

Aproximación terapéutica al síncope neurocardiogénico

Juan G. Zarruk, Ronald G. García, Sandra Y. Silva,
Patricio López, Federico A. Silva

RESUMEN Desde la implementación en 1986 de la prueba de la mesa basculante para el diagnóstico de pacientes con síncope recurrente de origen no aclarado, el síncope neurocardiogénico se constituyó como la forma prevalente del síncope. A pesar de su importancia en términos de salud pública, la fisiopatología del síncope neurocardiogénico no se ha aclarado completamente, lo que dificulta la adopción de un enfoque terapéutico apropiado.

El manejo inicial del síncope neurocardiogénico consiste en medidas generales que incluyen la educación de los pacientes y estrategias para incrementar el volumen plasmático y obtener una mayor tolerancia al ortostatismo. El manejo farmacológico, se basa en múltiples alternativas derivadas de las alteraciones fisiopatológicas establecidas.

Este artículo expone alguna evidencia existente sobre el tratamiento del síncope neurocardiogénico e identifica las opciones terapéuticas más acertadas para mejorar el pronóstico de estos pacientes (*Acta Neurol Colomb 2005;21:126-133*).

PALABRAS CLAVES: síncope, terapéutica, síncope vasovagal.

SUMMARY. Since the implementation of the tilt table test in 1986 for diagnosis of patients with recurrent syncope of unknown cause, neurocardiogenic syncope became the most common cause of syncope. Regarding its importance in public health, its pathophysiologic mechanisms are not yet clear, making difficult a therapeutic approach.

The initial treatment for neurocardiogenic syncope comprises education, volume expansion strategies and orthostatism tolerance maintenance. On the other hand, multiple alternatives have emerged for a pharmacological treatment based on the different physiopatologic theories.

This article shows the existing evidence on neurocardiogenic syncope treatment and serves as a guide about the different therapeutic options for these patients (*Acta Neurol Colomb 2005;21:126-133*).

KEY WORDS: syncope, therapeutic, vasovagal syncope.

Recibido: 04/04/05. Revisado: 19/04/05. Aceptado: 30/04/05.

Juan Guillermo Zarruk Serrano, MD, Laboratorio de Fisiología Autonómica, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia. Ronald G. García Gómez, MD, Laboratorio de Fisiología Autonómica, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia. Sandra Y. Silva Camargo, MD, Laboratorio de Fisiología Autonómica, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia. Patricio López-Jaramillo, Laboratorio de Fisiología Autonómica, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia, Escuela de Medicina, Universitaria de Santander, Bucaramanga. Federico Arturo Silva Sieger, MD, Laboratorio de Fisiología Autonómica, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca. Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Federico A. Silva Sieger, MD. Calle 155ª # 23-58, 3 piso. Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular. Floridablanca, Colombia. Teléfono: 577-6399292. Ext.308-345. Fax: 577-6392744. E mail: proyectos_investigaciones@fcv.org

INTRODUCCIÓN

El síncope se define como una pérdida transitoria de la conciencia y del tono postural por una reducción en el flujo sanguíneo cerebral. La instauración del síncope es rápida y la recuperación de los pacientes por lo general es espontánea y sin secuelas neurológicas (1). Su importancia clínica radica

en la incapacidad que genera, así como en su frecuente asociación con un aumento en la incidencia de muerte súbita en estos pacientes (2).

La incidencia del síncope es de 6.2 por 1000 personas por año (2), con recurrencia en 35% de los pacientes, (82% en los primeros dos años) (3). El promedio de edad en el que

ocurre un primer episodio de síncope es 52 años (rango 18-78) en hombres y de 50 años en mujeres (rango 13-87) (3). La pérdida de la conciencia se ha reportado como causa del 3-5% de las consultas de urgencias y del 3% de las admisiones hospitalarias (3, 4).

