

Universidad Cardenal Herrera-CEU

Departamento de Ciencias Biomédicas



**Nueva Interpretación del Valor
Diagnóstico y Pronóstico de la Prueba de
Mesa Basculante en la Evaluación del
Síncope**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Ana María Peset Cubero

Dirigida por:

María José Bosch Campos

Juan Carlos Frías Martínez

Francisco Javier Chorro Gascó

VALENCIA

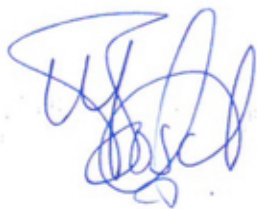
2016

Doña María José Bosch Campos, Profesora Asociada de Medicina de la Universidad CEU Cardenal Herrera, Don Juan Carlos Frías Martínez, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad CEU Cardenal Herrera, y Don Francisco Javier Chorro Gascó, Catedrático de Medicina de la Universidad de Valencia.

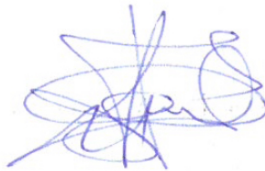
por la presente HACEN CONSTAR

Que la tesis doctoral titulada **“Nueva interpretación del valor diagnóstico y pronóstico de la prueba de mesa basculante en la evaluación del síncope”**, elaborada por Doña Ana María Peset Cubero, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne las condiciones y requerimientos necesarios para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente, para optar al Grado de Doctor.

Moncada a 6 de octubre de 2016.



Dra. Dña. M.J. Bosch



Dr. D J.C Frías



Dr. D. F. J. Chorro

“Intelligence is the ability to adapt to change.”

Stephen Hawking

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todas las personas que han participado de alguna u otra manera en este trabajo, por haber compartido sus conocimientos y experiencia, y por haberme ofrecido la motivación y el apoyo necesario para no quedarme en el intento.

A mis directores de tesis, María José, Juan Carlos y Javier, gracias por el interés y la dedicación recibida.

A mis compañeros de Cardiología, Álex, Candela, Jose, Ángel, David, Vicente y Lorenzo, por su profesionalidad y buen hacer. Todos y cada uno de ellos han sido imprescindibles para elaborar esta Tesis Doctoral.

A todos los compañeros del Hospital Provincial, médicos, enfermeras, auxiliares y administrativos. Todos ellos son parte de mi gran familia.

A mis padres y hermanos por su cariño y su entrega incondicional.

A mis tres chicos, por llenar de alegría mis días y por acompañarme en esta pequeña aventura con amor, paciencia y comprensión.

Mi más sincero agradecimiento a todos vosotros.

ÍNDICE

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS

Resumen del trabajo.....	1
1. Introducción.....	9
1.1 Importancia del síncope.....	9
1.2 Definición del síncope.....	10
1.3 Características y fisiopatología del síncope.....	12
1.4 Epidemiología del síncope.....	14
1.5 Etiología del síncope.....	18
1.6 Evaluación inicial del paciente con síncope.....	21
1.7 Pronóstico y estratificación de riesgo asociado al síncope.....	24
1.8 Síncope neuromediado.....	31
1.8.1. Definición.....	31
1.8.2. Epidemiología del síncope neuromediado.....	32
1.8.3. Fisiología del síncope neuromediado.....	35
1.8.4. Presentación clínica del síncope neuromediado.....	37
1.8.5. Diagnóstico del síncope neuromediado.....	38
1.8.6. Manejo terapéutico del síncope neuromediado.....	41
1.9 Pruebas de evaluación del síncope.....	44
1.9.1. Masaje del seno carotídeo (MSC).....	44
1.9.2. Prueba de ortostatismo.....	45
1.9.3. Estudio electrofisiológico (EEF).....	46
1.9.4. Holter ECG y registradores de holter implantables (HI).....	48
1.10 Prueba en mesa basculante (PMB).....	51
1.10.1. Fundamentos de la PMB.....	51
1.10.2. Aplicaciones de la PMB.....	58
1.10.3. Interpretación de la PMB.....	61
1.10.4. Complicaciones y limitaciones de la PMB.....	65
1.10.5. Perspectivas futuras de la PMB.....	68
2. Hipótesis de trabajo.....	73

3.	Objetivos.....	77
3.1.	Objetivo principal.....	77
3.2.	Objetivos secundarios.....	77
4.	Material y métodos.....	81
4.1.	Grupo de estudio.....	81
4.2.	Criterios de selección de las pacientes.....	82
4.3.	Variables de valoración.....	82
4.4.	Características basales.....	83
4.5.	Protocolo del estudio de la prueba de mesa basculante.....	85
4.6.	Análisis y recogida de datos.....	86
4.7.	Criterios de retirada y abandono.....	86
4.8.	Análisis estadístico.....	87
4.8.1.	Cálculo del tamaño muestral.....	87
4.8.2.	Análisis estadístico de los datos.....	87
4.9.	Aspectos éticos.....	89
5.	Resultados.....	93
5.1.	Grupo de estudio y razones para la realización de la PMB.....	93
5.2.	Características basales de todo el grupo de estudio.....	95
5.3.	Resultados de la PMB de todo el grupo de estudio y número de pacientes con alteraciones en los resultados de la PMB.....	104
5.4.	Características basales del grupo de estudio según el resultado positivo o negativo de la PMB.....	107
5.5.	Características basales del grupo de estudio según la presencia o no de asistolia en la PMB.....	111
5.6.	Características basales del grupo de estudio según el resultado de la PMB siguiendo la clasificación VASIS.....	114
5.7.	Resultados PMB y subgrupos.....	118
5.7.1.	Resultados de la PMB por subgrupo según edad.....	118
5.7.2.	Resultados de la PMB por subgrupo según sexo.....	121
5.7.3.	Resultados de la PMB por subgrupo según el diagnóstico de HTA.....	124
5.7.4.	Resultados de la PMB por subgrupo según el diagnóstico de diabetes.....	127
5.8.	Análisis de las variables cuantitativas obtenidas en la PMB.....	130

5.9. Evolución de todo el grupo de estudio.....	133
5.10. Características basales y resultados de la PMB del grupo de estudio según la recurrencia o no de síncope en el seguimiento.....	135
5.11. Análisis multivariado para el evento recurrencia de síncope.....	139
5.12. Valor pronóstico de la evaluación del síncope en la PMB. Evaluación del evento recurrencia de síncope en el seguimiento.	140
5.13. Características basales y resultados de la PMB del grupo de estudio según la necesidad o no de implantación de marcapasos en el seguimiento.	143
5.14. Análisis multivariado para el evento necesidad de implantación de marcapasos.	147
5.15. Valor pronóstico de la evaluación del síncope en la PMB. Evaluación del evento de implantación de marcapasos en el seguimiento.	148
5.16. Mortalidad en todo el grupo de estudio.	151
5.17. Valor pronóstico del resultado positivo o negativo la PMB. Curvas del evento recurrencia de síncope, implantación de marcapasos en el seguimiento y mortalidad.	155
5.18. Valor pronóstico de la presencia de asistolia en la PMB. Curvas del evento recurrencia de síncope, implantación de marcapasos en el seguimiento y mortalidad.	158
5.19. Implantación de marcapasos en todo el grupo de estudio.....	161
5.19.1. Características clínicas de los pacientes con marcapasos de todo el grupo de estudio.....	161
5.19.2. Características clínicas de los pacientes con marcapasos según la recurrencia de síncope o no tras marcapasos.....	164
5.20. Otros análisis.....	169
5.20.1. Datos de epilepsia en todo el grupo de estudio.....	169
5.20.2. Datos de ictus en todo el grupo de estudio.....	171
6. Discusión.....	177
6.1. Población de estudio.....	178
6.2. Valor diagnóstico de la PMB.....	181
6.3. Respuesta de la PMB según la clasificación VASIS.....	183
6.4. Comportamiento de FC y PA en la PMB.....	186
6.5. Recurrencia del síncope tras el estudio de mesa basculante.....	189
6.6. Valor pronóstico de la presencia de asistolia en la PMB.....	194

6.7. Valor pronóstico de la PMB en la indicación de marcapasos en el síncope neuromediado.....	198
6.8. Morbimortalidad del síncope neuromediado.	206
6.9. Limitaciones de la PMB.....	212
7. Conclusiones.....	219
8. Bibliografía	223

ABREVIATURAS

AV	aurículo-ventricular
BAV	bloqueo aurículo ventricular
BRD	bloqueo de rama derecha
BRI	bloqueo de rama izquierda
DE	desviación estándar
DM	diabetes mellitus
EC	ensayo clínico
ECG	electrocardiograma
EEF	estudio electrofisiológico
EHRA	European Heart Rhythm Association
ESC	European Society of Cardiology
FA	fibrilación auricular
FC	frecuencia cardíaca
GC	gasto cardiaco
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HBA	hemibloqueo anterior
HBP	hemibloqueo posterior
HI	holter implantable
HO	hipotensión ortostática
HSC	hipersensibilidad seno carotídeo
HTA	hipertensión arterial
lpm	latidos por minuto
mm Hg	milímetros de mercurio
MP	marcapasos
MS	muerte súbita
MSC	masaje del seno carotídeo
NS	no significativa
NTG	nitroglicerina
OR	odds ratio
PA	presión arterial

PMB	prueba en mesa basculante
POTS	síndrome de taquicardia postural ortostática
PTC	pérdida transitoria de conciencia
REI	registrador de eventos implantable
SNM	síncope neuromediado
SOD	síncope de origen desconocido
SVV	síncope vasovagal
TCE	traumatismo craneoencefálico
T-LOC	transient loss of consciousness (ver PTC)
TV	taquicardia ventricular
TVNS	taquicardia ventricular no sostenida
VV	vasovagal

RESUMEN DEL TRABAJO

Resumen del trabajo

Antecedentes: La evidencia científica ha puesto en entredicho el valor diagnóstico y pronóstico de la prueba de mesa basculante (PMB) en el manejo del síncope. Actualmente la indicación de la PMB ha quedado limitada a la evaluación del síncope de perfil neuromediado (SNM) y al síncope de origen desconocido (SOD) sin evidencia de cardiopatía. Una nueva interpretación de esta prueba plantearía su utilización para predecir la respuesta clínica a una futura implantación de marcapasos en este tipo de patología.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio es evaluar el valor pronóstico de la PMB para predecir la recurrencia del síncope en pacientes remitidos para el estudio de síncope de perfil neuromediado o de origen desconocido en el seguimiento a largo plazo. Los objetivos secundarios son describir la experiencia en el manejo actual del SNM y/o SOD y evaluar la capacidad de la PMB para predecir la recurrencia de síncope tras una futura implantación de marcapasos.

Metodología: Se trata de un estudio prospectivo observacional de centro único en el que se incluyeron de forma consecutiva pacientes con síncope derivados para la realización de una PMB desde el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2014. La visita basal incluyó una recogida de datos clínicos referentes al síncope, de pruebas complementarias y del resultado de la PMB (protocolo con fase de provocación con nitroglicerina sublingual y respuesta obtenida siguiendo la clasificación VASIS). El manejo clínico y el tratamiento se dejó a criterio de los médicos especialistas remitentes y se realizó el seguimiento de todos los pacientes hasta el año 2015. Se realizó un análisis descriptivo e inferencial utilizando los test estadísticos en función de la naturaleza de las variables, con un nivel de significación $p < 0,05$. El estudio recibió la aprobación del Comité de Bioética del CHPC y se siguieron las recomendaciones de la Declaración de Helsinki en su elaboración.

Resultados: Se incluyeron un total de 305 pacientes (edad 51 ± 19 años, 50% varones, 26% fumadores, 27% dislipémicos, 31% hipertensos y 9% diabéticos). Hubo 22 pacientes

con cardiopatía previa (7%), y tres del total de los pacientes (0,01%) eran portadores de marcapasos. Se realizó un seguimiento durante una mediana de 62 meses (rango 11-107 meses). En el seguimiento hubo recurrencia del síncope en el 30% de los casos (n=92). En el análisis univariado se observó un mayor porcentaje de pruebas positivas en el grupo que presentó recurrencia de síncope (71% frente al 59%; p=0,04), pero no se hallaron diferencias significativas en el porcentaje de respuestas positivas siguiendo la clasificación VASIS ni en la presencia o no de asistolia. En el análisis multivariado las variables que se asociaron independientemente a la recurrencia de síncope fueron el cortejo vegetativo como síntoma acompañante del episodio (HR 2,87 (IC 1,52-5,43), p=0,001) y la presencia de alteraciones en el ECG basal (3,72 (IC 1,43-9,66), p= 0,007). Otros eventos evaluados fueron: Holter implantable 6% (n=19), implantación de marcapasos definitivo 6% (n=19), mortalidad total 3,6% (n=11) y mortalidad de causa cardíaca < 1% (n=1). Se evidenció síncope tras implante de marcapasos en 6 de los pacientes. En el grupo de pacientes con recurrencia de síncope tras marcapasos hubo un mayor porcentaje de ECG normal (p=0,034), quedando englobadas todas las alteraciones de tipo bloqueo de rama izquierda en el grupo sin recurrencia (p=0,07). El resultado de la PMB había sido positivo en el 100% de los pacientes con recurrencia de síncope tras marcapasos (n=6) frente al 61% del grupo sin recurrencia (n=13)(p=0,07).

Conclusiones: En la evaluación del síncope neuromediado y de etiología desconocida sin cardiopatía estructural asociada, el resultado positivo de la prueba de mesa basculante puede predecir la recurrencia del síncope a largo plazo, pero no así la presencia o no de asistolia o el tipo de respuesta VASIS obtenida. En los pacientes con síncope de perfil neuromediado a los que se plantea la electroestimulación, el resultado de PMB puede ser de utilidad para predecir el éxito de dicha terapia, con una mayor probabilidad de fracaso en aquellos pacientes con un resultado positivo. Son necesarios más estudios que confirmen los resultados observados.

Palabras clave: Prueba de mesa basculante, síncope neuromediado, clasificación VASIS, asistolia, marcapasos.

1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción.

1.1 Importancia del síncope.

El síncope es un cuadro clínico de una alta incidencia en la población general que causa una gran tasa de visitas médicas y hospitalizaciones. En muchos de los casos el síncope es debido a procesos banales y tiene un pronóstico benigno, pero en ocasiones este se deberá a procesos muy graves capaces de poner en peligro la vida del paciente. El médico que evalúa el síncope se enfrenta a una larga lista de posibles causas. Dado el gran número de pacientes que consultan por un síncope y sus múltiples etiologías, existe el riesgo por un lado de utilizar de forma indiscriminada pruebas diagnósticas en pacientes con patología irrelevante, y por otro lado, existe el riesgo de infravalorar a pacientes con patología de gravedad. Por esta razón, la evaluación del síncope debe ser siempre muy sistemática y estar bien protocolizada. Existen guías y documentos de consenso que tratan de ordenar el manejo del síncope, pero a pesar de ello, y de los indudables avances obtenidos en los últimos años, el manejo del síncope sigue siendo complejo y muy heterogéneo. [1-3]

El diagnóstico de síncope es casi siempre presuntivo. Se basa principalmente en evaluar las características clínicas del episodio relatado por el propio paciente y por el testimonio de acompañantes. La batería de pruebas diagnósticas es variada y difiere en muchas ocasiones según la especialidad evaluadora, que hacen de él un problema multidisciplinario. Por su frecuencia y su universalidad, todo médico debe tener conocimientos de cómo orientar el diagnóstico etiológico del paciente con síncope y especialmente, debe saber como estratificar el riesgo de estos episodios. Durante los últimos años se han producido novedades relevantes en la patología del síncope. Se ha avanzado en el conocimiento de sus mecanismos fisiopatológicos, se ha puesto en claro el valor real del tratamiento farmacológico y de los dispositivos de estimulación y se han diseñado estrategias efectivas para su manejo tanto en la atención en urgencias como

durante el seguimiento, a la vez que se ha propuesto la creación de unidades especializadas en esta patología.

1.2 Definición del síncope.

El término síncope deriva del griego “synkope” (syn=con; kóptein=cortar), referido a corte o interrupción de la conciencia. El síncope se define como una pérdida brusca y transitoria de conciencia, asociada a ausencia de tono postural, seguida de una recuperación espontánea, rápida y completa.[1, 4-7]

El síncope, desde el inicio de la pérdida de conciencia hasta su recuperación, es rápido, y la duración de la pérdida de conciencia suele ser muy breve, de unos pocos segundos habitualmente. Datos de un estudio observacional concluyeron que la duración medida de un total de 56 episodios sincopales era de 5 a 22 segundos.[8].

La pérdida de conciencia puede aparecer de forma brusca o puede, en muchos casos, precederse de pródromos, ya sea náuseas, palpitaciones, dolor torácico u otros síntomas variados, y se suele acompañar de caída. La duración de estos síntomas premonitorios también suele ser breve. A veces, sin embargo, la pérdida de conocimiento ocurre sin aviso. El término presincopal se utiliza para indicar síntomas y signos que tienen lugar antes de la pérdida de conciencia y es sinónimo de aviso o prodrómico. El término presíncope en la práctica clínica se utiliza para describir un estado que se parece al aviso del síncope pero no se sigue de pérdida de conciencia.

En el año 2001 el “Task Force on Syncope” de la Sociedad Europea de Cardiología introdujo el concepto de hipoperfusión cerebral como causa fisiopatológica del síncope, incluyéndola así en su definición y matizando que aquellos procesos en los que la pérdida de conciencia no quede claro que se deba a hipoperfusión cerebral quedan redefinidos con el término de pérdida transitoria de conciencia (*Transient Loss of Consciousness*, TLOC)[5, 9, 10]. Por definición la recuperación de la conciencia es rápida y sin secuelas neurológicas. Así pues, la presencia de síntomas neurológicos o la recuperación

incompleta nos deber orientar hacia otras etiologías, como intoxicaciones o un accidente cerebrovascular.

