

## *Avances en síncope vasovagal: De la genética a la clínica*

J Antonio González-Hermosillo G\*

### **Resumen**

Estudios recientes sugieren que el síncope vasovagal tiene un componente familiar significativo, lo que sugiere que cuando menos algunas formas puedan tener una causa genética. El receptor adrenérgico  $\beta_1$  predomina en el corazón, determina la función cardíaca mediante la acción de las catecolaminas del sistema nervioso simpático. El papel de la genética en las manifestaciones fenotípicas del síncope vasovagal ha sido poco estudiado. Aquí revisamos las características de varias familias con varios miembros afectados con síncope vasovagal y los resultados de los estudios genéticos que investigan la existencia de polimorfismos en los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos que pudiesen estar asociados con el síncope vasovagal.

### **Summary**

VASOVAGAL SYNCOPES: FROM GENETIC TO BEDSIDE

Recent studies suggest vasovagal syncope has a significant heritable component indicating that, at least some forms of vasovagal syncope may have a genetic cause. The  $\beta_1$ -adrenergic receptor is a key cell surface signaling protein expressed in the heart and major determinant of cardiac function. The role of genetics in the phenotypic manifestations of vasovagal syncope is unclear. Here, we report the characteristics of several families with several affected members with vasovagal syncope, as well as the results of several genetic studies exploring the prevalence of polymorphisms in the  $\beta_1$  adrenergic receptors which may be associated with vasovagal syncope.

(Arch Cardiol Mex 2007; 77: S2, 32-36)

**Palabras clave:** Síncope vasovagal.  $\beta_1$ -receptor adrenérgico. Historia familiar. Genética.

**Key words:** Vasovagal syncope.  $\beta_1$ -adrenergic receptor. Family history. Genetics.

### **Introducción**

**E**l síncope vasovagal (SVV) es un problema clínico común que ha sido objeto de investigación extensa en los últimos años. En este tipo de síncope, que afecta a todos los grupos de edad, existe una hipoperfusión cerebral como resultado de un control autónomo deficiente de la circulación, que produce hipotensión arterial y bradicardia. El SVV ocurre en el 12 al 48% de una población de adultos jóvenes sanos y en el 6% de una población anciana y puede llegar a afectar la calidad de vida de los individuos afectados.<sup>1</sup> Sin embargo, su prevalencia seguramente es mayor, ya que muchos eventos no son informados al médico. Encuestas recientes realizadas en estudiantes mayores de 20 años han mostrado que el 20% de

los hombres y el 50% de las mujeres han sufrido cuando menos un episodio sincopal.<sup>2</sup> Aunque la fisiopatología precisa de los mecanismos responsables del SVV no ha sido completamente esclarecida, numerosos estudios han demostrado que el sistema nervioso autónomo juega un papel fundamental.<sup>3</sup> Varias líneas de evidencia sugieren la existencia de anormalidades centrales y periféricas del sistema nervioso simpático. Un mejor conocimiento de la fisiopatología del SVV permitiría un tratamiento más racional y eficaz, así como optimizar los recursos actualmente empleados para su diagnóstico. En términos generales, el diagnóstico del SVV puede hacerse sólo con la historia clínica, pero a menudo necesita ser confirmado por una prueba de inclinación en mesa basculante. El tratamiento

\* Jefe del Departamento de Electrocardiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dr. J Antonio González-Hermosillo G. Jefe del Departamento de Electrocardiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH Juan Badiano Núm. 1 Sección XVI, Tlalpan 14080. México, D.F.). Teléfono 52-55-55133740, Fax. 52-55-55133740. Correo-e: aghermo@yahoo.com

actual está orientado a prevenir y reducir la recurrencia del SVV.

Calkins et al,<sup>4</sup> en un estudio realizado en un centro del tercer nivel, estimaron que alrededor de 16,000 dólares americanos se gastan innecesariamente en pacientes que terminan por ser diagnosticados como SVV, enfatizando la dificultad que a veces se tiene para hacer el diagnóstico correcto.

