

Trabajos presentados en el XI congreso de Farmacología y Terapéutica

Análisis de la sensibilidad barorefleja arterial mediante la aplicación de fenilefrina y nitroprusiato sódico en pacientes con sospecha de síncope neurocardiogenico

Ruby Parada¹, Claudia Colmenares¹, Catherine Morales¹, Sandra Zapata¹, William Arenas², Laura M. Reyes², Silvia Ruiz², Patricio López-Jaramillo², Ronald G. Garcia²

INTRODUCCIÓN

El síncope neurocardiogenico (SNC) se caracteriza por una pérdida súbita de la conciencia y del tono postural con rápida recuperación posterior y sin secuelas neurológicas aparentes¹. El SNC es uno de los motivos de consulta mas frecuentes en la práctica clínica diaria. Cerca del 30% de la población general tiene un episodio de síncope al menos una vez en la vida² y cerca del 3% de la población tiene episodios recurrentes³. Aunque los mecanismos fisiopatológicos que median el SNC no están completamente esclarecidos, la condición clínica al momento del síncope (hipotensión con o sin bradicardia) ha sugerido una fuerte relación con anomalías del sistema nervioso autónomo⁴. En situaciones normales el ortostatiso desencadena ciertos ajustes hemodinámicos, tales como aumento de la frecuencia cardiaca, contractilidad miocárdica y del tono vascular con el objetivo de estabilizar la presión de perfusión cerebral⁴. Esta respuesta está mediada por la activación de baroreceptores arteriales y cardiopulmonares los cuales censan los cambios de la presión arterial y venosa central generando cambios en la frecuencia cardiaca y vasoconstricción⁴. Se cree que la alteración en la sensibilidad de estos baroreceptores a los cambios de presión arterial es un potencial mecanismo para el desarrollo del SNC⁵, pero los resultados

reportados hasta el momento apoyando esta hipótesis aún son inconsistentes.

El objetivo de este estudio fue evaluar la sensibilidad barorefleja arterial mediante la aplicación de dos sustancias vasoactivas (fenilefrina y nitroprusiato de sodio), en pacientes con sospecha clínica de SNC asistentes al servicio de fisiología autonómica de la Fundación Cardiovascular de Colombia para la realización de prueba de mesa basculante (PMB). *Salud UIS* 2008; 40: 163-165

JUSTIFICACIÓN

La elevada prevalencia y discapacidad que genera el SNC y a su vez el deterioro en la calidad de vida de los pacientes que padecen la entidad ha demandado la necesidad de estudiar los factores fisiopatológicos que intervienen en la instauración y elevada recurrencia del mismo y de esta manera instaurar medidas de manejo eficaces que reduzcan la carga de la enfermedad. Acorde a lo anterior se ha descrito que los pacientes con SNC poseen una respuesta vagal alterada, la cual es mediada por los baroreceptores arteriales en respuesta a estímulos hipotensores⁵. El esclarecimiento de esta hipótesis podría ofrecer nuevos abordajes preventivos y terapéuticos enfocados a la disminución del costo social de esta entidad.

1. Estudiantes IX semestre de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Floridablanca, Santander

2. Grupo de Investigación en Sistema Nervioso Autónomo, Laboratorio de Fisiología Autonómica, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca, Santander.

Correspondencia: Ronald G. García Gómez, MD, PhD (c). Laboratorio de Fisiología Autonómica. Instituto de Investigaciones. Fundación Cardiovascular de Colombia. Calle 155 A No.23-58 El Bosque Sector E-1. Teléfono: (PBX) 6399292 ext 345-309 Fax: 6392744. E-mail: e-mail ronalgarcia@fcv.org

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo observacional de corte transversal, en sujetos con sospecha de SNC, los cuales asistieron al laboratorio de fisiología autonómica de la Fundación Cardiovascular de Colombia entre noviembre de 2000 y mayo de 2007. La caracterización clínica se basó en la historia clínica y en la respuesta a las pruebas de función autonómica. Fueron excluidos pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o con alguna contraindicación para la aplicación de los medicamentos del estudio.