En esa definición se incluyeron los conceptos fundamentales del síncope, es decir, que hubiera pérdida de conciencia, que dicha pérdida de conciencia fuera transitoria y que el paciente se recuperara de ella espontáneamente, sin necesidad de una intervención terapéutica y sin secuelas. Asimismo, en esa definición se establecía que, para que un episodio de pérdida transitoria de conciencia se pudiera etiquetar de síncope, el mecanismo tenía que ser la hipoperfusión cerebral transitoria.

Otras entidades clínicas que pueden presentarse como cuadros de pérdida transitoria de conciencia, como las crisis epilépticas o las intoxicaciones, serán planteadas en el diagnóstico diferencial con el síncope. [11]

TABLA 1. Diagnóstico diferencial de la pérdida transitoria de conciencia. [11]

Epilepsia
Alteraciones metabólicas (hipoglucemia, hipoxia, otras)
Intoxicaciones
Accidente isquémico transitorio
Caídas inexplicadas
Drop attack
Pseudosíncope psicógeno
Cataplejía

1.3 Características y fisiopatología del síncope.

Las características fundamentales que definen al síncope han sido ya previamente descritas y son, la pérdida transitoria de conciencia y su forma de presentación, que debe ser transitoria, de inicio rápido, duración corta y recuperación espontánea.

El mecanismo fisiopatológico que causa la pérdida de conciencia en el síncope es la hipoperfusión global transitoria. El síncope se debe a una caída brusca del flujo cerebral que produce un déficit transitorio del metabolismo cerebral. [12, 13] Las necesidades energéticas del cerebro son muy elevadas y el metabolismo cerebral depende del aporte circulatorio. Los vasos cerebrales poseen la capacidad de la autorregulación para mantener el flujo cerebral según sus necesidades. Cuando se produce una caída tensional con cifras de presión arterial media menor de 60 mm Hg la autorregulación cerebral es incapaz de mantener el flujo, con la consiguiente disfunción cerebral y pérdida de conciencia.

La característica común a todos los mecanismos fisiopatológicos del síncope es una caída de la presión arterial sistémica con una reducción global del flujo sanguíneo cerebral. Un cese súbito del flujo sanguíneo cerebral de 6-8 segundos es suficiente para causar la pérdida de conciencia. La presión arterial sistémica está determinada por el gasto cardiaco (GC) y la resistencia vascular periférica. El descenso de uno de estos dos parámetros puede ser motivo de síncope. Las causas de descenso de las resistencias vasculares periféricas pueden ser por una actividad refleja inadecuada, en el caso del síncope reflejo o neuromediado, o por un fallo del sistema nervioso autónomo, en el que las vías vasomotoras simpáticas son incapaces de aumentar la resistencia vascular periférica total en respuesta a la posición vertical o bipedestación. Las causas de disminución del GC de forma transitoria puede ser debido a una bradicardia en el caso del síncope reflejo con respuesta cardioinhibidora. Otros escenarios pueden ser por ejemplo las arritmias y la enfermedad pulmonar tipo tromboembolismo pulmonar agudo.

Tanto en el síncope reflejo como en la hipotensión ortostática se dan los dos fenómenos fisiopatológicos. En el síncope reflejo los mecanismos cardiovasculares reflejos que normalmente son útiles en el equilibrio de la circulación se vuelven temporalmente inadecuados en respuesta a un desencadenante, como puede ser la bipedestación prolongada, produciendo vasodilatación y/ o bradicardia, y por tanto un descenso en la presión de perfusión global, con la consiguiente hipoperfusión cerebral. En la hipotensión ortostática (HO) y síndromes de intolerancia ortostática la disfunción del sistema nervioso autonómico está crónicamente afectada y produce una vasoconstricción deficiente en la bipedestación. La HO se define como una disminución anormal de la presión arterial sistólica al ponerse de pie.[1, 12]

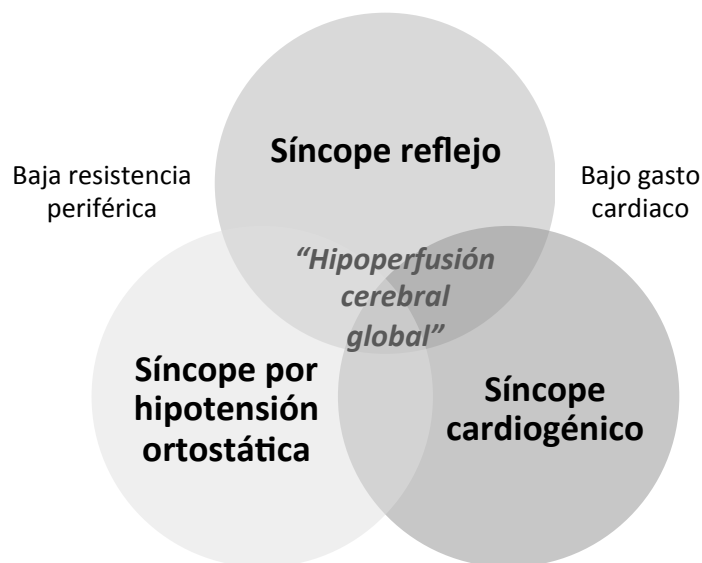


Figura 1. Bases fisiopatológicas de la clasificación. Basado en guía ESC 2009. [1] [14]

1.4 Epidemiología del síncope.

El síncope es una entidad clínica muy prevalente producida por múltiples procesos etiológicos y con una alta incidencia en la población general, siendo un motivo frecuente de consulta tanto en atención primaria como en urgencias. Suele ser un proceso benigno y autolimitado, pero en ocasiones, como ya se ha comentado, se deberá a procesos graves por riesgo de muerte súbita. Al ser un evento episódico y muy transitorio no se puede aplicar el concepto clásico de prevalencia, usándose el concepto de prevalencia vital, definido como la proporción de población que lo ha experimentado al menos una vez a lo largo de la vida.

El síncope es común en la población global y el primer episodio se presenta en edades características. Alrededor del 1% de los niños pequeños puede tener una forma de síncope vasovagal. Hay una prevalencia muy alta de primeros episodios sincopales en personas entre los 10 y los 30 años, con un pico de un 47% en mujeres y un 31% en varones alrededor de los 15 años. El síncope reflejo es, con diferencia, la causa más común. Es poco habitual que aparezca el primer episodio más allá de los 60 años, pero si parece existir un pico de recurrencia de episodios por encima de esa edad tanto en varones como en mujeres. [15-17]

En un estudio de síncope publicado en el año 1985 y basado en población de Framingham se incluyeron un total de 5209 personas con edades comprendidas entre 30 y 62 años, de las cuales un 3% de los hombres y un 3,5% de las mujeres presentaron algún episodio de síncope. De estos, el 79% de los hombres y el 88% de las mujeres tuvieron un síncope definido como síncope aislado en ausencia de enfermedad cardíaca y/o neurológica.[18] Los mismos investigadores del estudio Framingham en el año 2001 actualizaron estos datos, describiendo que la incidencia de un primer episodio de síncope era del 6,2 por 1000 personas año, con un destacado aumento de ésta a partir de los 70 años. [4] En un estudio poblacional realizado en los Países Bajos se analizaron 548 personas con una edades comprendidas entre 35 y 60 años. Un 35% de todos ellos

habían tenido un síncope en algún momento de sus vidas, siendo los 18 años la edad media en la que se presentaba el primer episodio. El síncope fue recurrente en el 67% de los casos y solo un 37% solicitaron atención médica por estos episodios. [15]

TABLA 2. Causas de síncope en la población global. Tabla modificada tabla ESC 2009

Características	Fuente	Reflejo, %	HO, %	Cardiaco, %	No sincopal, %	Causa desconocida, %
Población global	Framingham estudios [18]	21	9,4	9,5	9	37
Urgencias	Ammirati et al[19]	35	6	21	20	17
	Blanc et al[20]	48	4	10	13	24
	Disertori et al[3]	45	6	11	17	19
Atención especializada	Alboni et al[21]	56	2	23	1	18
	Brignoli et al[2]	65	10	13	6	5

HO: hipotensión ortostática.

En la Comunidad Valenciana se realizó un estudio para determinar la prevalencia de síncope llevado a cabo en 2158 personas pertenecientes a distintos grupos de edad. De todos los encuestados un total de 294 personas habían tenido al menos un episodio sincopal. El síncope fue algo más prevalente en las mujeres que en los hombres, y se encontró una mayor prevalencia en las mujeres en el grupo comprendido entre 14 y 19 años y en los hombres en el grupo de mayores de 60 años.[12]

En los servicios de urgencias la pérdida de conciencia en una causa habitual de consulta. La incidencia calculada en diversos estudios oscila entre el 1-3%, y de estos pacientes un 43-98% serán hospitalizados. [19, 20, 22]. El registro GESINUR es un estudio multicéntrico y observacional llevado a cabo en Sistema Sanitario Público español en el que participaron un total de 19 hospitales. Se recogieron todos los episodios de pérdida de conciencia atendidos durante un mes en los correspondientes departamentos

de Urgencias. Se incluyeron un total de 1419 pacientes, lo que supone una prevalencia del 1,14%. Estos datos son congruentes con lo publicado en otras series internacionales, con la diferencia que en la serie española la tasa de ingreso hospitalario fue menor, siendo tan solo del 25%. [23]

En lo referente a la edad solo un pequeño porcentaje de pacientes (<5%) presentan el primer episodio sincopal después de los 40 años. La mayoría de ellos debutan en la adolescencia, pero sin embargo parece que existe un pico de incidencia por encima de los 65 años tanto en varones como en mujeres como se demuestra en el estudio de Framingham, en el que la incidencia de síncope mostró un aumento pronunciado después de los 70 años de edad. [4, 15]

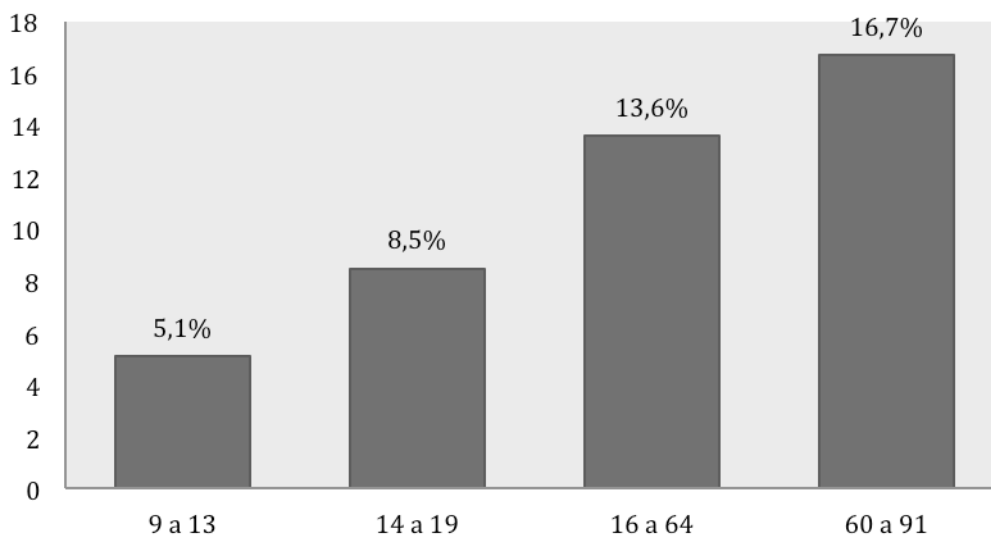


Figura 2. Porcentaje de pacientes con síncope en los distintos grupos de edad en el estudio SPGV. [12, 24]

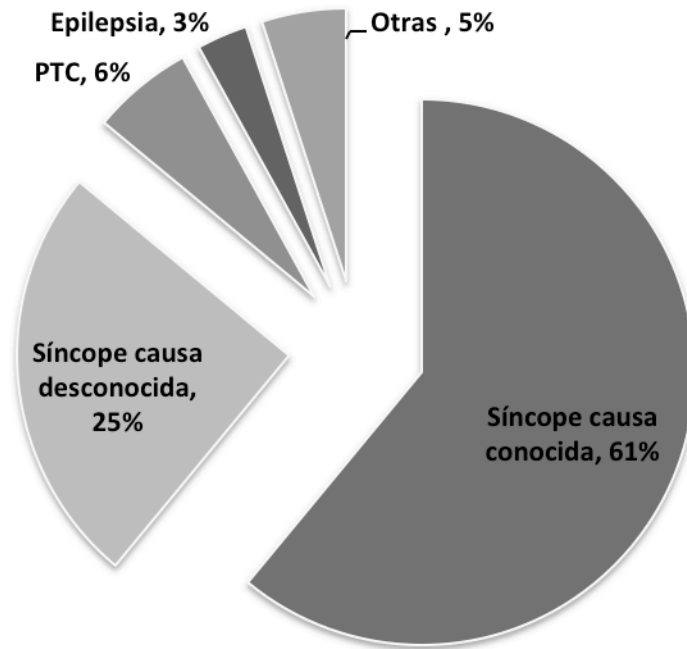


Figura 3. Diagnóstico general en el servicio de urgencias de las pérdidas de conciencia incluidas en el estudio GESINUR. Abreviaturas: PTC, pérdida transitoria de conciencia. [23]

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DEL SÍNCOPE [11]

1.5 Etiología del síncope.

El síncope puede clasificarse por su mecanismo fisiopatológico o por su etiología. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos que lo causan se encuentran la hipovolemia vascular, el fallo de adaptación al ortostatismo, reflejos anormales, una alteración cerebrovascular o la disfunción cardíaca. En la práctica clínica vemos como varios de estos mecanismo se asocian como causa del síncope, y es por ello que la forma más habitual de clasificar al síncope es la etiológica.

La causa etiológica más frecuente es la respuesta neuromediada, en la que cabe distinguir el síncope vasovagal, los síncope situacionales y los síncope por hipersensibilidad del seno carotídeo. La segunda causa son las arritmias, ya sean bradiarritmias o taquiarritmias, habitualmente en pacientes con alteraciones del electrocardiograma (ECG) o con diversos grados de cardiopatía estructural. Menos frecuentes son los síncope debidos a hipotensión ortostática, habitualmente secundarios a disfunción autonómica o la administración de fármacos. Ocasionalmente el síncope es la forma de presentación clínica de diversas afecciones cardiopulmonares agudas, como la tromboembolia pulmonar, el infarto de miocardio o el taponamiento cardíaco, y de forma excepcional pueden deberse a un síndrome de robo de la subclavia. [1, 10-12].

REFLEJO O NEUROMEDIADO

Vasovagal
Situacional
Síndrome de seno carotídeo
Formas atípicas

CARDIOGÉNICO

ARRÍTMICO

Bradiarritmia
Taquiarritmia
Disfunción marcapasos/ desfibrilador

CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL

Cardiopatía isquémica
Cardiopatía valvular
Taponamiento cardiaco
Tumores cardiacos, trombos
Miocardiopatías

HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

Funcional
Hipovolemia
Neurológica (fallo autonómico)

SÍNCOPE POR PATOLOGÍA VASCULAR

Dissección aórtica
Embolismo pulmonar
Hipertensión pulmonar

SÍNCOPE DE CAUSA VASCULO-CEREBRAL

Síndrome robo subclavia
Migraña vertebro-basilar

En el estudio Framingham el síncope vasovagal fue responsable del 21,2% de todos los episodios, el síncope cardiaco 9,5% y la hipotensión ortostática el 9,4%. En un 37% de los casos el síncope se consideró de causa desconocida.[4] Un estudio prospectivo de 341 pacientes encontró la siguiente distribución de causas: síncope neuromediado, incluyendo los episodios vasovagales 58%, síncope cardiogénico (bradi/ taquiarritmias o cardiopatía estructural) 23%, enfermedad neurológica 1%, síncope inexplicado 18%.[21] En otra serie mayor el porcentaje de síncope inexplicado llegaba a ser del 41%.[25] En el estudio GESINUR donde se evaluaron pacientes atendidos en urgencias por pérdida de conciencia, el diagnóstico de síncope fue de origen inexplicado en el 28,5% de los casos. [23]

En cualquier caso, es importante destacar que, si bien la causa fundamental del síncope suele ser uno de los tres mecanismos que se han comentado, en muchas ocasiones hay más de un mecanismo que contribuye al episodio sincopal. Así, por ejemplo, en el síncope neuromediado hay un componente vasodilatador y un componente cardioinhibidor, y en el síncope por taquiarritmias se ha podido ver que al inicio de la taquiarritmia hay una hipotensión transitoria debida a un mecanismo reflejo de mala adaptación inicial a la taquicardia brusca que se recupera posteriormente. En un ensayo clínico realizado a pacientes con síncope de etiología indeterminada, con ECG normal y sin cardiopatía estructural, el hallazgo más común en los pacientes con síncope fue la asistolia debida a paro sinusal.[26]

1.6 Evaluación inicial del paciente con síncope.

Como se señala en las guías de la ESC 2009, la evaluación inicial del paciente con pérdida transitoria de la conciencia debe incluir una cuidadosa historia, el examen físico, incluyendo la medición de la presión arterial, y el electrocardiograma. Es fundamental obtener una historia clínica detallada, especialmente centrada en determinados aspectos del propio episodio sincopal y una exploración enfocada a valorar la presencia de datos de cardiopatía que puedan tener relación causal con episodio. La evaluación debe responder a tres preguntas clave: ¿Es un episodio sincopal, una pérdida transitoria de conciencia o una alteración de otro tipo? ¿Cuál es la etiología sospechada? ¿Hay evidencia de alto riesgo? [1, 11, 12]

La importancia de la evaluación clínica inicial ha sido evaluada en un estudio de 650 pacientes atendidos en un servicio de urgencias por síncope. La evaluación clínica inicial, incluyendo el masaje del seno carotídeo, ECG, y las pruebas de laboratorio básico, estableció una presunta causa del síncope en el 69% de los casos; entre los 67 pacientes que se sometieron a las pruebas selectivas cuando se sospechaba clínicamente una causa específica, el diagnóstico se estableció en el 73%. Por contra, entre los 122 pacientes restantes en los que la evaluación clínica y pruebas específicas no eran concluyentes, un extenso estudio diagnóstico cardiovascular establecía la causa en sólo el 25%. [27]

Es importante destacar que, dado que el síncope es un fenómeno transitorio que no deja secuelas, no hay una prueba objetiva que permita confirmar si el paciente ha sufrido o no un síncope ni, en la mayoría de las ocasiones, establecer su causa [11, 21, 28]. La única información que podemos obtener proviene de la historia clínica con una descripción detallada de los desencadenantes, los síntomas previos, lo que ha ocurrido durante el episodio sincopal y la forma de recuperación. Asimismo, la información sobre la cronología de la historia de los síncope, tanto en lo que se refiere a la duración de la historia sincopal como en cuanto a la frecuencia de los episodios durante los últimos meses o años, sobre los antecedentes personales de cardiopatía u otras enfermedades,

la historia farmacológica o los antecedentes médicos son fundamentales para intentar aclarar si el paciente ha tenido un síncope o no, para diagnosticar la etiología y para una estratificación de riesgo que nos permita realizar una toma de decisiones adecuada. Todos estos datos se obtienen con un interrogatorio detallado, no sólo del paciente, sino de los testigos del episodio si los hay.