El síncope puede relacionarse con patologías de origen cardíaco, neurológico, psiquiátrico y con el uso de medicamentos (Tabla 1) (1). Sin embargo, un gran porcentaje (35-50%) de los episodios sincopales no logran clasificarse bajo ningún diagnóstico etiológico (2, 5). La implementación de la prueba de mesa basculante en el año 1986 para el diagnóstico de pacientes con síncope recurrente de origen no aclarado, documentó que 50-60% de estos pacientes presentan una respuesta vasovagal alterada llamada síncope neurocardiogénico (6, 7). La prueba de la mesa basculante tiene una especificidad aproximada del 94% y una sensibilidad entre 67%-87%

(3, 8). Los protocolos recientes han permitido mejorar el rendimiento diagnóstico de la prueba y su aplicación a la práctica clínica (3, 9-14).

A pesar de su importancia en términos de salud pública, la fisiopatología del síncope neurocardiogénico no se ha aclarado completamente, lo que dificulta un enfoque terapéutico apropiado. Se han propuesto múltiples teorías sobre el mecanismo fisiopatológico del síncope neurocardiogénico. Entre éstas se encuentran la teoría ventricular, la disfunción barorrefleja, la teoría de volumen sanguíneo reducido, las teorías neurohumorales y la de vasodilatación activa. Aún así, no se ha podido llegar a un mecanismo fisiopatológico exacto que explique la génesis del síncope vasovagal (5, 15-22).

El tratamiento del síncope neurocardiogénico es discutido. Se han propuesto medidas terapéuticas según las diferentes teorías fisiopatológicas (23, 24). Las alternativas de manejo de esta enfermedad van desde la educación del paciente y el manejo farmacológico hasta la implantación de marcapasos.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL SÍNCOPE.

Cardiogénico
• Bradirritmias
• Taquiarritmias
• Patología estructural u orgánica
Neurogénico
• Situacional (dolor, estrés)
• Síndrome del seno carotídeo
• Vasovagal o neurocardiogénico
• Micción, defecación
Psiquiátrico
• Trastorno conversivo
• Ansiedad
• Depresión
Secundario a fármacos
• Beta bloqueadores
• Fenotiazinas
• Bloqueadores de canales de calcio
• Diuréticos
• Nitratos
• Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina
• Opiodes

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

EDUCACIÓN

Dentro de las medidas terapéuticas para controlar el síncope neurocardiogénico, una de las más aceptadas es la opción no farmacológica, propuesta como primera línea de tratamiento (3). El punto inicial en este tipo de manejo es la educación del paciente y sus familiares. Esta medida busca solucionar las inquietudes sobre la patología, destaca su benignidad y el hecho de que en la mayoría de los casos, el síncope neurocardiogénico es una manifestación susceptible de prevención. También deben identificarse los factores desencadenantes de cada evento (estrés, dolor, ortostatismo prolongado, micción, defecación, y ejercicio entre otros) y los síntomas previos (debilidad, diaforesis, náuseas, visión borrosa, fosfenos, cefalea, y sensación de cambios de temperatura) que puedan esquematizar estrategias para evitar la reaparición del episodio sincopal (3, 25).

MANIOBRAS FÍSICAS

Los cambios posturales se asocian a una disminución en el flujo sanguíneo cerebral. Se ha observado que los cambios en la posición de los miembros inferiores (cruzar o elevar las extremidades, sentarse sobre ellas), incrementa la tolerancia al ortostatismo en pacientes con síncope (25).