### **Historia familiar de síncope vasovagal**

En el SVV, especialmente cuando el diagnóstico se confirma, frecuentemente hay una historia familiar, sobre todo cuando el paciente tiene menos de 20 años de edad. Camfield et al,<sup>5</sup> mostraron que en niños con SVV, una proporción significativa, 27/30 (90%) tienen un parento o hermano con síncope, una asociación que no se vio en los controles. En este estudio, ninguno de los mejores amigos de los pacientes se había desmayado, aunque el 33% (8/24) de ellos tuvieron un familiar de primer grado con síncope. Mathias et al,<sup>6</sup> demostraron que en los pacientes que tienen un síncope antes de cumplir 20 años, el 57% (33/58) exhiben una tendencia familiar, comparado con sólo el 18% (11/61) en aquéllos con aparición más tardía. De los 44 con historia familiar, el 73% tenían cuando menos un parento o un hijo con SVV. Entre ellos, cuatro pacientes tuvieron una historia familiar en tres generaciones, y uno tuvo una hermana melliza con síncope. En el 9%, un solo familiar tuvo síncope; 18% un abuelo, tío o primo. La mayor parte de los pacientes en los que el síncope ocurrió por vez primera en la edad adulta no tuvieron una historia familiar de SVV. En aquéllos de este grupo con historia familiar, en el 73% un parento o un hijo también habían sufrido SVV, pero sólo el 27% (n = 12) tuvieron otros familiares con síncope.

Un estudio realizado en Newcastle, Inglaterra, sugiere que en el SVV hay una tendencia familiar, ya que en cuando menos el 20% de los pacientes con síncope recurrente, otros familiares también lo han sufrido.<sup>1</sup> En una base de datos del hospital Royal Victory, estos investigadores identificaron 603 individuos con diagnóstico de SVV. De éstos, 441 (81%) respondieron un cuestionario enviado por correo, en el cual 84 (19%) aceptaron tener familiares con síncope y en 75 (89%) éstos eran de primer grado. En términos generales, de los 389 familiares de primer grado, 145 estaban afectados (37.2%). El núme-

ro total de hermanos en las familias afectadas fue 145, con 47 (32.4%) con síncope. El número total de hijos fue 102, con 42 afectados (41%). Una mayor evidencia de la transmisión genética del SVV ha sido observada cuando se examina la respuesta hemodinámica exhibida durante la prueba de inclinación en los familiares de primer grado de un paciente con SVV. Newton et al,<sup>1</sup> describieron 11 familiares de primer grado en seis familias con un miembro que había sufrido un SVV y que aceptaron someterse a una prueba de inclinación potenciada con nitratos. Todos tuvieron una respuesta hemodinámica anormal al reto ortostático, aunque sólo cinco de los once tuvieron síntomas asociados a hipotensión arterial; en tres de ellos síntomas presincopales similares habían sido experimentados previamente en forma espontánea. De los otros seis familiares estudiados, cinco mostraron taquicardia durante la prueba. Cuatro individuos con historia previa de síncope o presíncope experimentaron presíncope en la prueba al igual que uno que nunca había tenido síntomas. El individuo restante que se encontraba previamente asintomático tuvo síncope con reacción vasovagal en el estudio. Estos hallazgos sugieren que en los familiares de primer grado de un paciente con SVV, aun sin haber expresado alguna vez el fenotipo sincopal, pueden tener una reacción vasovagal durante una prueba de inclinación. Interesantemente, esto plantea la posibilidad de una penetración incompleta o variabilidad genética de un padecimiento hereditario en los familiares de primer grado asintomáticos. Una explicación alternativa podría ser que el SVV se manifieste sólo cuando hay una interacción adecuada entre uno o más alelos y el medio ambiente. Entre los factores ambientales favorecedores están: agentes infecciosos, medicamentos, factores nutricionales, toxinas y estrés. Por lo tanto, la tendencia a desmayarse puede ser multifactorial y requerir de un estímulo ambiental para expresarse. Otra posibilidad sería que este padecimiento represente una condición autosómica recesiva, con una frecuencia relativamente común de un alelo recesivo.<sup>7</sup> Recientemente,<sup>7</sup> se informó de una familia con SVV en miembros de tres generaciones. El caso índice era un niño de 10 años con historia de síncope recurrente. Un hermano, el parento, un tío paterno y su hijo tenían historia de episodios sincopales ocasionales. El abuelo paterno, su hermano y una hermana también habían sufrido