La exploración física es asimismo importante, pero suele dar poca información referente a la etiología, a excepción de que se descubra la presencia de un soplo sugestivo de estenosis aórtica, signos de insuficiencia cardiaca o una respuesta claramente patológica al ortostatismo activo o al masaje del seno carotídeo (MSC).

Se debe realizar un ECG a todos los pacientes que consultan por un episodio sincopal. Esto es importante porque, si bien el desencadenante emocional es precisamente una de las características del síncope vasovagal, hay algunas afecciones cardiogénicas, como el síndrome de QT largo congénito o la taquicardia ventricular catecolaminérgica, que se desencadenan por un estímulo adrenérgico que en ocasiones puede confundirse con el desencadenante emocional de un síncope reflejo. Por otro lado, dado que se ha descrito cierta superposición entre el síncope reflejo y otras formas de canalopatía como, por ejemplo, el síndrome de Brugada, se debería descartar la presencia de alteraciones del ECG en todos estos pacientes.

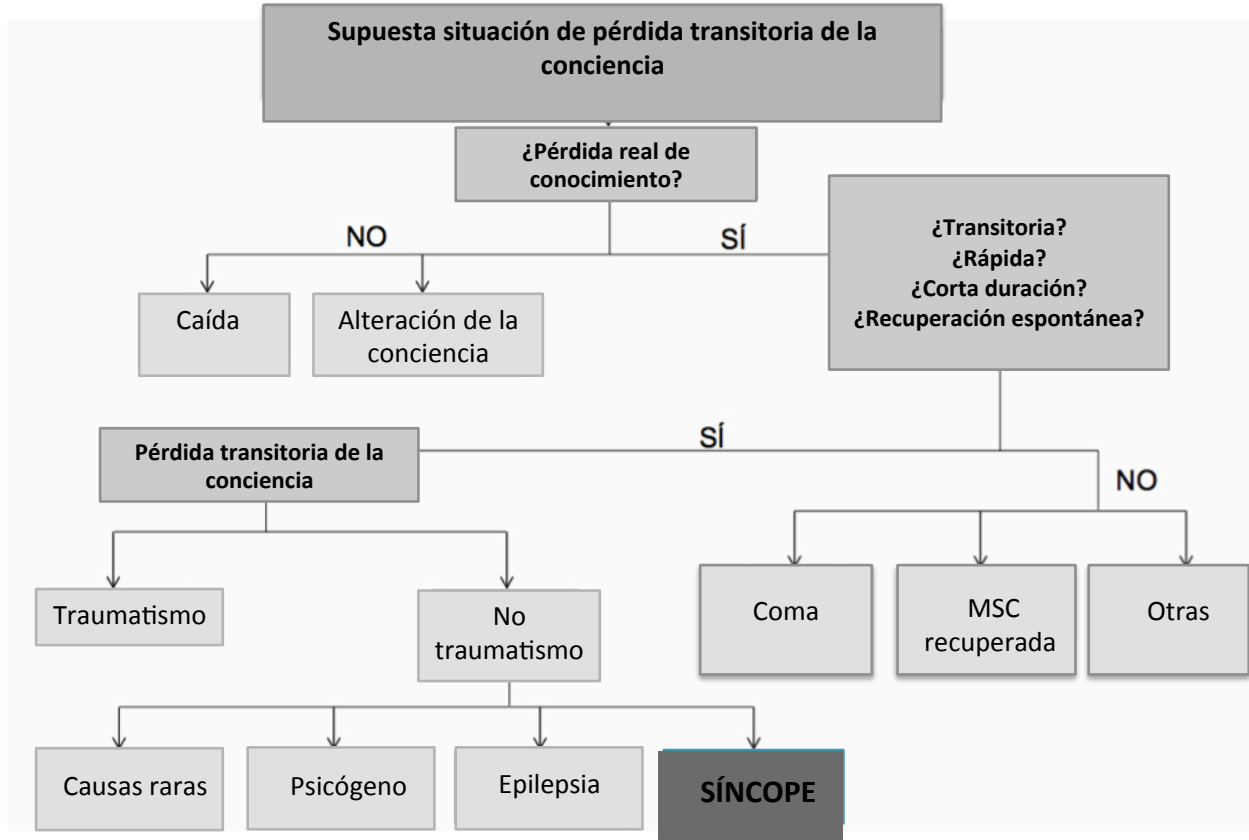


Figura 4. Algoritmo del manejo terapéutico del síncope. Basado en Mereu et al.[29] Abreviaturas: MSC: muerte súbita cardíaca.

1.7 Pronóstico y estratificación de riesgo asociado al síncope.

Uno de los objetivos fundamentales en la evaluación clínica inicial de los pacientes con síncope es establecer una estratificación según el riesgo de presentar una causa potencialmente letal de síncope. En un número muy importante de sujetos, la evaluación inicial se realiza en los servicios de urgencias, siendo responsabilidad de los médicos de estas unidades identificar y tratar los procesos de riesgo vital inminente, y en el resto, realizar una estratificación de riesgo aunque la causa final del síncope no se conozca.

En los últimos años han aparecido varias publicaciones que han identificado una serie de variables predictoras de eventos cardiovasculares graves, entre ellos la muerte, a medio y corto plazo en pacientes con historia sincopal. Colivicchi et al desarrollaron un índice de estratificación de riesgo basado en datos de 270 pacientes provenientes del estudio OESIL-2. En este estudio, la mortalidad total fue de 11,5%. En el análisis multivariado encontraron cuatro factores con valor predictivo independiente para mortalidad: edad > 65 años, antecedentes de enfermedad vascular, síncope sin pródromos y ECG anormal. El score de riesgo OESIL se basa en estos cuatro parámetros, donde la presencia de cada uno de ellos suma 1 punto. Los pacientes con puntuación 0 presentaron una mortalidad de 0% al año, pero en cambio con puntuación 3 el riesgo de muerte al año aumentó hasta 34,7% y con puntuación de 4 hasta el 57,1%. [30]

Otro índice de estratificación de riesgo que también se ha utilizado en los servicios de urgencias ha sido el índice de EGSYS. Este índice consta de 6 variables clínicas que se puntúan de -1 a +4. Los pacientes con una puntuación ≥ 3 presentaron una mortalidad significativamente superior a los pacientes con una puntuación < 3 (17% frente al 3%, $p < 0,001$). [31]

Por todo lo argumentado, las guías más recientes [1, 6, 32] han hecho especial hincapié en la estratificación inicial del riesgo de los pacientes que presentan episodios de pérdida transitoria de conciencia y a los que no se llega al diagnóstico etiológico tras la evaluación inicial. Entre el 6 y el 30% de los pacientes, en función de la edad y el contexto en que se analicen, presentan un síncope debido a una causa cardíaca, que a veces es la primera manifestación de su enfermedad y puede ser un marcador de mal pronóstico, con riesgo de muerte súbita.

El pronóstico de un paciente con síncope está directamente relacionado con la etiología del síncope y con las comorbilidades subyacentes y no tanto con el episodio sincopal en sí, y en base a esto los pacientes pueden clasificarse en diferentes categorías de riesgo. [4] En ausencia de enfermedad cardíaca la mayoría de pacientes tendrán una baja tasa de recurrencia de síncope y una excelente supervivencia a largo plazo.

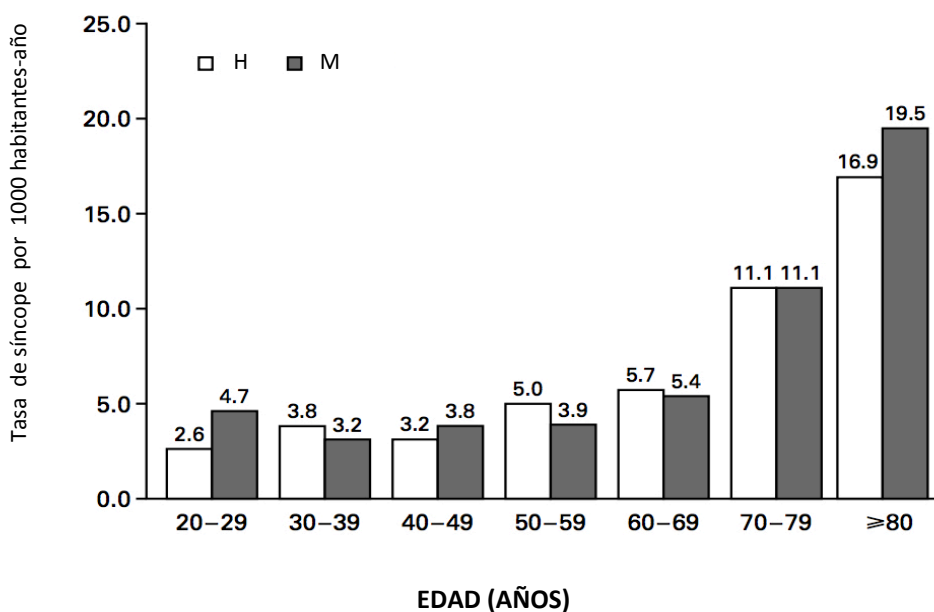


Figura 5. Incidencia de síncope según grupo de edad y sexo. Basado en Soteriades et al.[4] Abreviaturas: H=hombres; M=mujeres.

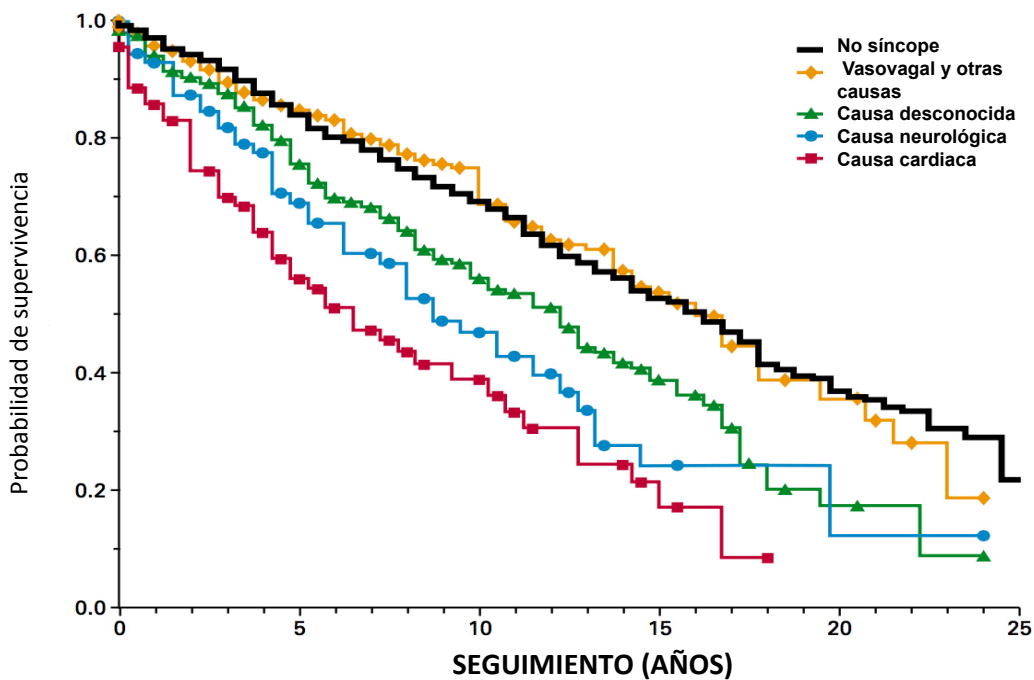


Figura 6. Supervivencia de pacientes con síncope según etiología y personas sin historia de síncope. Basado en Soteriades et al.[4]

Los pacientes con enfermedad cardiovascular tienen una tasa de mortalidad global y de muerte súbita cardíaca a la del resto de etiologías. [14, 33]. Así, por ejemplo, los pacientes jóvenes con síncope reflejo sin cardiopatía estructural ni canalopatías tienen un pronóstico excelente, con un riesgo de MS similar al de la población general de su misma edad y sexo (<1% anual) en contraposición a los pacientes con disfunción ventricular severa y causa cardíaca de su síncope que tienen un mayor riesgo de mortalidad total y súbita (11,1% y 6,6% anual, respectivamente). Sin embargo, es difícil saber si el síncope contribuye de forma independiente en el pronóstico ya que muchos de estos pacientes tienen otras enfermedades crónicas asociadas. En un estudio se comparó el pronóstico de pacientes con y sin síncope ingresados en una unidad de cuidados intensivos con una misma enfermedad cardiovascular e informó que el pronóstico a largo plazo era independiente del síncope y dependía principalmente de la enfermedad de base.[34]

En los datos obtenidos del estudio Framingham se pudo observar como los pacientes con enfermedad cardiovascular y síncope tenían la misma tasa de mortalidad que aquellos con enfermedad cardiovascular equivalente pero sin síncope. De los 7.814 pacientes incluidos en el estudio, se analizaron 727 pacientes que presentaron al menos un episodio sincopal durante un seguimiento medio de 17 años. La media de edad fue $51,1 \pm 14$ años (rango 20-96 años). La causa del síncope se clasificó en 4 grupos. El síncope vasovagal fue el más frecuente, responsable del 21,2% de los episodios, seguido por el síncope cardíaco (9,5%) y la hipotensión ortostática (9,4%). Hubo un 37% de pacientes donde no se estableció un diagnóstico, clasificándose como síncope de causa desconocida. Durante 8,6 años de seguimiento, los pacientes con síncope presentaron un 31% de incremento del riesgo de muerte respecto a los pacientes sin síncope. Este riesgo fue el doble en los pacientes con síncope de perfil cardíaco, independientemente de si los pacientes tenían o no antecedentes de cardiopatía. Los pacientes con síncope de causa no conocida también presentaron un aumento del riesgo de muerte respecto a los pacientes sin síncope. Sin embargo, el grupo de pacientes con síncope vasovagales presentaba un pronóstico similar al grupo control.[18]

La severidad y el impacto clínico de los episodios sincopales están determinados no sólo por su etiología, sino también por otras circunstancias, como el modo de presentación, la tasa de recurrencias o la situación profesional del paciente. Los síncope ocasionales de etiología vasovagal, con desencadenantes y pródromos reconocibles, son una situación clínica benigna, habitualmente bien tolerada y de buen pronóstico. Por el contrario, un solo episodio sincopal brusco en un paciente con bloqueo de rama izquierda y disfunción ventricular es una situación potencialmente maligna que puede comprometer la vida del paciente. El síncope neuromediado en la mayoría de los casos tiene buen pronóstico, aunque hay pacientes con este tipo de síncope en los que, bien por presentar episodios muy recurrentes o bruscos, o bien porque desarrollan alguna actividad laboral de riesgo, estos tienen un impacto negativo y pueden afectar gravemente a la calidad de vida.

La edad, el sexo, y otras enfermedades concomitantes también son determinantes en el pronóstico. Los pacientes que requieren hospitalización suelen estar más enfermos y ser más mayores, con tendencia a una mayor mortalidad, independiente del síncope o de su causa. Los hombres son más propensos que las mujeres a tener enfermedad cardíaca subyacente y a presentar un evento cardíaco durante el seguimiento. [35]

TABLA 4. Criterios de riesgo que requieren evaluación inmediata u hospitalización. [36]

Presencia de cardiopatía isquémica o dilatada con FE < 35%
Antecedentes de necrosis miocárdica
Presencia de insuficiencia cardíaca
Episodios de TVNS
Bloqueo bifascicular (BRI o BRD más HBA o HBP) o QRS \geq 120 ms
Preexcitación
QT largo o corto
Historia familiar de muerte súbita
ECG con patrón tipo Brugada

FE: fracción de eyección; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; BRI: bloqueo de rama izquierda. BRD: bloqueo de rama derecha; HBA: hemibloqueo anterior, HBP: hemibloqueo posterior, ECG: electrocardiograma.

