-71
12. 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 May;48(5):1019-22
13. Folino AF, Migliore F, Marinelli A, Iliceto S, Buja G. Age-related hemodynamic changes during vasovagal syncope. *Auton Neurosci.* 2010 Aug 25;156(1-2):131-7
14. Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond).* 2007 Feb;112(3):157-65. Review
15. 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 Nov;99(5):371-81
16. deBoer RW, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am J Physiol.* 1987 Sep;253(3 Pt 2):H680-9
17. Benarroch EE. The arterial baroreflex: functional organization and involvement neurologic disease. *Neurology.* 2008 Nov 18;71(21):1733-8
18. Fisher JP, Fadel PJ. The ups and downs of assessing baroreflex function. *J Physiol.* 2008 Mar 1;586(5):1209-11
19. Studinger P, Goldstein R, Taylor JA. Mechanical and neural contributions to hysteresis in the cardiac vagal limb of the arterial baroreflex. *J Physiol.* 2007 Sep 15;583(Pt 3):1041-8
20. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008 Apr;13(2):191-207
21. Ottesen JT. Modelling of the baroreflex-feedback mechanism with time-delay. *J Math Biol.* 1997 Nov;36(1):41-63
22. Grubb BP. Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope. *Am J Cardiol.* 1999 Oct 21;84(8A):3Q-9Q. Review
23. Fessel J, Robertson D. Orthostatic hypertension: when pressor reflexes overcompensate. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006 Aug;2(8):424-31. Review
24. 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 May;23(10):815-20

25. 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 Nov;243(5):H676-81
26. Borst C, Karemaker JM. Time delays in the human baroreceptor reflex. *J Auton Nerv Syst*. 1983 Nov;9(2-3):399-409
27. Robbe HW, Mulder LJ, Rüddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension*. 1987 Nov;10(5):538-43
28. 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 Dec;291(6):H2864-74
29. Deegan BM, O'Connor M, Donnelly T, Carew S, Costelloe A, Sheehy T, O'Laighin G, Lyons D. Orthostatic hypotension: a new classification system. *Europace*. 2007 Oct;9(10):937-41
30. 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 Nov;51(11):2967-72
31. Abboud FM, Mark AL, Heistad DD, Eckberg DL, Schmid PG. Selectivity of autonomic control of the peripheral circulation in man. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1975;86:184-97
32. Guyon AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. Decimo Pri. Sevier, editor. Madrid - España; 2006. p. 204 –214.
33. Raj SR. Is cardiac output the key to vasovagal syncope? A reevaluation of putative pathophysiology. *Heart Rhythm*. 2008 Dec;5(12):1702-3
34. Weimer LH, Zadeh P. Neurological aspects of syncope and orthostatic intolerance. *Med Clin North Am*. 2009 Mar;93(2):427-49
35. Samniah N, Sakaguchi S, Ermis C, Lurie KG, Benditt DG. Transient modification of baroreceptor response during tilt-induced vasovagal syncope. *Europace*. 2004 Jan;6(1):48-54
36. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Masotti G, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Ungar A, Wieling W; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope--update 2004. *Europace*. 2004 Nov;6(6):467-537
37. Zaqqa M, Massumi A. Neurally mediated syncope. *Tex Heart Inst J*. 2000;27(3):268-72. Review

38. 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 Sep;122(3 Pt 1):748-54
39. Balaji S, Oslizlok PC, Allen MC, McKay CA, Gillette PC. Neurocardiogenic syncope in children with a normal heart. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Mar 1;23(3):779-85
40. 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 Dec;14(6):376-84
41. Holmegard HN, Benn M, Kaijer M, Haunsø S, Mehlsen J. Differences in autonomic balance in patients with cardioinhibitory and vasodepressor type of reflex syncope during head-up tilt test and active standing. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012 Jul;72(4):265-73
42. Tanaka H, Sjöberg BJ, Thulesius O. Cardiac output and blood pressure during active and passive standing. *Clin Physiol.* 1996 Mar;16(2):157-70. Review
43. Téllez MJ, Norcliffe-Kaufmann LJ, Lenina S, Voustantiouk A, Kaufmann H. Usefulness of tilt-induced heart rate changes in the differential diagnosis of vasovagal syncope and chronic autonomic failure. *Clin Auton Res.* 2009 Dec;19(6):375-80
44. Keyl C, Schneider A, Dambacher M, Bernardi L. Time delay of vagally mediated cardiac baroreflex response varies with autonomic cardiovascular control. *J Appl Physiol.* 2001 Jul;91(1):283-9
45. Gulli G, Claydon VE, Cooper VL, Hainsworth R. R-R interval-blood pressure interaction in subjects with different tolerances to orthostatic stress. *Exp Physiol.* 2005 May;90(3):367-75
46. Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Sorrentino S, D'Andria V, Rodio M, D'Alonzo L, Favale S. Independent role of reduced arterial baroreflex sensitivity during head-up tilt testing in predicting vasovagal syncope recurrence. *Europace.* 2010Aug;12(8):1149-55
47. Julu PO, Cooper VL, Hansen S, Hainsworth R. Cardiovascular regulation in the period preceding vasovagal syncope in conscious humans. *J Physiol.* 2003 May 15;549(Pt 1):299-311. Epub 2003 Apr 4.
48. Bahjaoui-Bouhaddi M, Henriët MT, Cappelle S, Dumoulin G, Regnard J. Active standing and passive tilting similarly reduce the slope of spontaneous baroreflex in healthy subjects. *Physiol Res.* 1998;47(4):227-35
49. Wieling W. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J.* 1987 Jan;57(1):109-10

50. Karemaker JM, Wesseling KH. Variability in cardiovascular control: the baroreflex reconsidered. *Cardiovasc Eng*. 2008 Mar;8(1):23-9
51. Wieling W, Dambrink JH, Borst C. Cardiovascular effects of arising suddenly. *N Engl J Med*. 1984 May 3;310(18):1189
52. van de Vooren H, Gademan MG, Swenne CA, TenVoorde BJ, Schaliij 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*. 2007 Apr;102(4):1348-56
53. 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 Jun;15(3):207-12
54. Eckberg DL. The human respiratory gate. *J Physiol*. 2003 Apr 15;548(Pt 2):339-52
55. Vaschillo EG, Vaschillo B, Buckman JF, Pandina RJ, Bates ME. Measurement of vascular tone and stroke volume baroreflex gain. *Psychophysiology*. 2012 Feb;49(2):193-7