Los pacientes fueron citados en el laboratorio de fisiología autonómica entre 8 am y las 12 m, para las pruebas de función autonómica (sensibilidad barorefleja arterial y PMB). Para la realización de las pruebas, los pacientes debieron suspender el consumo de cafeína y de nicotina 12 horas antes al igual que medicamentos estimulantes del sistema nervioso central. Además de un ayuno mínimo 4 horas, los pacientes debieron tener un descanso en cama de 8 horas.

Previa canalización de una vena periférica se instaló monitoreo electrocardiográfico y medición de presión arterial no invasiva por tonometría latido a latido de manera continua (Colin Pilot 9200, Colin Medical Corporation., USA). Todas las señales hemodinámicas obtenidas durante las pruebas fueron digitalizadas mediante la interfase de adquisición DATAQ720 y el software WINDAQ PRO+ (DATAQ instruments, USA) y analizadas mediante el software Cardiopulmonary Research Software (winCPRS-Absolute Aliens, Finland).

Se calculó la sensibilidad de los barorreceptores arteriales en respuesta a la aplicación de sustancias vasoactivas utilizando la técnica modificada de Oxford⁶. Se monitorizaron los cambios en el intervalo RR y la presión arterial sistólica en respuesta a la administración aguda de 150 mcg de fenilefrina (vasoconstrictor específico alfa 1) y posteriormente a la administración de 100 mcg de nitroprusiato de sodio (vasodilatador independiente de endotelio), dosis suficientes para producir un cambio en la presión arterial superior a 30 mm de Hg. La ganancia barorefleja se calculó mediante la correlación lineal entre los cambios del intervalo RR (aumento o disminución en milisegundos) subsiguiente a cambios de presión arterial sistólica (en mm de Hg). Únicamente se aceptaron para análisis las correlaciones $>0,8$.

Finalizada la prueba de baroreflejo los pacientes fueron llevados a posición inclinada de 60° durante un lapso de 30 minutos. El desarrollo de síncope asociado a cambios en las variables hemodinámicas dados por

hipotensión (PAS <70 mmHg) con o sin bradicardia/ asistolia fue considerado como una respuesta positiva. Posteriormente se clasificó la respuesta dependiendo de los cambios en las variables hemodinámicas durante el síncope, según la clasificación VASIS II de esta manera: mixta, en donde la presión arterial disminuye antes del descenso de la frecuencia cardíaca, la cual no es menor a cuarenta latidos por minuto y en caso que descienda por debajo de este valor no dura más de diez segundos, cardioinhibitoria; la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 40 latidos por minuto durante más de diez segundos, en algunos casos puede observarse asistolia no mayor de tres segundos (tipo 2A), si la asistolia se prolonga por más de tres segundos y la tensión arterial disminuye al tiempo de la frecuencia cardíaca clasifica como (tipo 2B) y por último, vasodepresora, que cursa con hipotensión y la frecuencia cardíaca no disminuye más del 10% de la basal al momento del síncope⁷.

RESULTADOS

Se incluyeron 265 pacientes con sospecha clínica de SNC, de los cuales 155 (58,49%) fueron mujeres. El promedio de edad fue de $41,79 \pm 18,07$ años. El diagnóstico de SNC se confirmó en 147 (55,47%) de los participantes mediante la presentación de pérdida de la consciencia asociada a cambios hemodinámicos durante la mesa basculante y fue descartado en 118 (44,53%) de los sujetos. Tanto las variables sociodemográficas, IMC, peso y talla fueron similares en ambos grupos de pacientes sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa. Los valores de las cifras de presión arterial y frecuencia cardíaca en reposo tampoco mostraron diferencias significativas. Con relación a la sensibilidad barorefleja arterial, no se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes con PMB positiva en comparación con aquellos sujetos con resultado negativo en respuesta a la aplicación de fenilefrina ($19,82 \pm 17,21$ vs $19,98 \pm 17,49$ ms/mmHg, $p=0,79$) o mediante la aplicación de nitroprusiato de sodio ($14,59 \pm 13,23$ vs $13,93 \pm 11,22$ ms/mmHg, $p=0,68$).

Posteriormente se realizó un sub-análisis entre los sujetos con SNC dependiendo del tipo de respuesta VASIS II obtenida en la mesa basculante (Mixta vs Cardioinhibitoria vs Vasodepresora). Al comparar los valores de sensibilidad barorefleja entre estos subgrupos, se encontró que los pacientes con SNC de tipo vasodepresor presentaron una menor sensibilidad barorefleja en respuesta a la infusión IV de nitroprusiato de sodio en comparación con los otros subgrupos (Tabla 1).