La forma de presentación del episodio sincopal también es importante en la valoración pronóstica. La presentación brusca del síncope, sin pródromos, es más común entre los pacientes con síncope de etiología cardíaca. Sin embargo hay que tener en cuenta que la prevalencia del síncope no cardiogénico es mucho más alta, con lo que no todos aquellos episodios de síncope sin pródromos serán de etiología cardíaca. De hecho, en un estudio realizado en pacientes que acudieron a urgencias por síncope no se identificaron síntomas prodrómicos en el 52% de los síncope de causa cardíaca frente al 26% de los casos de etiología no cardíaca, aunque teniendo en cuenta el cómputo global de los casos de presentación súbita del síncope sin pródromos los datos ofrecidos eran 56% sin y 23% con patología cardíaca identificada.[31]

El número de episodios de síncope puede predecir el riesgo de recurrencia. Esto se puso de manifiesto en una serie de 80 pacientes en los que el 90% de los que tenían un solo episodio de síncope se mantuvieron libres de recurrencia a los 23 meses sin tratamiento médico y con independencia de los resultados de una prueba de mesa basculante. Por el contrario, el 54% de los pacientes con dos o más episodios sincopales experimentaron recurrencias. [25] En un estudio de 85 pacientes con síncope recurrente de origen y con estudio por holter implantable (HI), la etiología por arritmia estuvo presente en el 64% de los eventos sincopales bruscos. Por contra, el presíncope (mareos, mareos, vértigo, inestabilidad) fue un síntoma inespecífico que se asoció a ritmo cardiaco normal en el 75% de los episodios. [37]

A pesar de las diferentes causas, la tasa de recurrencia de síncope es sorprendentemente similar. En una revisión de 433 pacientes, la incidencia acumulada de recurrencia del síncope a los tres años fue del 31% en la etiología cardiaca, 36% en la no cardiaca y 43% en la etiología desconocida.[38] En los pacientes con síncope neuromediado, el tiempo hasta la primera recurrencia después de una prueba de mesa basculante predijo la frecuencia de síncope: 1,35 episodios por mes, cuando la primera recurrencia fue del plazo de un mes en comparación con 0,12 episodios por mes, cuando el primera recurrencia fue más tardía.[39]

Una vez realizada la estratificación de riesgo se debe plantear la realización de determinadas pruebas complementarias, algunas de ellas dirigidas a confirmar o descartar la presencia de cardiopatía y establecer su gravedad, y otras más específicas destinadas a poner de manifiesto el mecanismo del síncope en determinados pacientes. A los pacientes con sospecha de síncope cardiogénico se les deberá realizar un ecocardiograma y, en función del resultado y la sospecha clínica, se les indicará otro tipo de exploraciones, como pruebas de imagen, para descartar tipos específicos de cardiopatía o coronariografía en caso de sospecha de cardiopatía isquémica. La prueba de esfuerzo estará básicamente indicada para pacientes con episodios sincopales en relación con el ejercicio. Para los pacientes considerados de bajo riesgo, estas exploraciones sólo se indicarán en caso de síncope muy recurrentes y clínicamente graves o cuando haya riesgo elevado de traumatismo por motivos profesionales o actividades de ocio.

Los pacientes de bajo riesgo tienen una muy baja probabilidad de tener un síncope cardiogénico y en la mayoría de las ocasiones, si se trata de un primer episodio sincopal o si presentan episodios sincopales poco frecuentes, especialmente si son pacientes jóvenes, no suele ser necesario realizar más exploraciones. Lo que debe hacerse con estos pacientes es informarles de la benignidad del proceso. Sólo en caso de que presenten episodios recurrentes e inesperados que afecten a su calidad de vida se deberá plantear la realización de otras exploraciones con la finalidad de diagnosticar posibles etiologías no esperadas o evaluar con detalle los mecanismos finales del síncope para individualizar el tratamiento.

Los pacientes de alto riesgo deben ser evaluados de inmediato por varias razones. En primer lugar, porque la causa del síncope podría ser una arritmia grave que, de repetirse, podría comprometer la vida del paciente. En segundo, porque el síncope puede ser el marcador de una enfermedad cardíaca. Tras una valoración completa inicial, si no se confirma claramente la presencia de una arritmia como causa del síncope y se descarta una cardiopatía grave, la evaluación de estos pacientes puede realizarse de manera ambulatoria.

Uno de los problemas que hay con la mayoría de las exploraciones que habitualmente se utilizan para el estudio de pacientes con síncope es que son pruebas de provocación. En estas pruebas se intenta poner de manifiesto una serie de alteraciones que podrían ser causa de síncope pero, dado que no se puede comprobar su relación causal con el episodio sincopal espontáneo del paciente, suele haber dudas sobre su interpretación. Recientemente la disponibilidad de sistemas de registro de ECG prolongado ha permitido no sólo obtener más información diagnóstica en pacientes concretos, sino reinterpretar el valor de algunas de estas pruebas y conocer mejor el mecanismo de los síncope en determinados grupos de pacientes.

1.8 Síncope neuromediado.

1.8.1. Definición.

El síncope neuromediado (SNM) o reflejo es la causa de síncope más frecuente en cualquier contexto clínico. Se caracteriza por una respuesta inapropiada o alteración de reflejos normales que interfieren con los mecanismos de control circulatorio provocando bradicardia, vasodilatación o ambas. Este mecanismo reflejo es la causa más frecuente de síncope, es benigno en cuanto a supervivencia y en muchas ocasiones suele tener un curso autolimitado.

Existen varios tipos de síncope reflejos. El más frecuente es el síncope vasovagal (SVV) o desmayo común. Otras entidades pertenecientes a este grupo son la hipersensibilidad del seno carotídeo y los síncope calificados como situacionales (síncope deglutorio, defecatorio, miccional, tusígeno, etc) y las formas atípicas.[12, 40] El término vasovagal (VV) fue utilizado por primera vez en 1932 cuando Sir Thomas Lewis lo usó para describir un cuadro sincopal caracterizado fisiopatológicamente por la coexistencia de bradicardia e hipotensión arterial. En su descripción, Sir Lewis consideró como desencadenantes del episodio sincopal el estrés emocional, el dolor y determinados procedimientos médicos como las venopunciones. Posteriormente se demostró que existen otros estímulos que pueden desencadenar síncope con características fisiopatológicas similares. Entre ellos se encuentran maniobras que disminuyen el retorno venoso, el ortostatismo prolongado, los nitritos y esfuerzos intensos. Además, se han descrito como factores predisponentes ciertos estados, como el agotamiento, la falta de sueño, el ayuno prolongado o el consumo de alcohol y ciertas circunstancias ambientales como el calor o las aglomeraciones.

El SNM puede reconocerse por sus desencadenantes, como el miedo, el estrés emocional y el ortostatismo prolongado, y se caracteriza por síntomas prodrómicos típicos. La fobia a la vista de sangre o al daño corporal constituye uno de los grupos típicos de síncope vasovagal. En el SVV típico la pérdida de conciencia se precede de pródromos o síntomas premonitorios. Estos comprenden síntomas como el malestar

general, palidez, sudoración fría y sensación nauseosa. En ocasiones, los síntomas prodrómicos pueden estar ausentes o ser tan breves que el paciente no llega a reconocerlos.

Los mecanismos implicados en la aparición del síncope reflejo no están del todo bien aclarados. Parece que la vía final que determina la presentación de los episodios es una disminución del tono simpático, que causa una hipotensión arterial que se acompaña de un aumento del tono vagal, hecho que determina la incapacidad para aumentar la frecuencia cardíaca de forma compensadora. En un estudio se demostró que durante los episodios vasovagales existía una vasoconstricción de las arterias cerebrales que agravaba la hipoperfusión cerebral durante el episodio de hipotensión. [41]

1.8.2. Epidemiología del síncope neuromediado.

El síncope neuromediado es un proceso muy común en la población general. Los estudios epidemiológicos muestran que el primer episodio suele ocurrir en la adolescencia y que la mayoría de los pacientes con SNM habrán tenido su primer episodio antes de los 40 años. Se ha descrito que, antes de alcanzar los 60 años, un 42% de las mujeres y un 32% de los varones de la población general habrán tenido en alguna ocasión un síncope de perfil vasovagal.[15, 16, 42]

El pronóstico del SNM es benigno y no se asocia a mayor mortalidad, sin embargo si puede existir una alta recurrencia de los episodios. La tasa de recurrencia es del 25-35%, aproximadamente, y un mayor número de episodios en la historia clínica del paciente es predictor de aparición de nuevos episodios. La elevada recurrencia de los episodios se asocia a una peor calidad de vida en estos pacientes. Algunos de ellos, tras una evaluación médica completa, consiguen quedarse asintomáticos sin precisar terapia alguna y sin una justificación clara salvo el haber recibido asesoramiento e información sobre el proceso y, sobre todo, al conocer que se trata de un proceso con buen pronóstico. [4, 43-46]

La forma clásica de síncope reflejo o vasovagal se inicia habitualmente en sujetos jóvenes como un episodio aislado y es distinta de otras formas que suelen tener una presentación atípica y se inician en la edad avanzada, y se asocian a menudo a trastornos cardiovasculares o neurológicos que posiblemente manifiestan hipotensión ortostática. En estas formas, el síncope reflejo se presenta como una expresión de un proceso patológico, relacionado principalmente con un trastorno del sistema nervioso autónomo para activar reflejos compensatorios, de tal forma que hay un solapamiento con la disfunción del sistema nervioso autonómico.[47, 48]

En un estudio de síncope sobre la población general valenciana (SPGV) se obtuvo que el 58% de los pacientes con síncope presentaba síncope vasovagales. El síncope vasovagal típico representaba el 79% de los casos en la población entre 9-13 años e iba disminuyendo con la edad.[24] Ganzeboon et al encontraron que el 39% de estudiantes de medicina (media de edad 21 años) habían presentado al menos un episodio sincopal, siendo la gran mayoría de perfil vasovagal. En este estudio también hallaron que la incidencia entre las mujeres era casi el doble que en varones (47% frente al 24%) y que la edad media de aparición eran los 15 años.[15] En el estudio GESINUR, que analizó pacientes con síncope atendidos en diferentes servicios de urgencias y hospitales españoles, el 23% de los síncope fueron de perfil neuromediado, de ellos el 55% fueron mujeres y la media de edad fue de 48 ± 23 años. Se observó una distribución bimodal, con un pico a los 20 años más manifiesto en mujeres y otro pico a los 70 años, más prominente en varones. Varios estudios parecen demostrar que entre los pacientes con síncope vasovagal existe historia familiar de síncope, lo que sugiere la presencia de un componente genético importante.[23]

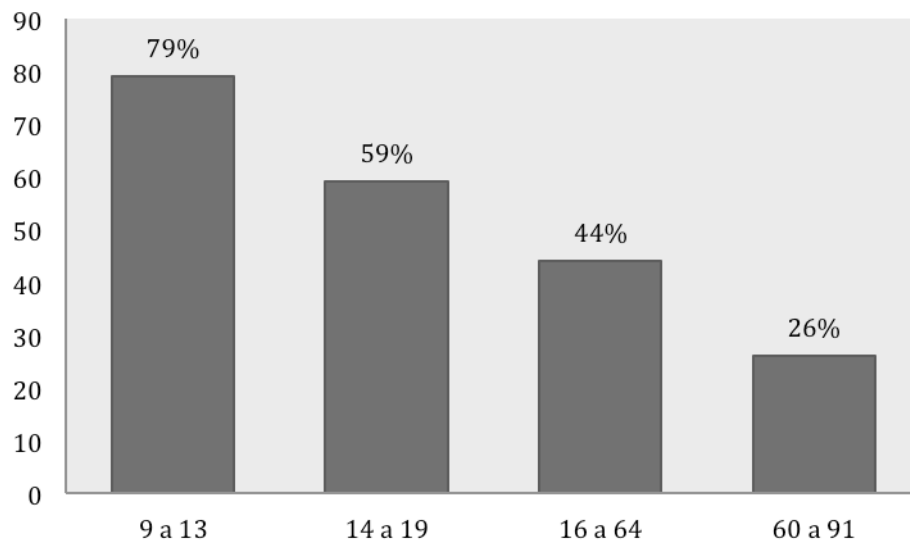


Figura 7. Porcentaje de síncope vasovagal en los distintos grupos de edad en el estudio SPGV. [24]

1.8.3. Fisiología del síncope neuromediado.

La fisiología del reflejo vasovagal sigue siendo un tema de controversia. Adoptar la posición de bipedestación conduce, con el aumento de la fuerza gravitatoria, a una acumulación de sangre en el sistema circulatorio venoso de las extremidades inferiores. La reducción brusca en el retorno venoso disminuye el gasto cardíaco y la presión arterial, que se detectan rápidamente por los barorreceptores arteriales y cardiopulmonares, provocando de este modo la vasoconstricción simpática arterial y venosa y el consecuente aumento de la frecuencia cardíaca. En el síncope neuromediado se da una respuesta vasodilatadora paradójica e ineficaz que produce hipotensión arterial seguida de pérdida de conciencia, así como una bradicardia y asistolia que puede involucrar tanto al funcionalismo del nodo sinusal como al del nodo aurículo-ventricular.[49-51] Durante años esta respuesta refleja paradójica se ha atribuido a la pérdida abrupta de la actividad simpática refleja periférica, pero algunos estudios recientes han cuestionado esta hipótesis.[52-54] De forma general podemos decir que el síncope neuromediado se caracteriza por la aparición de un reflejo inapropiado que interfiere con los mecanismos normales de control circulatorio de forma que llega a provocar bradicardia, vasodilatación o incluso ambos componentes, cuyo inicio viene marcado por estímulos que interfieren en el sistema nervioso central. El síncope más frecuente dentro de este grupo es el vasovagal, pero también quedan aquí englobados la hipersensibilidad del seno carotídeo y otros síncope reflejos.

El reflejo vasovagal podría ser causado por una respuesta autonómica cardioinhibidora y/o vasodepresora. Esto implicaría la participación de una vía aferente que puede activarse tras un estímulo sensorial y que se puede originar a nivel central o a nivel periférico a través de vías vagales (fibras C) y nociceptivas. Estas fibras conectarían en el bulbo con el núcleo del tracto solitario, produciendo una fuerte estimulación vagal e inhibición simpática. Éstas vías simpático-vagales corresponderían a la vía eferente del reflejo.

Mientras que la vía eferente parece estar clara, el origen y las vías aferentes de este reflejo son más discutibles. Existen diversas teorías, entre las que cabe destacar las que

implican reflejos de origen cardiaco, vascular y cerebral. Existe una teoría que propone que el origen del reflejo son los receptores mecánicos ventriculares, cuya estimulación se produciría en circunstancias de variación del volumen cardiaco o cambios en la fuerza de contracción de las fibras miocárdicas.[55] La teoría vascular sugiere que en casos de reducción de las presiones de llenado venoso al corazón, los receptores vasculares o auriculares pondrían en marcha mecanismos de bradicardia y vasodilatación.[56] Existe un tercera teoría, la cerebral, que defendería que el mecanismo de producción puede deberse a la estimulación de ciertas zonas del sistema nervioso central que a través de la liberación de neuromedadores tales como los opioides, la serotonina y el oxido nítrico, daría lugar a un reflejo inhibitor.[57]

Las vías centrales serotoninérgicas también podrían participar en la patogénesis del síncope vasovagal. La serotonina tiene un papel importante en la regulación central de la presión arterial.[58]. En un estudio se observó que pacientes con síncope neuromediado sometidos a la tabla basculante presentaban niveles superiores de prolactina y cortisol en respuesta a la administración de clomipramina en comparación a aquellos sin síncope. [59] Sin embargo, en un estudio posterior se midieron los niveles de serotonina y plaquetas en pacientes con síncope sometidos a la mesa basculante y no se observaron diferencias significativas entre en los niveles de serotonina ni en la fase prodrómica, ni durante el síncope ni en la fase de recuperación, por lo que actualmente el papel de la serotonina en el síncope vasovagal no está del todo bien aclarado.[60]

1.8.4. Presentación clínica del síncope neuromediado.

El SNM típico puede diagnosticarse cuando una serie de eventos desencadenantes se asocian a unos síntomas prodrómicos característicos, sin necesidad de más pruebas diagnósticas. Los desencadenantes constituyen un elemento fundamental para el diagnóstico. Los más importantes y frecuentes son el estrés emocional, la fobia a la sangre o al daño corporal, el dolor, el calor y la aglomeración, el ortostatismo prolongado e incluso tras el esfuerzo físico.

En el SNM típico, previo a la pérdida de conciencia aparecen unos síntomas premonitorios. Estos pródromos pueden durar entre unos segundos y varios minutos. A veces están ausentes o su duración es tan escasa que el paciente no logra reconocerlos. Los síntomas prodrómicos son más frecuentes en jóvenes y mujeres que en adultos mayores y comprenden malestar general, nerviosismo, palidez, sudoración fría, sensación nauseosa, mareo, inestabilidad, visión borrosa y oscurecimiento progresivo. El presíncope se define como la condición en que el paciente siente que la pérdida de conciencia es inminente, y suele asociar síntomas relativamente inespecíficos como la obnubilación, el mareo y la inestabilidad.

Si el cuadro sigue su curso aparece el síncope. Durante el mismo, el paciente presenta sudoración, palidez y respiración lenta. La pérdida de conocimiento suele ser de pocos segundos, recuperándose la conciencia rápidamente si se coloca al paciente en decúbito supino. El pulso suele ser lento y a veces imperceptible de manera transitoria. La recuperación es completa, aunque a veces pueden presentar cierta debilidad durante algún tiempo. Existen casos de síncope vasovagales denominados atípicos, en los que no se llegan a reconocer los factores desencadenantes ni se dan los síntomas prodrómicos.