En un estudio en 21 pacientes con síncope vasovagal recurrente que se sometieron a la mesa basculante, se les indicó cruzar sus piernas y realizar tensión muscular en el momento del ortostatismo (26). Se registró un aumento de la presión arterial sistólica de 65 ± 13 a 106 ± 16 mmHg y de 43 ± 9 a 65 ± 10 mmHg en la presión diastólica. Con la maniobra los síntomas prodrómicos desaparecieron y ninguno de los pacientes tuvo pérdida de la conciencia. Se hizo un seguimiento de los pacientes durante 10 meses y 13 de 21 continuaron aplicando esta maniobra en sus actividades diarias. Con otro estudio similar realizado en pacientes sanos que midió el flujo sanguíneo cerebral por doppler transcraneal en el momento del ortostatismo, y bajo las mismas maniobras físicas, se observó un aumento del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media de 56 ± 3 a 63 ± 3 cm/s (27). También se recomienda a los pacientes con síncope neurocardiogénico, para mejorar el retorno venoso y evitar la hipotensión neuralmente mediada (28). Además se ha observado que la tensión de los músculos de los miembros superiores ayuda a incrementar el flujo sanguíneo cerebral y mejora la tolerancia al ortostatismo. Brignole *et al* (29), demostraron como la presión arterial sistólica aumentó de 92 ± 10 a 105 ± 38 mmHg con la tensión isométrica de los músculos de los miembros superiores en el momento del ortostatismo, en 19 pacientes con síncope vasovagal.

El ejercicio físico también ha mostrado ser una medida no farmacológica útil en la prevención de recurrencia del síncope neurocardiogénico. El ejercicio produce una tensión muscular generalizada que evita la acumulación de sangre en las extremidades y proporciona mayor volumen plasmático y flujo sanguíneo cerebral. Algunos estudios con sujetos sanos y sujetos con diagnóstico de síncope vasovagal han demostrado una efectividad del 85% con programas de tres

meses de ejercicio. En estos trabajos se observó un aumento en el volumen plasmático y una mayor tolerancia al ortostatismo con el ejercicio físico regular (30-33).

Periodos de 30 a 45 minutos en ortostatismo con apoyo sobre una pared y los pies alejados 30cm de la misma, es la manera descrita para realizar el entrenamiento ortostático. Esta medida terapéutica es efectiva para prevenir la recurrencia del síncope neurocardiogénico y mejorar los síntomas producidos por el ortostatismo (3). Se ha postulado que los pacientes sometidos a este tipo de entrenamiento aprenden a aplicar una tensión muscular isométrica que deriva en aumento del volumen plasmático (25). Un estudio pequeño no controlado logró demostrar la efectividad de este método en 11/13 pacientes con síncope neurocardiogénico quienes después de dos sesiones de ortostatismo por 30 minutos al día quedaron libres de síncope en un periodo de siete meses (34). En un estudio controlado para entrenamiento ortostático, 26% de pacientes del grupo control y 95.8% del grupo en entrenamiento no reprodujo los síntomas en la mesa basculante. Adicionalmente, se observó la presencia de síncope espontáneo en el 56.5% del grupo control en comparación con ninguno en el grupo de entrenamiento ortostático (35). Un trabajo reciente mostró una respuesta negativa en la mesa basculante en el 82% de pacientes con síncope neurocardiogénico sometidos a un programa de entrenamiento ortostático. Los pacientes tuvieron un seguimiento promedio de 43 meses, período en el cual el 66% no presentó síntomas premonitorios ni recurrencia del síncope (36). Aunque el entrenamiento ortostático es una opción que ha mostrado ser muy efectiva, es difícil lograr una adherencia adecuada a este tratamiento en los pacientes.

Una medida adicional para pacientes con síncope neurocardiogénico recurrente es la elevación de la cabeza 20-30 grados respecto al cuerpo, durante el sueño. Esta técnica demostro utilidad en sujetos con falla autonómica, pero su efectividad en sujetos con síncope neurocardiogénico no se ha establecido (25).

INCREMENTO EN LA INGESTA DE SAL

Los pacientes con episodios frecuentes de

síncope, se benefician de un aumento en la ingesta de sal y en el consumo diario de líquidos siempre y cuando no haya una contraindicación para hacerlo. En un estudio controlado con placebo en 31 pacientes con síncope neurocardiogénico a quienes se les suministraron 120 mmol/día de cloruro de sodio se observó un aumento del volumen plasmático en 70% de los casos contra 30% del grupo placebo (34). Un trabajo con un mayor número de pacientes con síncope neurocardiogénico encontró que 69% de los pacientes con ingesta aumentada de sal mejoraron su tolerancia al ortostatismo y su sensibilidad baroreceptora arterial respecto a las condiciones basales (35).