Tabla 1. Características Clínicas y hemodinámicas de los sujetos con respuesta positiva a la PMB dependiendo del tipo de respuesta VASIS II presentada.

Variable	SNC Mixto n=72	SNC Cardioinhibitorio n=20	SNC Vasodepresor n=54
Edad (años)	39,9±19,5	39,4±16,6	40,0±16,7
PAS (mmHg)	112,0±18,3	112,1±18,4	112,6±20,4
PAD (mmHg)	58,7±11,8	60,3±9,5	60,4±11,8
PAM (mmHg)	76,4±12,0	77,5±9,8	77,8±13,7
FC (lpm)	65,7±9,9	63,1±11,5	64,7±10,0
SBR Fenilefrina (ms/mmHg)	21,6±19,3	20,9±16,0	17,0±14,4
SBR Nitroprusiato (ms/mmHg)	16,5±15,0	14,4±10,2	12,4±11,2 *

Datos expresados en media ± desviación estándar. PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, SBR: sensibilidad barorefleja arterial. *valor de p <0,05.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio no muestran diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad barorefleja arterial, evaluada mediante la aplicación de fenilefrina y nitroprusiato de sodio, entre pacientes con diagnóstico de SNC y aquellos con resultado de PMB negativa. Sin embargo, nuestros resultados demuestran que la variación de la frecuencia cardíaca en respuesta a la estimulación de los barorreceptores arteriales está disminuida en pacientes con diagnóstico de SNC de tipo vasodepresor en comparación con otros subtipos de SNC. Este hallazgo es concordante con resultados reportados previamente en pacientes con SNC de tipo vasodepresor en respuesta a la infusión de nitroglicerina⁸.

Normalmente la sensibilidad barorefleja arterial se evalúa únicamente por medio de la infusión de un bolo de fenilefrina, sin embargo, la utilización de nitroprusiato de sódico parece ser una mejor herramienta diagnóstica en la identificación de anomalías de la sensibilidad barorefleja en pacientes con SNC, esto debido a su gran poder vasodilatador y a que provoca un estímulo más fisiológico, comparable con el provocado por la hipotensión característica del síncope gravitacional⁸.

La sensibilidad barorefleja anómala en los pacientes con SNC vasodepresor aparentemente podría estar relacionada con una actividad vagal alterada en respuesta a agentes hipotensores. De esta manera, los resultados orientan a la interacción de más de una respuesta barorefleja en la génesis del SNC y ofrece nuevas implicaciones terapéuticas al momento de elegir un adecuado tratamiento farmacológico. En el futuro será necesario un estudio más profundo de las características fisiopatológicas de cada tipo de SNC, que permita la identificación de tratamientos más específicos y efectivos para esta entidad.

REFERENCIAS

1. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE et al. Task force on syncope, European Society of Cardiology. Part 1. The initial evaluation of patients with syncope. *Europace*. 2001;3: 253-60.
2. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ et al. Incidence and prognosis of syncope. *N.Engl.J.Med*. 2002; 347: 878-85.
3. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope--update 2004. *Europace*. 2004; 6: 467-537.
4. Arthur W, Kaye GC. The pathophysiology of common causes of syncope. *Postgrad.Med.J*. 2000;76:750-53.
5. Faes L, Widesott L, Del Greco M, Antolini R, Nollo G. Causal cross-spectral analysis of heart rate and blood pressure variability for describing the impairment of the cardiovascular control in neurally mediated syncope. *IEEE Trans.Biomed.Eng* 2006; 53: 65-73.
6. Rudas L, Crossman AA, Morillo CA, Halliwill JR, Tahvanainen KU, Kuusela TA et al. Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine. *Am J Physiol* 1999; 276: H1691-98.
7. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE et al. Task force on syncope, European Society of Cardiology. Part 2. Diagnostic tests and treatment: summary of recommendations. *Europace*. 2001;3:261-68.
8. Flevari PP, Livanis EG, Theodorakis GN, Mesiskli T, Zarvalis E, Kremastinos D. Baroreflexes in vasovagal syncope: two types of abnormal response. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002, 9: 1315-23.