1.8.5. Diagnóstico del síncope neuromediado.

El diagnóstico de SNM se basa fundamentalmente en la historia clínica. Hay datos en la anamnesis de gran relevancia como son la existencia o no de desencadenantes o situaciones predisponentes, la presencia de pródromos, el duración y forma de recuperación, los síntomas asociados, etc.[1, 12, 61, 62] La exploración física y el electrocardiograma se deben realizar de forma inmediata tras el episodios como parte de la evaluación inicial. El ecocardiograma y otras pruebas de imagen son de gran utilidad para descartar la presencia de cardiopatía estructural, y otras pruebas como el masaje de seno carotídeo y la pruebas nos servirán para completar el estudio. La evaluación diagnóstica inicial (historia clínica, exploración física y ECG), que se debe realizar a todo paciente con síncope, permite alcanzar un diagnóstico etiológico sólo en el 20-50% de los casos. Las guías de práctica clínica más recientes consideran que todo paciente sin diagnóstico establecido con algún criterio de sospecha de causa cardíaca en general, y arrítmica en particular, tienen implícitamente un riesgo elevado a corto-medio plazo y deben ser evaluados de manera precoz, independientemente del número de síncope que hayan presentado.

Se han desarrollado diferente scores teniendo en cuenta fundamentalmente los datos clínicos. Por ejemplo, Sheldon *et al* desarrollaron un sistema de clasificación por puntos, denominado score de Calgary, dicho score mostró un buena sensibilidad y especificidad para poder detectar el síncope de perfil vasovagal.[63] En este sentido es importante en la evaluación diagnóstica detectar la tasa de recurrencia de los episodios, que dependerá sobre todo del número previo de episodios sincopales, de la frecuencia de los mismos y de la duración de la historia sincopal.[64]

El manejo estandarizado del síncope en base a protocolos sencillos consigue disminuir el número de ingresos y el coste del manejo diagnóstico. Las guías europeas de manejo del síncope de 2009 recomiendan crear Unidades de Síncope específicas que lideren el manejo de estos pacientes, bien con una estructura física propia y personal sanitario específico adscrito a la misma, bien como una unidad virtual multidisciplinaria. La

evaluación diagnóstica del síncope es compleja por muchas razones: el síncope es sólo una de las posibles causas de PTC, los síntomas son fugaces y el paciente suele estar totalmente recuperado cuando se evalúa, es completamente excepcional que el evento sincopal sea presenciado por un médico y generalmente existe una sensación excesiva de “urgencia diagnóstica” que lleva a realizar múltiples pruebas con un rendimiento diagnóstico cuando menos dudoso. Actualmente disponemos de algunas recomendaciones y guías de práctica clínica sobre el manejo diagnóstico y/o terapéutico del síncope elaboradas por diversas sociedades científicas, entre las que cabe destacar las de la ESC.[1]

Habrán casos de síncope con sospecha de causa cardiovascular, o de síncope sin sospecha de origen cardiovascular pero recurrentes o con perfil clínico de severidad, en los que, tras haber realizado una evaluación inicial correcta y exhaustiva, no se encuentra una causa y su mecanismo permanece inexplicado. Estos casos quedan englobados dentro del síncope de origen desconocido. Según los resultados del estudio español GESINUR, el diagnóstico etiológico más frecuente en los síncope atendidos por los servicios de urgencias de nuestro país es el neuromediado o situacional (50%) seguido del SOD (29%) y, de los pacientes con síncope que fueron ingresados por tal motivo, el 17% se fueron de alta con el diagnóstico de síncope de mecanismo desconocido. Los pacientes con SOD tienden a ser de edad más avanzada y a tener cardiopatía estructural o alteraciones del ECG con más frecuencia.[23, 65]

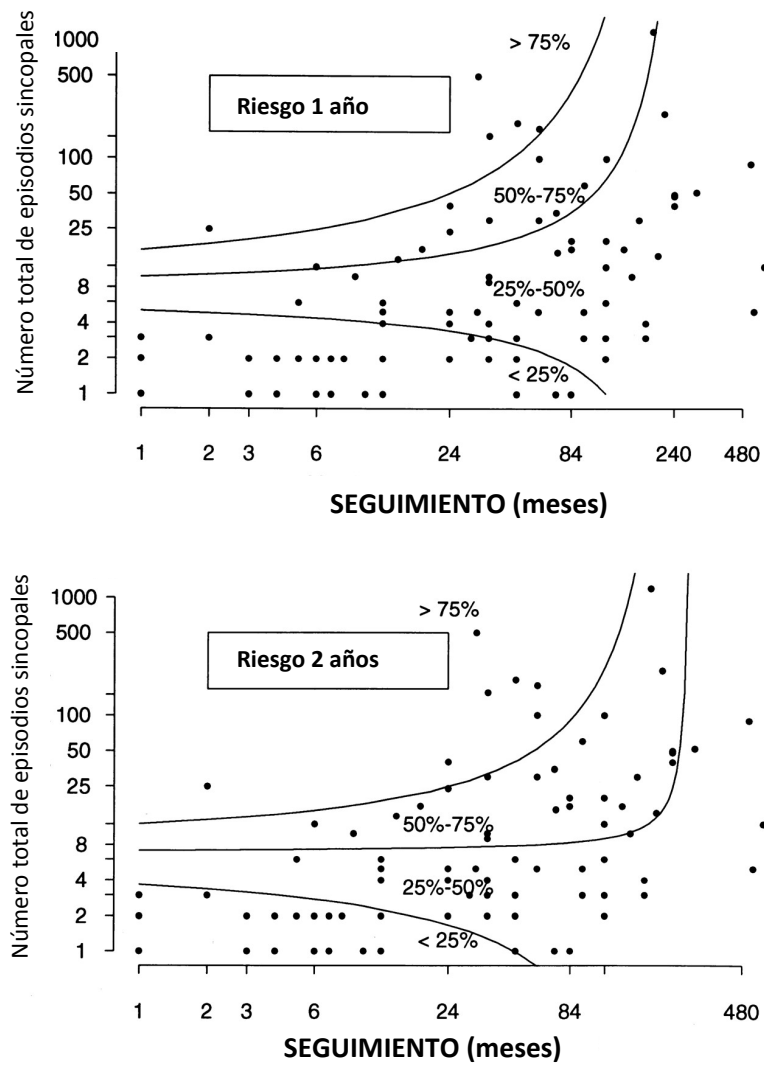


Figura 8. Probabilidad de recidiva sincopal (al año y a los dos años) en relación con el número de síncope previos. Basado en Sheldon et al. [64]

1.8.6. Manejo terapéutico del síncope neuromediado.

En la mayoría de las ocasiones el SNM se presenta en forma de episodio aislado y suele desencadenarse por circunstancias concretas y precederse de pródromos habitualmente reconocibles por el paciente. En general, no precisa de medidas terapéuticas especiales más allá de informar al paciente sobre la naturaleza benigna del cuadro, lo que en muchas ocasiones es suficiente para disminuir la angustia que le genera y lo ayuda a reconocer y evitar los desencadenantes.

Los pacientes deben estar instruidos en la identificación de los síntomas prodrómicos que les permitan tomar medidas para evitar las caídas. Proporcionar un folleto informativo puede ser de utilidad para facilitar la educación del paciente. La adopción del decúbito es una de las medidas más simples, y probablemente la más eficaz para recuperar la perfusión cerebral. La elevación de las piernas es de utilidad para incrementar el retorno venoso y en consecuencia conseguir una recuperación más rápida de la presión arterial.[12]

Las medidas físicas son actuaciones simples, seguras y eficaces en pacientes con síncope reflejo, por lo que constituyen un tratamiento de primera línea en estos pacientes, en especial las maniobras de contrapresión física. En ausencia de contraindicación, la toma de una dieta rica en sal puede ayudar a la expansión del volumen plasmático y mejorar la tolerancia al ortostatismo. El ejercicio físico regular también ha demostrado incrementar el agua corporal y favorecer la tolerancia ortostática, y por otro lado, también consigue un aumento de la masa muscular, lo que mejora la eficacia de otras medidas físicas.[66]

El uso de maniobras de contrapresión, ya sea realizando una maniobra de contracción centrífuga con las dos extremidades superiores o con los cuádriceps y la musculatura glútea, puede evitar o, en el peor de los casos, retrasar la hipotensión y la bradicardia que causan el síncope. El simple hecho de cruzar las piernas o tensionar los músculos de las piernas permite aumentar de forma significativa el retorno venoso y activar el sistema simpático, lo que mejora la tolerancia ortostática. En un elevado

porcentaje de pacientes con síncope precedidos de pródromos, estas maniobras reducen la tasa de recurrencias, mientras que en otros permite al menos prevenir una caída brusca, con lo que se puede evitar un traumatismo.

Las guías de síncope ESC del año 2009 elevan el nivel de recomendación para las maniobras de contrapresión de clase II a clase I.[1] La eficacia de las medidas de contrapresión en la vida diaria fue evaluada en un estudio multicéntrico prospectivo en el que 223 pacientes, con edad media de 38 ± 15 años, síncope reflejo recurrente y síntomas prodrómicos reconocibles fueron aleatorizados a recibir únicamente tratamiento convencional estandarizado o tratamiento convencional y entrenamiento en medidas de contrapresión, que incluían cruzar las piernas, tensar los brazos y cruzar las manos. La carga media de síncope anual durante el seguimiento fue significativamente menor en el grupo entrenado en maniobras de contrapresión que en el grupo control ($p < 0,004$). El 51% de los pacientes con tratamiento convencional y el 32% de los pacientes entrenados en maniobras presentaron recurrencia de síncope ($p < 0,005$). No se describieron efectos adversos de las maniobras. [67-72]

El tratamiento farmacológico se recomienda sobre todo en caso de recurrencia.[1] Existen multitud de ensayos clínicos no controlados o a muy corto plazo con resultados positivos con diferentes fármacos: betabloqueantes, clonidina, disopiramida, efedrina, eritropoyetina, escopolamina, etilefrina, fludrocortisona, inhibidores de conversión de la angiotensina, inhibidores de la recaptación de serotonina, midodrina, teofilina, etc. No obstante, cuando se han realizado estudios clínicos a largo plazo, prospectivos y controlados por placebo la mayoría de estos fármacos han sido incapaces de demostrar un beneficio. El único fármaco que ha mostrado alguna efectividad es la midodrina, aunque se debe destacar que en los estudios que la han utilizado hay cierta mezcla de pacientes con síncope claramente reflejo y pacientes con hipotensión ortostática.[73-75]

Por último, cabe destacar que en el manejo de síncope neuromediado se ha demostrado recientemente la eficacia de la estimulación cardiaca con un marcapasos en pacientes seleccionados con síncope recurrentes y asistolias significativas documentadas en un holter implantable (HI). El estudio ISSUE-2 publicado en el año 2006 demostró que el tratamiento guiado por la asistolia espontánea durante el síncope y

registrada por el HI permitía un mayor beneficio de la estimulación, respecto a los pacientes con tratamiento no guiado por HI (10% recurrencias en el grupo de tratamiento guiado por HI vs 41% sin HI, $p=0,002$), con las limitaciones de tratarse de un estudio no aleatorizado.[76] El estudio ISSUE-3 en el año 2012 confirmó la prevención de recurrencias con marcapasos en pacientes con síncope neuromediado recurrente y asistolia espontánea mediante un diseño aleatorizado (reducción riesgo absoluto del 32% y relativo del 57%, $p=0,04$). [77]

1.9 Pruebas de evaluación del síncope.

1.9.1. Masaje del seno carotídeo (MSC).

La aplicación de una presión externa sobre la zona en que está ubicado el seno carotídeo, maniobra conocida como masaje del seno carotídeo (MSC), produce un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca (FC), un alargamiento del intervalo PR y una caída de la presión arterial (PA). Clásicamente se ha considerado que una pausa ≥ 3 segundos o una caída de la PA sistólica ≥ 50 mm Hg respecto al valor basal es una respuesta anormal que se define como hipersensibilidad del seno carotídeo. El problema a la hora de interpretar este hallazgo es que este tipo de respuesta se observa con relativa frecuencia en individuos de edad avanzada o con diferentes tipos de enfermedad cardiovascular pero que nunca han sufrido un síncope. Por otro lado, dado que la respuesta al MSC incluye no solo el enlentecimiento de la FC, sino también una posible caída de la PA, se debería medir la PA durante el masaje.[78, 79]

Cuando se asocia a síncope espontáneo, la hipersensibilidad del seno carotídeo define la existencia de síndrome del seno carotídeo. El diagnóstico del síndrome del seno carotídeo requiere la reproducción de los síntomas espontáneos durante la realización secuencial de masajes del seno carotídeo durante 10 segundos en los lados derecho e izquierdo, en posición supina y erecta, bajo monitorización continua de la frecuencia cardíaca y determinación periódica de la PA, lo que permite una mejor evaluación del componente vasodepresor. Hasta en un 30% de los pacientes, el reflejo anormal se presenta únicamente en posición vertical. Es importante recalcar que la hipersensibilidad del seno carotídeo es un hallazgo común en pacientes varones de edad avanzada, pero es menos habitual hallar pacientes con síndrome del seno carotídeo. [78]

Así pues, dada la elevada tasa de hipersensibilidad del seno carotídeo observada en individuos que nunca antes han sufrido episodios sincopales y, con la finalidad de aumentar la especificidad de la prueba, se ha propuesto que, para considerar diagnóstica

de la causa de síncope una respuesta al MSC, además de presentar una pausa o hipotensión, deben reproducirse los síntomas del paciente, en este caso el síncope. Para valorar mejor la presencia de síntomas durante el masaje, en aquellos los pacientes en que el MSC resulte negativo en decúbito, este se debe repetir en posición de ortostatismo.

En las guías ESC de 2009 se recomienda realizar MSC a todos los pacientes con síncope de causa desconocida a partir de los 40 años y considerar positiva una respuesta si el paciente presenta una asistolia ≥ 3 s y/o una caída de la PA sistólica ≥ 50 mm Hg, con reproducción de los síntomas. Entre los expertos sigue habiendo dudas sobre si estos valores de corte, especialmente la pausa ≥ 3 s, son excesivamente sensibles y sobrediagnostican la hipersensibilidad del seno carotídeo. Recientemente se ha publicado una revisión exhaustiva sobre el origen de este valor de corte y de los datos fisiopatológicos que lo sustentan, y los autores llegan a la conclusión de que este valor de corte se basa en datos históricos con poco rigor fisiopatológico, lo que probablemente lleva a un exceso de falsos positivos. En esta revisión, el panel de expertos propone revisar el valor de corte y establecer uno nuevo por encima de 6 segundos.[80] Esta observación, que tampoco se basa en evidencias, pone de manifiesto la necesidad de revisar estos criterios y ser cautos al interpretar los resultados del MSC.

1.9.2. Prueba de ortostatismo.

La prueba de ortostatismo activo consiste en analizar la respuesta de la PA y la FC en el momento en que el paciente adopta de forma activa la posición ortostática desde el decúbito. Está básicamente indicada para pacientes que sufren episodios sincopales en relación con los cambios de postura, ya sea inmediatamente o a los pocos minutos de haberse incorporado. A pesar de que en ocasiones se presentan en pacientes jóvenes, son más frecuentes en pacientes de edad avanzada, especialmente si tienen alguna enfermedad que puede alterar el sistema nervioso autónomo, como la diabetes o la enfermedad de Parkinson, o están siendo tratados con fármacos hipotensores. En las pruebas de hipotensión ortostática se debe determinar repetidamente la PA y la FC, idealmente de forma manual, con el paciente en decúbito y tras adoptar el ortostatismo

activo durante los primeros 3 minutos. Sin embargo, dado que se han descrito formas retardadas de hipotensión ortostática en que la caída de la PA puede producirse hasta más allá de los 5 minutos, cuando por la historia clínica se sospeche una de estas formas, se debería prolongar las determinaciones de la PA o la FC hasta 5-10 minutos.

Se considera que una prueba de ortostatismo activo es diagnóstica cuando hay una caída de la PA con respecto al valor basal en decúbito ≥ 20 mmHg de la PA sistólica o ≥ 10 mmHg de la PA diastólica, o si los valores de la PA sistólica caen por debajo de 90 mmHg en valores absolutos, junto con síntomas. Las caídas de la PA asintomáticas son de más difícil interpretación.[80]

La bipedestación activa da lugar a una serie de cambios circulatorios que difieren de los que se producen durante el ortostatismo pasivo producido en la prueba de mesa basculante. El uso activo del sistema muscular para la incorporación da lugar a dos efectos hemodinámicos contrapuestos, una acción de bombeo sanguíneo muscular y una vasodilatación con caída de las resistencias periféricas. Diversos estudios han mostrado que la edad es un determinante fundamental de la variación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca que se produce en respuesta al ortostatismo activo. Los estudios muestran que a mayor edad mayor atenuación, tanto de la variación de la frecuencia cardíaca máxima como de la presión arterial.[12, 81-83]

1.9.3. Estudio electrofisiológico (EEF).

El estudio electrofisiológico (EEF) es considerado como el patrón oro en el diagnóstico de muchas arritmias. El objetivo principal del EEF es detectar una bradiarritmia o una taquicardia que pueda justificar los episodios sincopales del paciente. Para ello, se evalúa el estado de la función sinusal mediante el tiempo de recuperación sinusal, el estado de la conducción AV tanto basalmente como tras estimulación auricular y tras la infusión de fármacos que deprimen la conducción AV, y la posibilidad de inducir una taquicardia supraventricular o ventricular con estimulación programada. Sin embargo, en el caso del síncope el patrón oro es la documentación electrocardiográfica de arritmias

durante el episodio sincopal espontáneo y el EEF en tal caso es una prueba indirecta que se presta a discusión en su interpretación.