La ingesta de sal y el aumento de líquidos diarios han mostrado efectividad en la reducción de las recurrencias del síncope y mejoría de los síntomas producidos por los cambios posturales. Se recomienda en promedio una ingesta diaria de sodio de 10gr (180mmol) y de 2-2.5 litros de líquidos por día (3, 25).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El manejo farmacológico del síncope vasovagal ha sido controvertido. Sin embargo, sobre la base de las distintas teorías fisiopatológicas, se han propuesto múltiples alternativas terapéuticas (Tabla 2). Mediante estudios asignados al azar ha propuesto la selección de ciertos fármacos capaces de eliminar o disminuir las recurrencias. El tratamiento farmacológico se indica usualmente cuando las medidas generales del síncope neurocardiogénico no han controlado .

TABLA 2. FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNCOPE VASOVAGAL.

B-Bloqueadores*
Fludrocortisona*
Midodrine
Etilefrina*
Inhidores de recaptación de serotonina*
Disopiramide*
* No hay evidencia de efectividad

B-BLOQUEADORES

Los B-bloqueadores fueron los primeros fármacos propuestos para el manejo del síncope neurocardiogénico (37, 38). En estudios recientes controlados aleatorizados se ha evidenciado que la recurrencia del síncope vasovagal en pacientes que reciben atenolol, propranolol y nadolol no es diferente de la observada con el placebo (3, 39, 40). Por otro lado, existe un estudio retrospectivo que mostró una mayor recurrencia de Síncope neurocardiogénico en pacientes manejados con B-bloqueadores *versus* pacientes con manejo conservador (no farmacológico) (41). Lo anterior sugiere que el efecto de este grupo farmacológico sobre la recurrencia del síncope neurocardiogénico está por establecerse. Sin embargo, Morillo et al (28) han encontrado efectos benéficos en pacientes con respuesta hiperadrenérgica durante la mesa basculante (taquicardia marcada precediendo el episodio sincopal).

FLUDROCORTISONA

El volumen intravascular puede incrementarse con fludrocortisona, un mineralocorticoide sintético que produce retención de sodio y agua. Su efectividad se ha evaluado en estudios pequeños no controlados con reducción de eventos sincopales y mejoría en la tolerancia al ortostatismo en 85% de los pacientes en tratamiento por dos semanas con 0.1mg de fludrocortisona (42, 43). En contraste, en un estudio de nueve semanas en pacientes con síncope y síndrome de fatiga crónica, la fludrocortisona no fue más efectiva que el placebo en la mejoría de los síntomas ni en la incidencia de síncope en una prueba con la mesa basculante (44). Un estudio reciente, controlado con placebo en una población de niños entre 13-15 años con diagnóstico de síncope; aleatorizados a fludrocortisona 0.1mg/día y 1gr de sal al día o placebo, encontró una mayor recurrencia del síncope neurocardiogénico en el grupo con medicamento en comparación con el grupo placebo (45).

El papel que ejerce la fludrocortisona en esta patología no se ha definido bien y su uso crónico puede producir hipertensión nocturna. Por ello su uso a largo plazo es limitado.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Dentro de las alternativas terapéuticas propuestas para el síncope neurocardiogénico, están los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La serotonina se encuentra relacionada con la regulación del tono simpático y la presión arterial (46). Un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo mostró que después de un mes de tratamiento con paroxetina 20mg/día, 61.8% de los pacientes tuvo una respuesta negativa en la mesa basculante comparada con 38.2% del grupo placebo (47). Previamente Grubb et al (48) habían demostrado una reducción significativa en la recurrencia de hipotensión ortostática en pacientes tratados con fluoxetina, incluso superior a la encontrada con B-bloqueadores. Sin embargo, Takata et al (49) mostraron que la paroxetina no prevenía una reacción vasovagal asociada con masaje del seno carotídeo o en presión negativa en voluntarios sanos.