cuadros presincopales en su adolescencia. Aunque no se pudo demostrar con certeza si los bisabuelos habían tenido sintomatología similar, se tuvo la sospecha de que el bisabuelo paterno sí pudo haberlos sufrido. La familia de la madre del sujeto índice no tenía historia de síncope o presíncope. En el sujeto índice la prueba de inclinación confirmó el origen neuralmente mediado al provocarse síncope con hipotensión. En todos los siete miembros afectados o posiblemente afectados de la familia se reprodujeron los síntomas durante la prueba de inclinación. De los tres miembros no afectados de la familia que fueron sometidos a una prueba de inclinación, dos fueron normales (la madre y la abuela materna), mientras que la abuela paterna previamente asintomática tuvo presíncope con hipotensión. El pedigrí de esta familia sugiere que el SVV puede ser un padecimiento autosómico dominante con penetrancia incompleta en algunos de los individuos afectados.

Nuestro grupo en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", recientemente informó de dos grupos de hermanos mellizos monocigotos pertenecientes a distintas familias, y de una familia con tres generaciones de miembros con SVV.<sup>8</sup> La primera pareja de mellizos eran del sexo masculino y no tenían historia de síncope ni los padres u otros familiares. La otra pareja, dos mujeres, sí tuvieron historia de síncope en la madre. La prueba de inclinación fue positiva en ambos grupos y en la madre del último. En otra familia, el caso índice era una mujer de 20 años con una historia de cuatro años de síncope recurrente. El padre, un hermano y dos hermanas tenían síntomas y en ellos la prueba de inclinación también fue positiva.

### Estudios genéticos

Todos estos resultados sugieren fuertemente qué factores genéticos pueden jugar un papel determinante en la etiología del SVV. Sin embargo, es difícil definir si los síncopes familiares tienen un fundamento genético o esta asociación familiar obedece sólo a la elevada prevalencia del SVV en la población general.

Otros síndromes asociados con intolerancia ortostática muestran similitudes con el SVV, sugiriendo una posible etiología común.<sup>9</sup> El síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS, por sus siglas en inglés) es un padecimiento crónico e incapacitante, caracterizado por taquicardia, hipoperfusión cerebral y síntomas de hiper-

actividad simpática. Este estado hiperadrenérgico puede ser secundario a una producción aumentada de norepinefrina (NE) en respuesta a la ortostasis. Una explicación alternativa es una anormalidad en la depuración de NE en la hendidura simpática. Recientemente, en un par de mellizos idénticos que sufrían de POTS se identificó una mutación (sustitución de alanina por prolina) en el gene A457P responsable de la proteína transportadora de la NE, localizado en el cromosoma 16q12.2.<sup>10</sup> Esta mutación es responsable de que el transportador de la NE no funcione adecuadamente. En los individuos afectados, la liberación de NE en la sinapsis es normal, pero su recaptura por el nervio simpático se ve impeditida por la actividad reducida del transportador de la NE, de tal manera que la NE circulante se ve aumentada y mayor cantidad de la misma está presente para interactuar con los receptores adrenérgicos. Sin embargo, la mutación A457P no explica todos los casos de POTS, pues no se le encontró en 254 individuos, incluyendo pacientes no emparentados con esa familia, sujetos normales, hipertensos y con otros diferentes tipos de intolerancia ortostática.

Newton et al.<sup>11</sup> publicaron el primer estudio genético en SVV. Este grupo estudió el ADN de 165 pacientes con SVV confirmado con prueba de inclinación y de 114 familiares de primer grado, afectados y no afectados. El ADN fue genotipado para el polimorfismo de la inserción/eliminación de la enzima conversora de la angiotensina, demostrando que este polimorfismo por sí solo no se asocia con un mayor riesgo de SVV.

El receptor  $\beta 1$  adrenérgico es el subtipo dominante en el corazón y es el responsable de mediar los efectos cronotrópicos e inotrópicos. El gene que codifica este receptor está localizado en el cromosoma 10q24-26, clonado en 1987, el cual está compuesto por un exón y consiste de 447 aminoácidos.<sup>12</sup> Dos polimorfismos han recibido mucha atención, el primero que resulta en la substitución del aminoácido serina/glicina en la posición 49 (Ser49Gly), ha sido asociado con la frecuencia cardíaca en reposo.<sup>13</sup> El otro es la sustitución de glicina por arginina en la posición 389 (Arg389Gly). Esta alteración produce efectos funcionales al modificar el acoplamiento del receptor  $\beta 1$  con la adenililciclasa mediante la acción estimulante de la proteína G para poder convertir el ATP en AMP cíclico (AMPc). La variante Glicina389 del receptor  $\beta 1$  adrenér-