El rendimiento de esta prueba depende de la prevalencia de la enfermedad que se quiere estudiar en la población. Si existe una probabilidad pre-test alta, se disminuyen los falsos positivos y aumentan los verdaderos negativos. Por esta razón, en los pacientes sin cardiopatía estructural y ECG normal el rendimiento de un EEF es muy bajo y claramente no está indicado. Por el contrario, el EEF se encuentra especialmente indicado en pacientes con alta sospecha de síncope de origen cardiogénico. El EEF se indica en pacientes con síncope sin causa conocida y alguno de los siguientes criterios: historia familiar de muerte súbita, cardiopatía estructural, palpitaciones asociadas, ECG anormal, presencia de arritmias significativas asintomáticas en el Holter o ECG. Según las guías de práctica clínica, el EEF estaría también justificado en pacientes con profesiones de riesgo y evaluación inicial y pruebas no cruentas no concluyentes.[1, 84, 85]

En el contexto del manejo diagnóstico del SOD, el objetivo del EEF es la detección de alteraciones electrofisiológicas o el desencadenamiento de arritmias lo suficientemente importantes como para suponer que si éstas se produjeran espontáneamente darían lugar a síncope. Establecer el valor diagnóstico del EEF en general es complicado porque muchos de los datos provienen de estudios en los que se realizó EEF a pacientes sin SOD, por lo que la extrapolación puede no ser del todo correcta. Como ya se ha mencionado anteriormente, el patrón oro en el diagnóstico del síncope viene definido por la demostración de una correlación síntoma-mecanismo. El EEF permite descubrir arritmias que, de ocurrir espontáneamente, podrían ser la causa del síncope; pero la provocación de estas alteraciones electrofisiológicas en una situación controlada, en decúbito supino y a veces bajo cierto nivel de sedación no puede considerarse diagnóstico seguro de la causa sincopal.

1.9.4. Holter ECG y registradores de holter implantables (HI).

El patrón de referencia para el diagnóstico etiológico del síncope debería ser los datos que se obtienen durante un síncope espontáneo. Como el comportamiento del síncope es episódico e impredecible, es difícil obtener registros del ECG y la presión arterial durante un episodio sincopal espontáneo. Hasta ahora, la única variable que es posible monitorizar por un tiempo relativamente largo es el ECG. La prueba de Holter ECG convencional de 24 o 48 horas tiene un bajo rendimiento diagnóstico y uso en el estudio del síncope sólo está indicado para pacientes con episodios sincopales muy frecuentes.[86]

Los registradores de eventos implantables (REI) o holter implantables (HI) han supuesto un verdadero avance al permitir una monitorización continua y prolongada del ECG. Los HI son sistemas de registro en asa cerrada que permiten que, en el momento en que el paciente activa el dispositivo, quede registrado el ECG de algunos minutos previos, de modo que queda almacenado el registro del momento en que el paciente ha sufrido el episodio sincopal.[47, 87] Estos dispositivos disponen de un sistema de grabación automática que se activa en el momento en que hay un alteración de la FC que sobrepase, por encima o por debajo, una frecuencia de corte programable, de forma que pueden almacenar automáticamente episodios de taquiarritmia o bradiarritmia, ya sean asintomáticos o coincidiendo con episodios sincopales en los que el paciente haya sido incapaz de activar el registro. [88, 89]

La monitorización es diagnóstica cuando las alteraciones del ECG coinciden con el síncope. En caso de no hallar alteraciones en el ECG coincidiendo con la pérdida de la conciencia el mecanismo se considera incierto. En caso de bradicardias hay que ser cauto, ya que pueden deberse a un mecanismo reflejo o a un síncope cardiogénico. Normalmente, las pausas sinusales precedidas de bradicardia progresiva o taquicardia sinusal seguida de bradicardia sinusal y los bloqueos AV coincidentes con bradicardia sinusal sugieren un mecanismo neuromediado y, en cambio, un bloqueo AV sin cambios en la frecuencia cardíaca sugiere mecanismo cardiogénico. [90]

Probablemente los pacientes que más se pueden beneficiar son aquellos sin cardiopatía de base y ECG normal, que presentan síncope recurrentes que interfieren con su calidad de vida y que no mejoran a pesar de las medidas de prevención convencionales. En los pacientes sin cardiopatía estructural y ECG normal se demostró gracias a los HI que hasta un 50% de los casos presentaban una asistolia de más de 3 segundos independientemente del resultado de la prueba de mesa basculante.[26] En el estudio ISSUE-2, se analizó la efectividad de la estrategia de implantar de manera temprana un HI en pacientes con sospecha de síncope neuromediado y presentación clínica severa (más de 3 síncope en los últimos 2 años y alto riesgo traumático). [76] Se implantó el HI en 392 pacientes y entraron en el seguimiento hasta la primera recidiva (fase 1). La tasa anual de recurrencias fue del 33% y la respuesta detectada por el HI durante el síncope se utilizó para seleccionar el tratamiento y comenzar un nuevo seguimiento (fase 2). De los 53 pacientes con terapia específica definida por el HI, en 47 se implantó un marcapasos bicameral y se comparó con un grupo de 50 pacientes que no recibieron tratamiento específico guiado por el HI. La tasa de recidivas en el grupo con terapia guiada por HI fue del 10% frente al 41% en los pacientes sin terapia guiada. En el estudio ISSUE-3 se implantó un HI en 511 pacientes mayores de 40 años con más de 3 síncope en los dos años previos. En 89 de los pacientes se documentó un síncope con más de 3 segundos de asistolia o una asistolia asintomática de más de 6 segundos, a los que se implantó un marcapasos de doble cámara. 77 de los 89 pacientes se aleatorizaron a estimulación bicameral con respuesta de caída de frecuencia activado o solo a detección. La recurrencia en pacientes con marcapasos OFF fue del 57% frente al 25% de recidiva en pacientes con marcapasos ON ($p=0,039$). Es decir, en pacientes con síncope cardioinhibitorios detectados por HI se observó una menor recurrencia de los episodios sincopales tras el implante de marcapasos, pero la tasa de recidiva siguió siendo alta, dándose hasta en un 25% de los pacientes.[77]

En pacientes con síncope y trastorno de la conducción intraventricular en el ECG, con estudio electrofisiológico (EEF) normal, el HI ha demostrado que la causa más frecuente de síncope es el bloqueo AV paroxístico, si bien en un cierto porcentaje no se llega a identificar ninguna arritmia, lo que señala a un probable origen reflejo.[87, 91] Así pues, el uso de la monitorización ECG prolongada ha permitido, por un lado identificar a

los pacientes que realmente presentan asistolia durante el episodio de síncope espontáneo, y por otro, reconocer a un subgrupo de pacientes que presentan bloqueo aurículo-ventricular brusco, y que probablemente sean los que más puedan beneficiarse de la estimulación cardíaca.[76, 92, 93]

1.10 Prueba en mesa basculante (PMB).

1.10.1. Fundamentos de la PMB.

La prueba de la mesa basculante permite la reproducción en el laboratorio de un reflejo neuromediado en aquellas personas susceptibles. Las pruebas de basculación se han utilizado, con fines de investigación, desde los años 40 y desde entonces se conoce la posibilidad de provocar síncope vasovagales durante la basculación, tanto en sujetos predispuestos como en sujetos aparentemente normales. La prueba de la mesa basculante fue introducida en la evaluación clínica de los pacientes con síncope de origen desconocido por Kenny et al en 1986 y desde entonces se han descrito múltiples protocolos con variaciones en la fase inicial de estabilización, duración, ángulo de basculación, tipo de soporte y diferentes estrategias de provocación farmacológica. [94]. Los estudios iniciales de los grupos de trabajo del Westminster Hospital de Londres [94] y de la Cleveland Clinic [95] describieron la utilidad de la tabla basculante para descubrir episodios sincopales de origen vasovagal y de presentación clínica atípica. La amplia difusión a nivel internacional de la prueba de basculación en los años 90 permitió observar reacciones de bradicardia-hipotensión refleja en enfermedades aparentemente distintas al síncope vasovagal, como el síndrome del seno carotídeo, los síncope situacionales y la hipotensión ortostática. Todos estos cuadros, que posiblemente tendrían mecanismos fisiopatológicos comunes, podrían dar un resultado positivo en las pruebas de basculación y es por ello que se fueron englobando bajo la denominación de síncope neurocardiogénicos. [96-99]

La diferencia de la prueba de basculación con las pruebas de ortostatismo activo clásicas es que en la PMB el cambio de postura del paciente es pasivo, de modo que se inclina la tabla sin que el paciente realice ningún movimiento activo y además se mantiene al paciente con una inclinación de entre 60° y 70°, en lugar de la posición vertical en que se mantiene durante el ortostatismo activo. Con esta maniobra hay menos actividad de la musculatura de las extremidades inferiores del paciente, lo que facilita que haya más acumulación de fluidos en ellas, con la consiguiente disminución de la volemia central. La

acumulación sanguínea y la disminución del retorno venoso debido al estrés ortostático y la inmovilización desencadenan el reflejo. El efecto final, la hipotensión y, a menudo, el enlentecimiento concomitante de la frecuencia cardíaca están relacionados con el deterioro de la capacidad vasoconstrictora seguido por una inhibición simpática y sobreactividad vagal.[100-103]

Las pruebas de mesa basculante deben realizarse en un laboratorio lo suficientemente amplio para permitir la ubicación de la tabla, los sistemas de monitorización y registro y de un equipo de reanimación. Para evitar estímulos externos que alteren el tono vegetativo del paciente, el ambiente debe ser tranquilo, a una temperatura confortable y sin excesiva iluminación. Se recomienda la no ingesta de alimentos al menos en las dos horas previas a la prueba, y se ha visto que tanto el ayuno prolongado como la realización del test en periodo postprandial interfieren en los resultados. Se recomienda también, siempre que sea posible, la interrupción de cualquier fármaco vasoactivo con efectos sobre la tensión arterial o sobre el sistema nervioso autónomo. A fin de minimizar la ansiedad, se debe proporcionar a todos los pacientes una explicación completa del motivo de realizar la prueba e informar sobre la ausencia de riesgos significativos asociados a dicha prueba.

La tabla basculante, motorizada o manual, debe permitir angulaciones entre 0° y 90°, además de permitir también la posición en Trendelemburg. El paso a la posición horizontal debe ser rápido para evitar la anoxia cerebral prolongada durante el episodio sincopal. La tabla debe disponer de apoyo para los pies y de un sistema de sujeción para el paciente cómodo y fácil de retirar. La angulación de la tabla durante la basculación se sitúa entre los 60° y 80°. El ECG y la presión arterial deben ser monitorizados a lo largo de toda la prueba. La presión arterial se puede medir de forma intermitente utilizando un esfigmomanómetro de manguito o mediante registros continuos, idealmente con registros latido a latido con técnicas no invasivas, como es la pletismografía digital. El almacenamiento de las señales obtenidas durante la prueba en un ordenador permiten el análisis posterior.[12]

Los protocolos de PMB constan de las siguientes fases:

1. Fase de estabilización: El paciente permanece en la mesa basculante en posición decúbito supino. Se registran la presión arterial y ECG basales. La duración es variable dependiendo si se efectúa o no canulación venosa.
2. Fase de basculación pasiva: La mesa se bascula a una angulación situada entre los 60-80°. La duración de esta fase es variable según el protocolo utilizado, que por regla general es más corto cuando se sigue de una fase de provocación farmacológica.
3. Fase de provocación farmacológica. Esta fase no consta en todos los protocolos. Su función es acortar la duración de la prueba. La vía de administración es variable según el fármaco utilizado.

El criterio de positividad de la PMB consiste en la reproducción del síncope o presíncope durante la basculación. No obstante, las pruebas con resultado negativo también podrán aportar información importante sobre el estado del sistema autónomo de los pacientes..

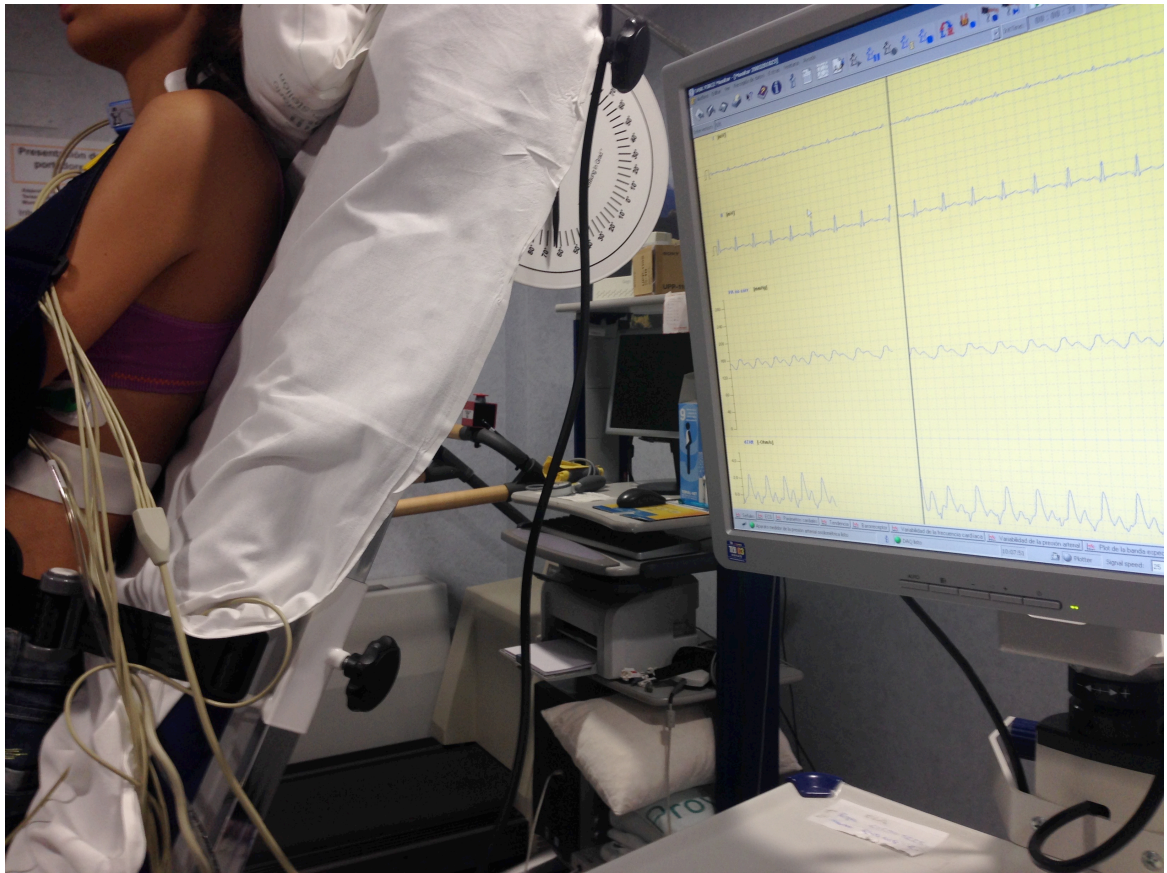


Figura 9. Prueba de mesa basculante.



Figura 10. Manguito de dedo. Técnica de pletismografía digital.

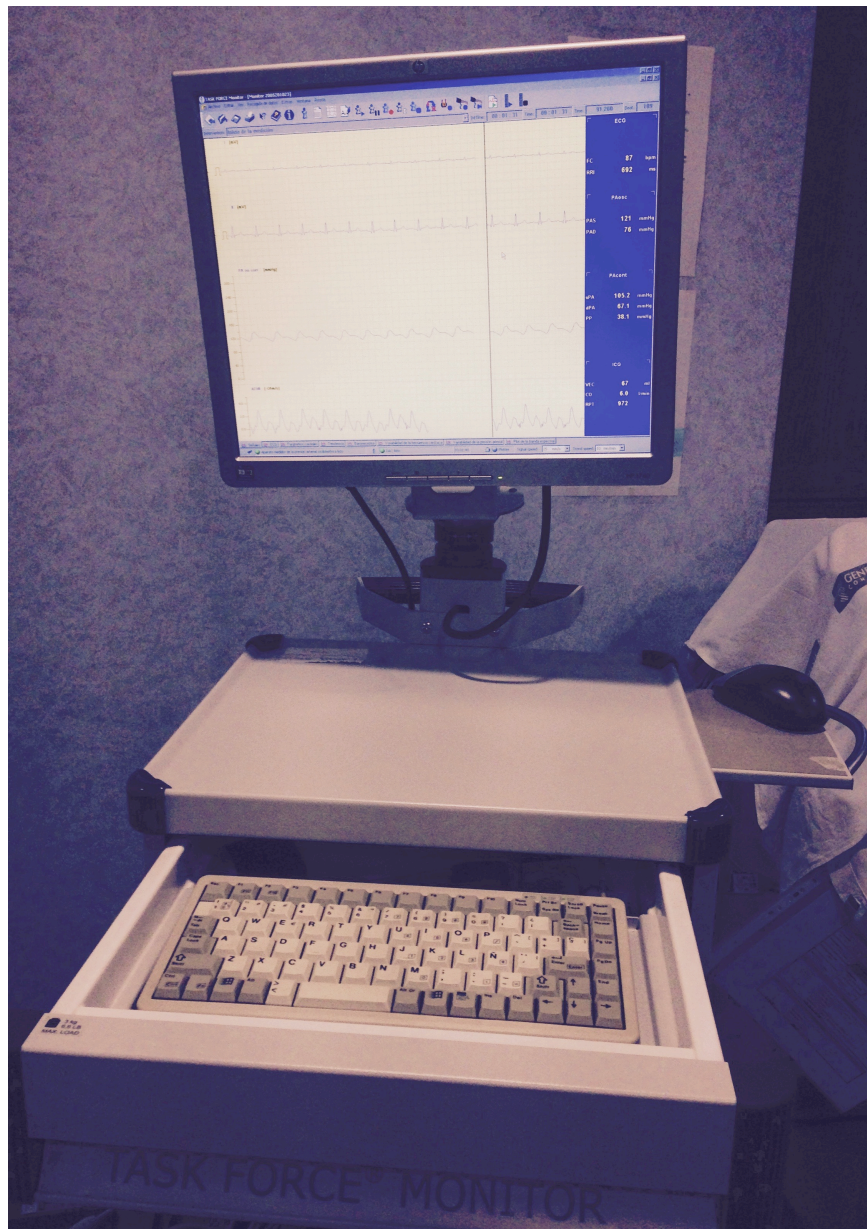


Figura 11. Prueba de mesa basculante. Task Force® Monitor.