ALFA-AGONISTAS

Los vasoconstrictores son otro grupo de fármacos ampliamente utilizados en el manejo del síncope neurocardiogénico. El midodrine, un agonista de receptores alfa-1, ha mostrado una gran eficacia en la prevención de recurrencias en pacientes con síncope neurocardiogénico. En un estudio hecho en 41 pacientes, clasificados de acuerdo al tipo de síncope reproducido en la mesa basculante, se administró midodrine entre 2.5mg y 10mg/día. El tratamiento fue efectivo en 95% de los pacientes que recibieron 5-10 mg/díasin diferencias por tipo de síncope. Un estudio reciente en pacientes con síncope neurocardiogénico a quienes se les administró alternadamente midodrine y placebo en los días 1 y 3 del estudio, mostró una menor recurrencia del síncope neurocardiogénico en el día que se administraba midodrine en comparación con el placebo (51). Otros estudios controlados han demostrado una efectividad similar del midodrine sin presentación de efectos adversos mayores, lo que le otorga un mejor perfil de seguridad frente a otros fármacos utilizados en el manejo del síncope neurocardiogénico (52-54). Aunque existe evidencia clara del uso y eficacia de vasoconstrictores como el midodrine, en el

estudio VASIS no hubo éxito con el uso de etilefrina en el manejo de pacientes con síncope neurocardiogénico (55).

DISOPIRAMIDA

La disopiramida es un antiarrítmico clase IA que se ha utilizado en el tratamiento del síncope neurocardiogénico por su efecto inotrópico negativo, anticolinérgico y vasoconstrictor periférico. Sin embargo, en el único ensayo controlado con placebo realizado hasta el momento, Morillo et al (56) no encontraron ningún efecto significativo en la reducción de recurrencias de síncope neurocardiogénico.

MARCAPASOS

La presencia de una respuesta cardioinhibitoria en las pruebas de mesa basculante generó la iniciativa de un manejo del síncope vasovagal con implante de marcapasos. Son múltiples los estudios no aleatorizados y no controlados que han demostrado la efectividad del implante de marcapasos en pacientes con síncope cardioinhibitorio, con una recurrencia aproximada del 5% en pacientes con marcapasos bicameral (3,57). Sin embargo, estos resultados fueron cuestionados porque procedían de ensayos abiertos y no controlados.

El *Vasovagal Pacemaker Study* (VPS) (58) en 1999 reportó una eficacia del 85.5% en el control del síncope neurocardiogénico con el implante de marcapasos para pacientes con síncope cardioinhibitorio. Por otro lado, el primer estudio controlado y aleatorizado para pacientes con marcapasos (VPS II) (59) no evidenció una reducción significativa frente al grupo placebo en la recurrencia del síncope vasovagal con cardioinhibición. Otro estudio reciente, tampoco logró demostrar una ventaja en la reducción del síncope vasovagal en pacientes con marcapasos *versus* pacientes con placebo (60). Por la débil evidencia de ventajas en el manejo con marcapasos y el riesgo de efectos secundarios no deseados, el implante de marcapasos bicameral no se recomienda como tratamiento de primera línea en el manejo del síncope cardioinhibitorio, sino como medida de rescate en aquellos pacientes refractarios a otros tratamientos (59, 61).