gico genera menos AMPc cuando se le estimula *in vitro* que la variante Arginina389, que es la más prevalente y que de acuerdo a un estudio reciente puede conferir protección contra los eventos coronarios.<sup>14</sup> Mason et al,<sup>15</sup> sugieren que los individuos que poseen la variante Arginina389 del receptor pueden responder mejor a los agentes beta-adrenérgicos, debido a que en ellos se produce una mayor estimulación de la adenililciclasa. Otro estudio, en tejido auricular derecho, obtenido durante cirugía de corazón demostró una mayor respuesta a la NE en los pacientes con Arg389Arg comparado con los que tenían Gly389Gly.<sup>16</sup> Bruck et al,<sup>17</sup> demostraron que una infusión con dobutamina causó un mayor incremento en la frecuencia cardíaca y en la contractilidad de los individuos con Arg389 que en los que tenían Gly389.

Recientemente, nuestro grupo de estudio la prevalencia de estos dos polimorfismos del receptor adrenérgico  $\beta 1$  en 50 pacientes con síncope de origen desconocido que fueron sometidos a una prueba de inclinación.<sup>18</sup> Treinta y tres pacientes (66%) tuvieron una prueba positiva, 22 en la etapa pasiva y 11 con el reto con isosorbide. El genotipo Arg389Gly se encontró con mayor frecuencia en los pacientes con una prueba positiva (54.6 vs 5.9%; razón de momios de 16,  $p = 0.001$ ). La frecuencia alélica de Glicina389 en los pacientes con prueba positiva fue tam-

bien significativamente mayor que en el grupo negativo (30.3 vs 3.0%;  $p = 0.004$ ). Apoyando este hallazgo, se encontró un gradiente decreciente en las frecuencias genotípicas Arg389Gly de los pacientes con prueba positiva pasiva, inducida por isosorbide y negativa (72.7, 45.5, y 5.9% respectivamente). Un gradiente similar se encontró en la frecuencia del alelo Gly389: 45.4, 22.7 y 3%. En contraste, ninguna diferencia se encontró en la posición 49. En la población mexicana sana la prevalencia alélica de Arg389 es mayor que la de Gly389 en comparación con caucásicos y asiáticos.<sup>19</sup> Nuestros resultados sugieren que los individuos con el genotipo Arg389Gly pueden ser más susceptibles al SVV debido a una menor respuesta cronotrópica e inotrópica inducida por el reto ortostático. Estos resultados han sido confirmados por Park JS et al,<sup>20</sup> quienes demostraron que la presencia simultánea del alelo Gly389 del receptor  $\beta 1$  adrenérgico con el Glu<sup>27</sup> del receptor  $\beta 2$  son el marcador más poderoso para predecir el riesgo de SVV, en un estudio multivariado que incluye también la edad, sexo, diabetes, hipertensión y el uso de betabloqueadores (razón de momios = 3.0).

En conclusión, la evidencia acumulada hasta ahora sugiere que la tendencia a desmayarse por un SVV es multifactorial, ya que participan simultáneamente factores genéticos, psicológicos y ambientales.