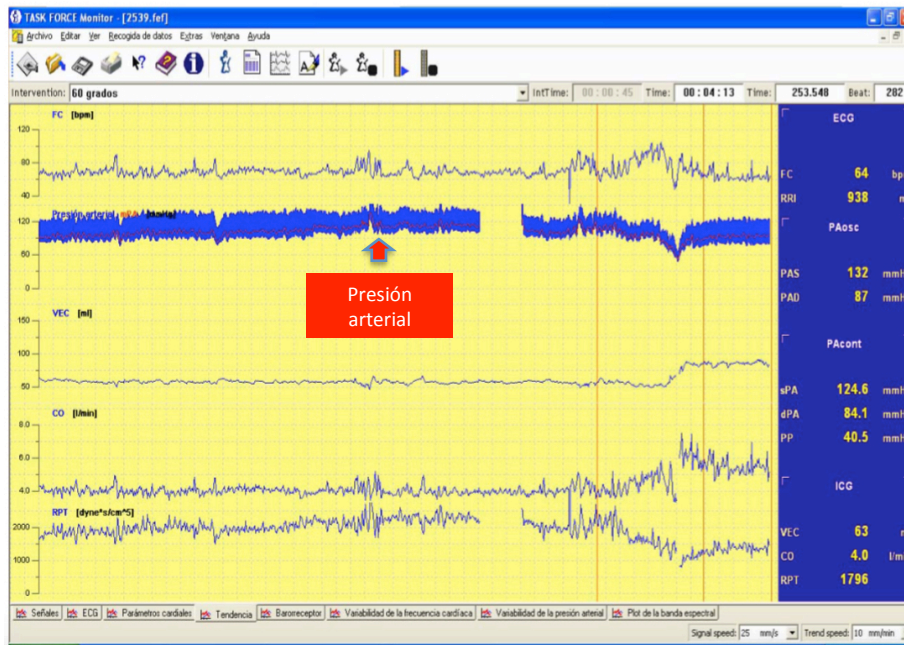


Figura 12. Resumen del registro de PMB. Pantalla Task Force® Monitor.

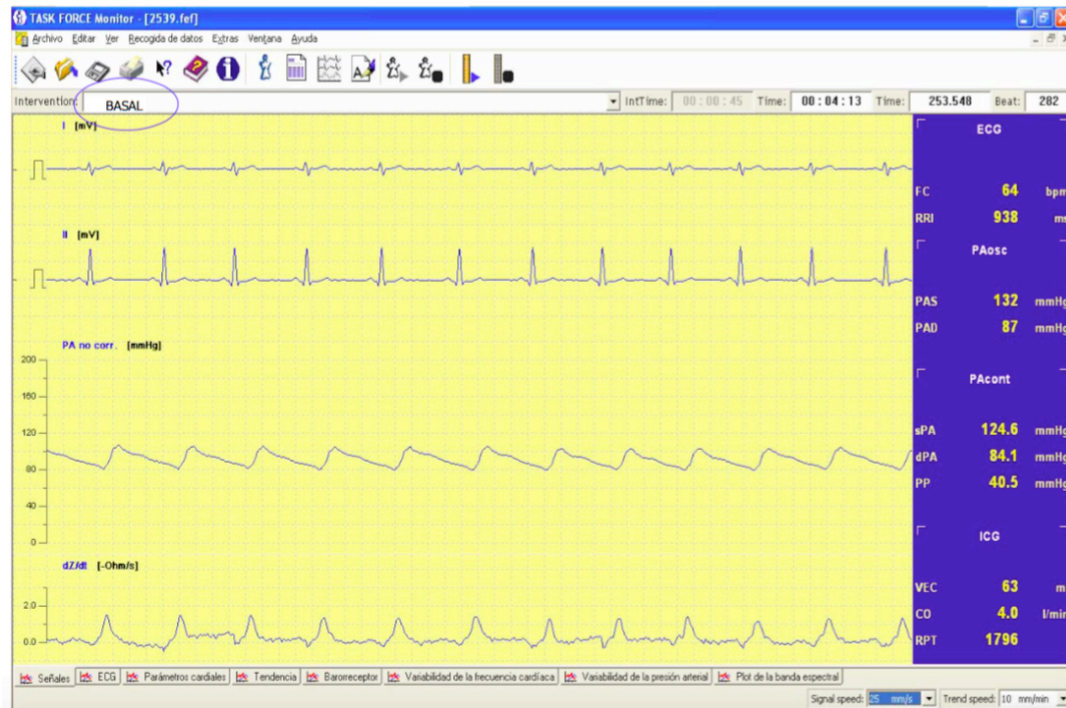


Figura 13. Vista instantánea de PMB. Pantalla Task Force® Monitor.

Los protocolos más frecuentemente utilizados son la prueba del isoproterenol a bajas dosis intravenosas, que utiliza dosis crecientes con el fin de aumentar la frecuencia cardiaca media en un 20-25% sobre el valor basal (normalmente $\leq 3 \mu\text{g}/\text{min}$) y el protocolo denominado “protocolo italiano” que utiliza 300-400 mcg de nitroglicerina sublingual después de una fase de 20 minutos sin medicación. [104, 105] Los dos protocolos tienen una tasa similar de respuestas positivas (61-69%), con una alta especificidad (92-94%). Debido a la necesidad de canulación venosa, en el protocolo de isoproterenol se requiere una fase de estabilización previa a la basculación de 20 min, mientras que en el protocolo de nitroglicerina sublingual la fase previa a la basculación puede acortarse a 5 minutos.

El protocolo utilizado en el presente estudio incluye la fase de provocación farmacológica con nitroglicerina, siguiendo las guías de práctica clínica que recomiendan una dosis fija de 300-400 mcg sublingual administrada con el paciente en posición vertical. Los nitratos causan venodilatación con la consiguiente reducción en el retorno venoso y el volumen sistólico, sin impedir las respuestas simpáticas de aumento del ritmo cardíaco y la vasoconstricción arterial. El uso de nitroglicerina sublingual en la realización de la PMB acelera la aparición de los cambios hemodinámicos, la reproducción de los síntomas y puede acortar la duración del estudio, sin que por ello exista una mayor tasa de falsos positivos. La realización de PMB con nitroglicerina sublingual está basada principalmente en un estudio de 149 pacientes con síncope de origen incierto y 83 controles asintomáticos, en el que todos los participantes fueron asignados aleatoriamente a una fase de provocación con nitroglicerina durante 20 minutos frente a una prueba de basculación estándar de 40 minutos sin fármacos. La nitroglicerina aumentaba la positividad del estudio del 11 al 36%, y también lo hacía en los controles, donde se vio un aumento de la positividad del 11 al 28%. [105-107]

1.10.2. Aplicaciones de la PMB.

En la mayoría de los estudios la principal indicación para la prueba de la mesa basculante ha sido la confirmación del diagnóstico de síncope reflejo en pacientes en los que este diagnóstico se sospecha pero no se ha confirmado en la evaluación inicial. La prueba de la mesa basculante no suele ser necesaria en pacientes en quienes el síncope reflejo ya ha sido diagnosticado por la historia clínica.[94, 96, 105, 106] Una respuesta negativa a la prueba de la mesa basculante no excluye el diagnóstico de síncope reflejo. Recientemente se ha cuestionado el significado clínico del tipo de respuesta a la prueba de basculación en la predicción del comportamiento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante el síncope espontáneo. Algunos estudios han comparado la respuesta a la prueba de la mesa basculante con el síncope espontáneo registrado por las grabadoras implantables de bucle. Mientras que una respuesta cardioinhibidora positiva a la prueba de basculación predice con una alta probabilidad un síncope espontáneo asistólico, una respuesta vasodepresora positiva, una respuesta mixta o incluso una respuesta negativa no excluyen la asistolia durante un síncope espontáneo [92, 93].

En los pacientes con un perfil de alto riesgo de episodios cardiovasculares o con datos que indican síncope arrítmico, la prueba de la mesa basculante puede ser útil cuando se ha excluido la causa cardiogénica. En pacientes con pérdida transitoria del conocimiento asociada a convulsiones, la prueba de basculación puede ayudar a discriminar el síncope de la epilepsia. [108] La prueba de la mesa basculante también puede ser utilizada en pacientes con episodios frecuentes de pérdida transitoria de conciencia y sospecha de problemas psiquiátricos, incluso con lesión traumática, como parte del diagnóstico diferencial del pseudosíncope o síncope psicógeno o de las caídas del anciano frágil. El patrón de respuesta a la prueba de la mesa basculante se puede utilizar también para diferenciar el síncope reflejo de las formas de hipotensión ortostática. [109-111]

Durante los primeros años de uso de la PMB se buscó su utilidad, no sólo como herramienta diagnóstica de síncope reflejo, sino para caracterizar la contribución del

componente cardioinhibidor o vasodepresor durante el síncope, así como para valorar la respuesta a determinadas intervenciones terapéuticas. El papel de la PMB en la valoración de las intervenciones terapéuticas se descartó porque los estudios controlados en que se estudiaron fármacos frente a placebo mostraron una elevada tasa de negativización de la PMB, y tanto en uno como en otro brazo se observó una baja reproducibilidad de los resultados. Estudios recientes, que han comparado los resultados de la PMB con los hallazgos obtenidos en la monitorización prolongada con registradores ECG de eventos, han mostrado una baja sensibilidad de la PMB para identificar pacientes con componente cardioinhibidor, con una pobre correlación de los resultados obtenidos en la prueba con los observados en monitorización de los episodios espontáneos. Es por ello que en las recomendaciones actuales, la prueba de la mesa basculante no tiene valor para evaluar la eficacia del tratamiento del síncope, y únicamente se considera apropiada para demostrar la susceptibilidad del paciente al síncope reflejo.[1, 26, 67, 92, 112-114]

Recomendaciones de Prueba de Mesa Basculante según la guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo del síncope, Sociedad Europea de Cardiología, versión 2009. [1]

- La prueba de la mesa basculante está indicada en el caso de un episodio sincopal único de causa desconocida en un entorno de alto riesgo (p. ej., que se produzcan o haya riesgo de lesiones físicas, o que tenga implicaciones laborales), o en episodios recurrentes sin cardiopatía orgánica, o en su presencia pero una vez que se ha excluido el origen cardíaco del síncope. (Clase de recomendación I/ nivel de evidencia B).
- La prueba de la mesa basculante esta indicada si tiene valor clínico para demostrar susceptibilidad al síncope reflejo en el paciente. (Clase de recomendación I/ nivel de evidencia C).
- La prueba de la mesa basculante se ha de considerar para discriminar entre síncope reflejo e hipotensión ortostática (Clase de recomendación IIa/ nivel de evidencia C).
- La mesa basculante puede considerarse para la diferenciación entre síncope y los

movimientos espasmódicos de la epilepsia (Clase de recomendación IIb/ nivel de evidencia C).

- La mesa basculante puede estar indicada para la evaluación de pacientes con caídas recurrentes sin explicación (Clase de recomendación IIb/ nivel de evidencia C).
- La prueba puede estar indicada para la evaluación de pacientes con síncope frecuente y enfermedad psiquiátrica (Clase de recomendación IIb/ nivel de evidencia C).
- La prueba de mesa basculante no está recomendada para la evaluación de un tratamiento (Clase de recomendación III/ nivel de evidencia B).
- La prueba de mesa basculante con isoprotenerol está contraindicada en pacientes con cardiopatía isquémica (Clase de recomendación III/ nivel de evidencia C).

Así pues, la PMB ha permitido conocer mejor la fisiopatología de los síncope reflejos pero su uso como herramienta diagnóstica actualmente tiene ciertas limitaciones. La principal indicación actual es el síncope de etiología desconocida recurrente con ausencia de criterios de alto riesgo. Otra de las aplicaciones más frecuentes es como ayuda al paciente para reconocer los pródromos y poder iniciar maniobras preventivas y para realizar la diferenciación con algunos casos de hipotensión ortostática.

1.10.3. Interpretación de la PMB.

En la prueba de basculación se produce la inducción de una hipotensión arterial y/o bradicardia/ asistolia refleja asociadas a síncope o presíncope, y la respuesta se clasifica según el predominio del componente vasodepresor o cardioinhibitorio. En 1992 el comité científico del estudio VASIS (Vasovagal Syncope International Study) propuso clasificar los resultados positivos de las pruebas de basculación en tres grupos: cardioinhibidor, vasodepresor y mixto. El objetivo fundamental de esta clasificación era la identificación de aquellos pacientes con un componente cardioinhibidor predominante que podrían beneficiarse de tratamiento con marcapasos. Los criterios de la clasificación VASIS se han ido adaptando para el uso en pruebas que utilizan provocación farmacológica.[115, 116]

La clasificación VASIS contempla cuatro tipos de respuesta positiva y dos excepciones:

VASIS TIPO 1: MIXTO

La frecuencia cae en el momento del síncope pero no cae por debajo de 40 latidos/ minuto, o si cae por bajo de 40 latidos/ minuto lo hace durante menos de 10 segundos. No existe asistolia superior a 3 segundos. La presión arterial inicia su caída antes de la caída de la frecuencia.

VASIS TIPO 2A: CARDIOINHIBITORIO SIN ASISTOLIA

La frecuencia cae en el momento del síncope por debajo de 40 latidos/ minuto durante más de 10 segundos, pero no se produce asistolia de más de 3 segundos. La presión arterial inicia su caída antes de la caída de la frecuencia.

VASIS TIPO 2B: CARDIOINHIBITORIO CON ASISTOLIA

Se produce una asistolia de más de 3 segundos de duración. La caída de la frecuencia cardíaca coincide o precede a la de la presión arterial.

VASIS TIPO 3: VASODEPRESOR.

La frecuencia cardíaca no cae más del 10% en el momento del síncope.

La clasificación VASIS contempla la existencia de dos excepciones. Estas se refieren a dos tipos de respuesta de la frecuencia cardíaca que tienen por si mismas valor diagnóstico. Estas excepciones son:

- Excepción 1: Incompetencia cronotrópica. Durante la basculación la frecuencia cardíaca no aumenta o aumenta menos del 10% con respecto a la observada en decúbito.
- Excepción 2: Aumento excesivo de la frecuencia. Con la basculación la frecuencia cardíaca aumenta exageradamente a más de 130 latidos/ minuto. Este tipo de respuesta se denomina taquicardia postural ortostática o POTS.

Tabla 5. Incidencia de respuestas positivas en PMB potenciadas con nitroglicerina

Serie	PMB positiva, n	Tipo VASIS			
		Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 3
Del Rosso et al [107]	141	80 (57)	35 (25)	14 (10)	12 (8)
Brignole et al [116]	78	43 (55)	21 (27)	5 (6,5)	9 (12)
Kurbaan et al [117]	380	194 (51)	54 (14)	89 (23)	43 (11)

Abreviaturas: PMB: prueba de mesa basculante. Entre paréntesis se muestra el porcentaje de todas las pruebas positivas.[107, 116, 117]

Hay que aclarar que la clasificación VASIS ha sido usada preferentemente en Europa y la información que se dispone sobre la incidencia de los distintos tipos se refiere sobre todo a las series que utilizan protocolos con nitroglicerina. En general, puede decirse que la respuesta mixta es la más frecuente con un 60% de los casos. Las formas cardioinhibidoras constituyen el 30% y las vasodepresoras puras el 10% restante. El tipo de respuesta VASIS está relacionada con la edad: la incompetencia cronotrópica y la vasodepresión pura son más comunes en pacientes con edad avanzada. También parece que las pruebas potenciadas con isoproterenol pueden dar lugar a menos respuestas cardioinhibidoras que las producidas cuando no se usa este fármaco.[116-118]

Criterios diagnósticos de la Prueba de Mesa Basculante según la guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo del síncope, Sociedad Europea de Cardiología, versión 2009. [1]

- En pacientes sin cardiopatía estructural la inducción del reflejo hipotensión/bradicardia con reproducción del síncope o de HO progresiva (con o sin síntomas) son diagnósticas de síncope reflejo o HO, respectivamente. (Clase de recomendación I/ nivel de evidencia B).
- En pacientes sin cardiopatía estructural, la inducción del reflejo hipotensión/bradicardia sin reproducción del síncope puede ser diagnóstico de síncope reflejo. (Clase de recomendación IIa/ nivel de evidencia C).
- En pacientes con cardiopatía estructural, se han de excluir las arritmias u otras causas cardiovasculares de síncope antes de considerar los resultados positivos de la prueba de la mesa basculante como diagnósticos. (Clase de recomendación IIa/ nivel de evidencia C).
- La inducción de pérdida del conocimiento en ausencia de hipotensión y/o bradicardia debería considerarse diagnóstica de seudosíncope psicógeno. . (Clase de recomendación IIa/ nivel de evidencia C).