CLASIFICACIÓN VASIS II Y SU RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO Y EL TRATAMIENTO

El enfoque del síncope cambió desde la instauración de la mesa basculante como herramienta diagnóstica. Este método ha permitido hacer avances invaluable en la fisiopatología del trastorno y ha servido para plantear aproximaciones terapéuticas según la respuesta fisiológica cardiovascular, obtenida durante el ortostatismo. En 1992 se publicaron los resultados del VASIS (62) donde se propuso una clasificación para el síncope neurocardiogénico, que fue modificada posteriormente en el 2000 por los mismos autores (Tabla 3) (63). Esta clasificación tuvo como objetivo aproximarse a los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis de esta patología y a las opciones terapéuticas adecuadas para cada subtipo de síncope neurocardiogénico, buscando mejorar el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, la mayoría de estudios realizados hasta el momento no han discriminado entre los diferentes tipos de respuestas sincopales. Solo los estudios relacionados con implantación de marcapasos han utilizado

la clasificación VASIS en la identificación de pacientes con síncope neurocardiogénico de tipo cardioinhibitorio como objetivo terapéutico.

CONCLUSIÓN

El síncope es una patología que afecta a un gran porcentaje de la población joven activa y que genera un alto grado de incapacidad laboral y social a las personas que la padecen. A pesar de los esfuerzos adelantados en los últimos años para encontrar un tratamiento eficaz para este trastorno, ninguna de las alternativas es satisfactoria. En el momento existe evidencia que apoya el uso de medidas no farmacológicas como la educación de los pacientes y la prevención de factores desencadenantes. Dicha intervención se considera la primera medida y en algunas ocasiones la única alternativa en el tratamiento del síncope neurocardiogénico. Por otro lado, hay gran controversia sobre la efectividad de los agentes farmacológicos y del marcapasos en la reducción del síncope neurocardiogénico. Las discrepancias surgen porque los estudios de intervención no discriminan, los tipos de síncope

TABLA 3. CLASIFICACIÓN VASIS II PARA SÍNCOPE NEUROCARDIOGÉNICO.

<p>Tipo 1 Mixta. La frecuencia cardíaca disminuye en el momento del síncope no menos de 40 latidos por minuto (lpm) es menor de 40lpm pero no por más de 10 s con o sin asistolia por menos de 3 s. La presión arterial disminuye antes que la frecuencia cardíaca.</p> <p>Tipo 2 Cardioinhibitoria</p> <p>- 2A(sin asistolia) La frecuencia cardíaca es menor a 40lpm por más de 10 s pero no se observa asistolia por más de 3 s. La presión arterial disminuye antes que la frecuencia cardíaca.</p> <p>• 2B(con asistolia) Se evidencia asistolia por maás de 3 s, la caída de la frecuencia cardíaca coincide o precede a la caída de la presión arterial.</p> <p>Tipo 3 Vasodepresora La frecuencia cardíaca no disminuye más del 10% de su pico en el momento del síncope.</p> <p>Excepción 1. Incompetencia cronotrópica Estos pacientes no muestran un aumento de la frecuencia cardíaca en el momento del ortostatismo (menor del 10% de la frecuencia cardíaca de reposo).</p> <p>Excepción 2. Aumento excesivo de la frecuencia cardíaca. Se presenta un gran aumento de la frecuencia cardíaca tanto en el momento del ortostatismo como durante la prueba hasta la presentación del síncope (mayor a 130 lpm).</p> <p>Modificada de Brignole M et al. Europace 2000; 2: 66-76.</p>

neurocardiogénico. La clasificación VASIS II o los parámetros fisiológicos pueden ayudar a diferenciar las distintas respuestas durante la realización de la prueba de mesa basculante. Esta metodología puede servir para que en futuros ensayos clínicos se identifiquen intervenciones terapéuticas adecuadas y específicas.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por el Instituto para el Desarrollo de la Ciencia y Tecnología en Colombia, Colciencias (Proyecto N. 6566-04-11787).

Ronald García recibió una beca dentro del programa de Colciencias "Joven Investigador" (2003-2004).