## Referencias

1. NEWTON JL: *Prevalence of family history in vasovagal syncope and haemodynamic response to head up tilt in first degree relatives. Preliminary data for the Newcastle cohort.* Clin Auton Res 2003; 13: 22-26.
2. WIELING W, GANZEBON KS, PHILIP S: *Reflex syncope in children and adolescents.* Heart 2004; 90: 1094-1100.
3. KOCHIADAKIS GE, PAPADIMITRIOU EA, MARKETOU ME, CHRYSOSTOMAKIS SI, SIMANTIRAKIS EN, VARDAS PE: *Autonomic nervous system changes in vasovagal syncope : Is there any difference between young and older patients?* PACE 2004; 27: 1371-1377.
4. CALKINS H, BYRNE M, EL-ATASSI R, ATTASI R, KALBFLEISCH S, LANGBERG JJ, MORADY F: *The economic burden of unrecognized vasodepressor syncope.* Am J Med 1993; 95: 473-479.
5. CAMFIELD PR, CAMFILED CS: *Syncope in childhood: A case control clinical study of the familial tendency to faint.* Can J Neurol Sci 1990; 17: 306-308.
6. MATHIAS C, DEGUCHI K, BLEASDALE-BARR K, SMITH S: *Frequency of family history in vasovagal syncope.* Lancet 1998; 352: 33-34.
7. NEWTON JL, KERR S, PAIRMAN J, McLAREN A, NORTON M, KENNY RA, MORRIS CM: *Familial neurocardiogenic (vasovagal) syncope.* Am J of Med Genetics 2005; 133A: 176-179.
8. MÁRQUEZ MF, URIAS KI, HERMOSILLO AG, JARDÓN JL, ITURRALDE P, COLÍN L, NAVA S, CÁRDENAS M: *Familial vasovagal syncope.* Europace 2005; 7:472-474
9. GONZÁLEZ-HERMOSILLO A, MÁRQUEZ MF, KOSTINE A, JÁUREGUI-RENAUD K, CÁRDENAS M: *Vasovagal syncope, orthostatic hypotension and postural orthostatic tachycardia syndrome: Is there a connection?* In: RAVIELE A (Ed). *Cardiac Arrhythmias 2003.* Milan, Springer, 2004: 615-624.
10. SHANNON JR, FLATTEM NL, JORDAN J, JACOB G, BLACK BK, BIAGGIONI I, BLAKELY RD, ROBERTSON D: *Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine – transporter deficiency.* N Engl J Med 2000; 342: 541-549.

11. NEWTON JL, DONALDSON P, PARRY S, KENNY RA, SMITH J, GIBSON AM, MORRIS C: *Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphisms in vasovagal syncope*. *Europace* 2005; 7: 396-399.
12. FRIELLE T, COLLINS S, DANIEL KW, CARON MG, LEFKOWITZ RJ, KOBILKA BK: *Cloning of the cDNA for the human  $\beta 1$ -adrenergic receptor*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7920-7924.
13. RANADE K, JORGENSEN E, SHEU WH, PEI D, HSIUNG CH A, CHIANG F, CHEN YI, PRATT R, LOSEN RA, CURB D, COX DR, BOSTEIN D, RISH N: *A polymorphism in the  $\beta 1$  adrenergic receptor is associated with resting heart rate*. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 935-941.
14. WHITE HL, MAQBOOL A, McMAHON AD, YATES L, BALL SG, HALL AS, BALMFORTH AJ: *An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals at risk of coronary events*. *Eur Heart J* 2002; 23: 1087-1092.
15. MASON DA, MOORE JD, GREEN SA, LIGGETT SB: *A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human  $\beta 1$ -adrenergic receptor*. *J Biol Chem* 1999; 274: 12670-12674.
16. SANDILANDS AJ, O'SHAUGHNESSY KM, BROWN MJ: *Greater inotropic and cyclic AMP responses evoked by noradrenaline through Arg389 beta-adrenoceptors versus Gly389 beta 1-adrenoceptors in isolated human atrial myocardium*. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 386-392.
17. BRUCK H, LEINNEWEBER K, TEMME T, WEBER M, HEUSH G, PHILLIPP T, BRODDE OE: *The Arg389Gly beta 1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity*. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2111-2115.
18. MÁRQUEZ MF, HÉRNANDEZ-PACHECO G, HERMOSILLO AG, GÓMEZ JR, CÁRDENAS M, VARGAS-ALARCON G: *Polymorphism of the human  $\beta 1$ -adrenergic receptor and susceptibility to faint during head-up tilt test*. *Heart Rhythm* (abstract) 2006; 3: S98.
19. FRAGOSO JM, RODRÍGUEZ-PÉREZ JM, PÉREZ-VIELMA N, MARTÍNEZ-RODRIGUEZ N, VARGAS-ALARCON G: *Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms Arg389Gly and Ser49Gly in the Amerindias and Mestizo populations of Mexico*. *Human Biology* 2005; 77: 515-520.
20. PARK JL, SOHN DW, OH BH, PARK YB, CHOI YS, KIM HS: *Genotype of the beta-adrenergic receptor polymorphism was a strong risk factors for neurally mediated syncope*. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 297A.