REFERENCIAS

1. Kapoor WN. Syncope. *N Eng J Med* 2000; **343**: 1856-1862.
2. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Eng J Med* 2002; **347**: 878-885.
3. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001; **22**: 1256-1306.
4. Scarabelli CC, Scarabelli TM. Neurocardiogenic Syncope. *BMJ* 2004; **329**: 336-341.
5. Mosqueda-García R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000; **102**:2898-2906.
6. Morillo CA, Villar JC. Neurocardiology. Neurogenic syncope. *Baillieres Clin Neurol* 1997; **6**: 357-380.
7. Morillo CA, Ellenbogen KA, Klein GJ. Head-up tilt testing: the balance of evidence. *Br Heart J* 1995; **73**: 583.
8. Kapoor WK. Is there an effective treatment for neurally mediated syncope? *JAMA* 2003; **289**:2272-2275.
9. Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995; **129**: 901-906.
10. Raviele A, Giada F, Brignole M, et al. Comparison of diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low-dose isoproterenol test in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000; **85**:1194-1198.
11. Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* 1995; **92**: 54-58.
12. Foglia-Manzillo G, Giada F, Beretta S, Corrado G, Santarone M, Raviele A. Reproducibility of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1999; **84**:284-288.
13. Del Rosso A, Bartoletti A, Bartoli P, et al. Methodology of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000; **85**:1007-1011.
14. Natale A, Sra J, Akhtar M, et al. Use of sublingual nitroglycerin during head-up tilt-table testing in patients >60 years of age. *Am J Cardiol* 1998; **82**:1210-1213.
15. Grubb BP, Jorge Sdo C. A review of the classification, diagnosis, and management of autonomic dysfunction syndromes associated with orthostatic intolerance. *Arg Bras Cardiol* 2000; **74**:545-552.
16. Silvani S, Padoan G, Guidi AR, Bianchedi G, Maresta A. Cerebral vasoconstriction in neurally mediated syncope: relationship with type of head up tilt test response. *Ital Heart J* 2003; **4**:768-775.
17. Lurie KG, Benditt D. Syncope and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; **7**:760-776.
18. Hainsworth R. Pathophysiology of syncope. *Clin Auton Res* 2004; **14**:1/18-1/24.
19. Thompson HL, Wright K, Frenneaux M. Baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. *Circulation* 1997; **95**:395-400.
20. Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA et al. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation* 1997; **96**:2509-2513.
21. Kaufmann H. Neurally mediated syncope: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neurology* 1995; **45**:S12-S18.
22. Morillo CA, Ellenbogen KA, Fernando Pava L. Pathophysiologic basis for vasodepressor syncope. *Cardiol Clin* 1997; **15**:233-249.
23. Morillo CA, Baranchuk A. Current Management of Syncope: Treatment Alternatives. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004; **6**:371-383.
24. Sheldon R, Morillo C, Krahn A. Management of vasovagal syncope: 2004. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; **2**: 915-923.
25. Wieling W, Colman N, Paul Krediet CT, Freeman R. Nonpharmacological treatment of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004; **14**:I/62-I/70.
26. Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. *Circulation* 2002; **106**:1684-1689.
27. Lieshout JJv, Pott F, Madsen PL, Goudoever JV, Secher NH. Muscle tensing during standing: Effects on cerebral tissue oxygenation and cerebral artery blood velocity. *Stroke* 2001; **32**:1546-1551.
28. Morillo CA, Baranchuk A. Current Management of Syncope: Treatment Alternatives. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004; **6**:371-383.
29. Brignole M, Croci F, Menozzi C, et al. Isometric arm counterpressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**:2054-2060.
30. Mtinangi BL, Hainsworth R. Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope. *Heart* 1998; **80**:596-600.
31. Mtinangi BL, Hainsworth R. Effect of moderate exercise training on plasma volume, baroreceptor sensitivity and orthostatic tolerance in healthy subjects. *Exp Physiol* 1999; **84**:121-130.
32. Ector H, Reydrouck T, Heidbuchel H, Gewillig M, Van de Werf F. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; **21**:193-196.
33. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini

- P, Barsotti A.** Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: A controlled study. *Circulation* 1999; **100**:1798-1801.
- 34. Reydrouck T, Heidbuchel H, Van de Werf F.** Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; **25**:1441-1446.
- 35. El-Sayed H, Hainsworth R.** Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996; **75**:134-140.
- 36. Cooper VL, Hainsworth R.** Effects of dietary salt on orthostatic tolerance, blood pressure and baroreceptor sensitivity in patients with syncope. *Clin Auton Res* 2002; **12**:236-241.
- 37. Muller G, Deal B, Strasburger JF, Benson DW Jr.** Usefulness of metoprolol for unexplained syncope and positive response to tilt testing in young persons. *Am J Cardiol* 1993; **71**:592-595.
- 38. Sra JS, Murthy VS, Jazayeri MR, et al.** Use of intravenous esmolol to predict efficacy of oral adrenergic blocker therapy in patients with neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993; **19**:402-408.
- 39. Flevvari P, Livanis EG, Theodorakis GN, Zarvalis E, Mesiski T, Kremastinos DT.** Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients well-being. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**:499-504.
- 40. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, et al.** Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**:554-559.
- 41. Alegria JR, Gersh BJ, Scott CG, Hodge DO, Hammill SC, Shen WK.** Comparison of frequency of recurrent syncope after beta-blocker therapy versus conservative management for patients with vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 2003; **92**:82-84.
- 42. Kaufmann H, Freeman R.** Pharmacological treatment of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004; **14**:I/71-I/75.
- 43. Scott WA, Pongiglione G, Bromberg BI, et al.** Randomized comparison of atenolol and fludrocortisone acetate in the treatment of pediatric neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1995; **76**:400-402.
- 44. Rowe PC, Calkins H, DeBusk K, et al.** Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; **285**:52-59.
- 45. Salim MA, Di Sessa TG.** Effectiveness of fludrocortisone and salt in preventing syncope recurrence in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**:484-488.
- 46. Fuller RW.** Neural functions of serotonin. *Scientific American Sci Med* 1995; **4**: 48-57.
- 47. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A.** Effects of paroxetine hydrochloride, A selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**:1227-1230.
- 48. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Wolfe D, Lorton M, Madu E.** Fluoxetine hydrochloride for the treatment of severe refractory orthostatic hypotension. *Am J Med* 1994; **97**:366-368.
- 49. Takata TS, Wasmund SL, Smith ML, et al.** Serotonin reuptake inhibitor (Paxil) does not prevent the vasovagal reaction associated with carotid sinus massage and/or lower body negative pressure in healthy volunteers. *Circulation* 2002; **106**:1500-1504.
- 50. Mitro P, Trejbal D, Raybár R.** Midodrine hydrochloride in the treatment of vasovagal syncope. *PACE* 1999; **22**:1620-1624.
- 51. Kaufmann H, Saadia D, Voustantiounk A.** Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind, randomized, crossover study. *Ann Neurol* 2002; **52**:342-345.
- 52. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA.** Efficacy of midodrine for neurogenic orthostatic hypotension Reply. *JAMA* 1997; **278**:388.
- 53. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, Kenny RA.** Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998; **79**:45-49.
- 54. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, et al.** A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998; **51**:120-124.
- 55. Raviele A, Brignole M, Sutton R, et al.** Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation*. 1999; **99**:1452-1457.
- 56. Morillo CA, Leitch JW, Yee R, Klein GJ.** A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol*. 1993; **22**:1843-1848.
- 57. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al.** Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation*. 2000; **102**:294-299.
- 58. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M.** The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS) A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**:16-20.
- 59. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al.** VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003; **289**:2224-2249.
- 60. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al.** Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J* 2004; **25**:1741-1748.
- 61. Grubb BP.** Neurocardiogenic Syncope. *N Eng J Med* 2005; **352**:1004-1010.
- 62. Sutton R, Petersen M, Brignole M, Raviele A, Menozzi C, Giani P.** Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992; **3**:180-183.
- 63. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al.** New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. *Europace* 2000; **2**:66-76.