1.10.4. Complicaciones y limitaciones de la PMB.

La incidencia de complicaciones durante la realización de la prueba de la mesa basculante es muy baja. La asistolia prolongada se resuelve con la vuelta a la posición decúbito supino y no se ha descrito ninguna muerte asociada a la realización de esta prueba. En pacientes con cardiopatía isquémica se han observado algunas arritmias ventriculares. No se ha publicado la existencia de complicaciones con el uso de nitroglicerina. Algunos efectos secundarios menores son comunes e incluyen palpitaciones con el isoproterenol y cefalea con la nitroglicerina. Se puede inducir fibrilación auricular durante o después de una prueba de basculación positiva que, normalmente, es autolimitada. A pesar del riesgo bajo, se recomienda que esté disponible un equipo de reanimación. Las contraindicaciones a la administración de isoproterenol incluyen la cardiopatía isquémica, la hipertensión incontrolada, la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y la estenosis aórtica significativa y se debe tener precaución en pacientes con arritmias conocidas. [1, 119-121]

Una de las grandes limitaciones de la PMB es la existencia de diferentes protocolos, que ofrecen variaciones en la duración, la inclinación o el uso de fármacos, y que dificultan la comparación y la validación. No hay una prueba de referencia o “patrón oro” para el diagnóstico de síncope neuromediado, por lo que la sensibilidad atribuida a la PMB se ha basado desde el inicio en criterios estrictamente clínicos. Los estudios ofrecen cifras de sensibilidad para el diagnóstico de síncope vasovagal muy dispares, que van del 20 al 83%. [67, 116, 122] La especificidad de la prueba se estima en base a los datos observados en controles y se establece en torno al 90%. [96, 123]

La PMB también ha sido fuertemente cuestionada por la falta de reproducibilidad en sus resultados. En general se ha observado que una PMB con resultado negativo es más reproducible que la prueba con un resultado positivo. En el trabajo de Buitleur et al, el 86% de los resultados no reproducibles en la segunda prueba fueron resultados inicialmente positivos. Se ha visto que los resultados positivos reproducibles corresponden a pacientes con un tiempo de evolución más prolongado y con mayor número de episodios sincopales

en sus antecedentes. [104, 124-126]

Por último, como ya se ha comentado anteriormente, en existe una falta de correlación de los eventos observados en los episodios sincopales provocados con los episodios espontáneos. El sistema de Holter implantable (HI) es un medio de captura de episodios espontáneos y ha demostrado ser más útil que la PMB en el diagnóstico del síncope al establecer con mayor precisión la relación causal entre las bradiarritmias y el síncope. En las grabaciones del HI los cuadros sincopales se asocian con mayor frecuencia a la asistolia y, en cambio, en la mesa basculante la respuesta predominante es la bradicardia y la hipotensión arterial.[26, 127] Estudios recientes, que han comparado los resultados de la PMB con los hallazgos obtenidos en la monitorización prolongada con registradores ECG de eventos, han mostrado baja sensibilidad de la PMB para identificar pacientes con componente cardioinhibidor importante. En el estudio ISSUE (International Study of Syncope of Uncertain Etiology), una de sus ramas lo formaba un grupo de 111 pacientes sin cardiopatía estructural a los que se les colocó un Holter implantable y se les realizó una PMB, siendo negativa en 82 y positiva en 29. Durante un seguimiento de 3 a 15 meses, ambos grupos tuvieron la misma tasa de recurrencia, un 34%. Durante las recurrencias, los hallazgos electrocardiográficos fueron similares en los dos grupos. El hallazgo más frecuente en el 46 y 62% de los pacientes respectivamente, fue uno o más episodios prolongados de pausas asistólicas precedidas de bradicardia progresiva o taquicardia-bradicardia. Por tanto, en este grupo de pacientes la evolución fue similar independientemente del resultado de la PMB. [26]

Además, mientras que una respuesta cardioinhibitoria positiva a la prueba de basculación predice con una alta probabilidad un síncope espontáneo asistólico, una respuesta vasodepresora positiva, una respuesta mixta o incluso una respuesta negativa no excluyen la asistolia durante un síncope espontáneo.[26, 128] Por el contrario, una prueba positiva tampoco indica necesariamente que el síncope pueda deberse a una causa vasovagal. La interpretación de los resultados y su relación con la etiología sincopal debe realizarse siempre teniendo en cuenta los antecedentes y las características clínicas del episodio. Estos datos han hecho que el sistema Holter implantable se haya convertido en una herramienta diagnóstica cada vez más utilizada, provocado además un descenso en la indicación de la PMB. [92, 93]

La respuesta obtenida en la PMB parece variar con la edad del paciente. Los sujetos más jóvenes son más propensos a tener una respuesta bradicardia , mientras que los sujetos de edad avanzada son más propensos a tener una respuesta hipotensora [26, 116, 117]. La importancia de otras respuestas de la PMB distintas a la inducción del síncope no están bien establecidas. La PMB no suele ser útil para identificar pacientes con síncope vagal situacional, es decir, síncope debido a situaciones como la micción, defecación, tos o vómitos Existen otras respuestas neuromediadas menos comunes, como el síndrome de taquicardia ortostática postural y la taquicardia sinusal inapropiada en el que la PMB si podría tener un papel. El reflejo vasovagal visto en una prueba de mesa basculante puede reflejar la predisposición de un paciente a la respuesta vasovagal, pero sin embargo, la respuesta fisiológica en la prueba de la mesa basculante puede ser diferente a los episodios clínico experimentados en la vida real.[52]

En resumen, podemos decir que las limitaciones actuales de la PMB son: la sensibilidad (falsos negativos en pacientes con síncope neuromediado), la especificidad (falsos positivos en pacientes sin antecedente de síncope neuromediado) y su reproducibilidad, con el consiguiente escaso valor para establecer las pautas de tratamiento.[1, 62, 129]

1.10.5. Perspectivas futuras de la PMB.

Forleo et al publicaron un metanálisis en el año 2013 donde se recogieron más de 50 artículos en los que se incluían los datos de más de 4000 pacientes a los que se había realizado un test de mesa basculante. Su objetivo fue analizar la utilidad de esta prueba en el diagnóstico de síncope neuromediado.[123]. La PMB demostró ser capaz de mostrar una buena diferenciación entre los pacientes con síncope de perfil neuromediado y un grupo control, obteniendo un área bajo la curva de ROC de 0,84 (OR 12; P< 0,001). La limitación de la prueba se dio sobre todo en aquellos casos donde la indicación de la prueba fue el síncope de etiología no aclarada o desconocida (SOD). En estos casos la PMB sugirió un mecanismo reflejo en el 51-56% de los casos de presentación atípica, en un 30-36% de los pacientes con síncope inexplicado después de un examen completo, y hasta en un 45 a 47% de los que casos con síncope de etiología cardíaca.[130-132] Es en este punto donde los expertos en síncope tratan de dar actualmente una explicación y ofrecen una justificación para seguir utilizando la PMB.

El ensayo clínico ISSUE 3, publicado en el año 2012, demostró por primera vez que los paciente con síncope reflejo y asistolia documentada en el estudio de HI, pueden beneficiarse de la terapia de electroestimulación cardíaca. El dato sorprendente fue que el beneficio demostrado se dio sobre todo en aquellos pacientes en los que la prueba de basculación había resultado ser negativo, con una tasa de recurrencia de síncope a los 2 años del 5%, frente al 25% de todo el grupo de estudio.[77, 133]

Así pues, tras casi 30 años de utilización de esta técnica es tiempo de reinterpretar su valor en la práctica clínica. Es cierto que la evidencia científica acumulada a lo largo de estos años ha puesto en entredicho el valor diagnóstico y pronóstico de esta prueba, pero por otra parte, también de alguna manera abre nuevas posibilidades en cuanto a su interpretación. El valor de esta prueba se ha cuestionado por tener una baja sensibilidad y especificidad diagnóstica, así como por tener escasa utilidad en la toma de decisiones clínicas terapéuticas. Sin embargo, a su favor se puede remarcar que, el cálculo de la sensibilidad teniendo en cuenta los datos más recientes donde se contemplan los datos provenientes de estudios realizados de forma más dirigida al síncope vasovagal ofrece

valores del 78 al 92% de sensibilidad diagnóstica y 87 al 92% de especificidad, cifras que se pueden considerar muy adecuadas para validar el uso de una prueba diagnóstica. [105, 134, 135].

La nueva interpretación del resultado obtenido en la PMB plantearía utilizar esta prueba para demostrar fundamentalmente la susceptibilidad a un componente vasodepresor reflejo en ciertos pacientes. Este reflejo vasodepresor se puede considerar una respuesta fisiológica exagerada, y es aquella que vemos en los pacientes en la que la PMB es positiva. Este componente vasodepresor puede jugar un papel esencial en la forma de presentación de taquicardias y síncope asociado, así como en otras patologías como la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrófica, donde la respuesta exagerada vasodilatadora puede precipitar la aparición del síncope. Este grado de susceptibilidad explicaría el porqué aparece o no el síncope y los síntomas vagales en los pacientes con taquiarritmias y defectos estructurales de similares características. Este grado de susceptibilidad también podría ofrecernos datos pronósticos en cuanto a la recurrencia de síntomas en los cuadros sincopales y en la posibilidad de éxito o no en la indicación de marcapasos, y sería lo que pretenderíamos evaluar en este estudio.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. Hipótesis de trabajo.

La prueba de mesa basculante es capaz de reproducir el cuadro sincopal. El papel de la PMB como técnica de diagnóstico y pronóstico en el síncope tendrá utilidad para demostrar la susceptibilidad a un componente vasodepresor reflejo en ciertos pacientes con historia de síncope de perfil neuromediado y/ o de origen desconocido. Este reflejo vasodepresor equivaldrá al criterio de positividad clásico de la prueba basculante y se podrá considerar como una respuesta fisiológica exagerada. La respuesta obtenida en la PMB demostrará la susceptibilidad a un componente vasodepresor reflejo en ciertos pacientes y ofrecerá datos pronósticos en cuanto a la recurrencia de síntomas en los síncope de perfil neuromediado o de origen desconocido. Asimismo, la evaluación de este grado de susceptibilidad a un componente vasodepresor reflejo mediante la PMB será capaz de predecir la posibilidad de éxito o no en una futura indicación de marcapasos.

3. OBJETIVOS

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal.

El objetivo principal de este estudio será investigar el valor pronóstico de la prueba de mesa basculante (PMB) para predecir la recurrencia de episodios sincopales en pacientes remitidos para estudio de síncope de perfil neuromediado o de origen desconocido en el seguimiento a largo plazo.

3.2. Objetivos secundarios.

- Describir la experiencia en el manejo del síncope de perfil neuromediado y/ o síncope de origen desconocido mediante el estudio de mesa basculante en la población de Castellón.
- Estudiar la capacidad de la PMB en base a la categorización del tipo de respuesta obtenida para predecir la recurrencia de episodios de síncope en el seguimiento.
- Estudiar la capacidad de la PMB para predecir la respuesta clínica a una implantación de marcapasos en el seguimiento del síncope de perfil neuromediado o de origen desconocido.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. Material y métodos

4.1. Grupo de estudio.

Estudio observacional de centro único en el que se evalúa el valor predictivo de la prueba de mesa basculante en la aparición de eventos mayores definidos como síncope recurrente y/ o necesidad de implantación de marcapasos definitivo.

Se trata de un estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes remitidos de forma consecutiva para la realización de PMB tras haber presentado al menos un síncope fuera del contexto de patología cardíaca o neurológica significativa. Los pacientes incluidos en este estudio fueron remitidos de forma consecutiva a la unidad de síncope del Hospital Provincial de Castellón durante los años 2007-2013 desde la consulta externa de neurología y cardiología del Hospital de Vinarós, Hospital La Plana de Vila-Real, Hospital Provincial de Castellón y Hospital General de Castellón. Las indicaciones de PMB fueron síncope de perfil neuromediado de carácter recurrente, síncope de perfil neuromediado de forma de presentación grave y síncope de etiología no aclarada.

4.2. Criterios de selección de las pacientes.

Pacientes remitidos a la unidad de síncope del Hospital Provincial de Castellón desde consultas externas de neurología y cardiología de la provincia de Castellón para la realización de una PMB tras haber presentado al menos un episodio de síncope de origen neuromediado y/ o síncope de etiología no aclarada fuera del contexto de patología cardiaca o neurológica significativa.

Criterios de Inclusión:

- Paciente afecto de síncope de perfil neuromediado y/ o etiología no aclarada.
- Mayores de 12 años

Criterios de exclusión:

- Historia de síndrome coronario agudo o revascularización coronaria los tres meses anteriores a la realización de la PMB.
- Historia de ictus los tres meses anteriores a la realización de la PMB.
- Evidencia de cardiopatía estructural de significación en el ecocardiograma.
- Evidencia de enfermedad neurológica de significación.

4.3. Variables de valoración.

Variable principal:

Eventos mayores en el seguimiento definidos como recurrencia sincopal y/ o necesidad de implante de marcapasos.

Se define recurrencia de síncope a todo aquel episodio sincopal atendido en un servicio de urgencias o en consulta externa o todo aquel que genera ingreso hospitalario. Los episodios menores que no requirieron valoración médica no se consideraron como eventos. La necesidad de marcapasos se consideró evento mayor, independientemente del motivo de indicación.

Otras variables:

Otros eventos en el seguimiento definidos como diagnóstico de: mortalidad cardiaca, ictus, fibrilación auricular, síndrome coronario agudo, epilepsia, implantación de registradores ECG de eventos, síncope tras implantación de marcapasos.

La muerte cardiaca se consideró como la muerte causada por infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias ventriculares potencialmente mortales o paro cardiaco. Las muertes que ocurrieron de forma súbita, inesperada y sin ninguna otra causa aparente, también se consideraron muerte de causa cardiaca.

4.4. Características basales.

Se recogieron las siguientes características basales:

Variables clínicas:

- Edad
- Sexo
- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial
- Hipercolesterolemia

- Tabaquismo
- Antecedentes de cardiopatía
- Antecedentes de IAM
- Uso de fármacos diuréticos, vasodilatadores y/ o betabloqueantes.
- Síntomas asociados al episodio de síncope: dolor torácico, palpitaciones, cortejo vegetativo.
- Otros parámetros clínicos: primer episodio sincopal, número de episodios en el último año, desencadenante, traumatismo craneoencefálico asociado.

Otras variables de pruebas complementarias:

En la visita basal se recogieron los datos de:

- Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones: siendo clasificado como ECG normal o patológico, con presencia o ausencia de ritmo sinusal, frecuencia cardiaca (latidos por minuto), presencia o no de bloqueo completo de rama izquierda del haz de His
- Ecocardiograma. Debe incluir: fracción de eyección (porcentual), presencia o ausencia de valvulopatía significativa.
- Holter ECG: realizado o no realizado, presencia o ausencia de hallazgos de significación.
- Estudio electrofisiológico: realizado o no realizado, presencia o ausencia de hallazgos de significación.
- Masaje del seno carotídeo: presencia o ausencia de respuesta positiva, localización derecha, izquierda o bilateral.

- Parámetros obtenidos en la prueba de mesa basculante: test positivo o negativo, fase de positividad, respuesta de la presión arterial, respuesta de la frecuencia cardíaca, clasificación VASIS.

4.5. Protocolo del estudio de la prueba de mesa basculante.

Los estudios fueron realizados por un cardiólogo experto en PMB. Todos los estudios se analizarán mediante un equipo de Task Force Monitor (CNSystems, Austria). Basándonos en la clasificación VASIS se categorizó el grupo de estudio en tres subgrupos: Subgrupo VASIS 1 o mixto, Subgrupo VASIS 2 o cardioinhibidor, Subgrupo VASIS 3 o vasodepresor.. La frecuencia cardíaca se monitorizó de forma continua, y fue registrada en un electrocardiograma de 3 canales. La presión arterial se obtuvo con un esfigmomanómetro a intervalos de 3 minutos y de forma continua con registros latido a latido por la técnica no invasivas de pletismografía digital. Las señales obtenidas durante la prueba fueron almacenadas en un ordenador. Tras 10 minutos de reposo en decúbito supino, los pacientes eran inclinados a 70° durante 20 minutos hasta la aparición de una respuesta positiva; en caso de no producirse ésta, se procedía a administrar nitroglicerina sublingual manteniendo la misma inclinación de la mesa basculante. El protocolo utilizado en el presente estudio incluía la fase de provocación farmacológica con nitroglicerina, siguiendo las guías de práctica clínica que recomiendan una dosis fija de 300-400 microgramos sublingual administrada con el paciente en posición vertical. Se mantenía al paciente 15 minutos en la misma posición hasta la aparición de una respuesta positiva; en caso de no producirse ésta, transcurridos 15 minutos se procedía a colocar al paciente en decúbito supino y finalizar la prueba.

4.6. Análisis y recogida de datos.

Todos los datos fueron recogidos en una base de datos diseñada para este estudio. Los resultados de la PMB estaban disponibles para los cardiólogos responsables de los pacientes. El manejo y el tratamiento médico se dejó a criterio de los especialistas en neurología y cardiología responsables de cada paciente.

Se realizó un seguimiento clínico por un cardiólogo de manera centralizada. La obtención de los datos clínicos se llevó a cabo a través de alguna de las siguientes fuentes: 1) Visita por cardiólogo en consultas externas, 2) Entrevista telefónica con el paciente o persona que conviviese diariamente con el paciente realizada por un cardiólogo, 3) revisión de la historia electrónica del paciente.

4.7. Criterios de retirada y abandono.

- Imposibilidad para realizar la prueba de mesa basculante por motivos médicos.
- Presencia de arritmias significativas en la monitorización basal de la prueba.
- Presencia de hipersensibilidad seno carotideo en la monitorización basal de la prueba.
- Revocación del consentimiento informado.

4.8. Análisis estadístico.

4.8.1. Cálculo del tamaño muestral.

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó teniendo en cuenta la proporción de casos con alteración de los índices PMB en la evaluación de síncope y la probabilidad de sufrir un evento en la evolución (recurrencia de síncope, implantación de marcapasos) cuando estos parámetros estaban alterados según datos bibliográficos. [46, 136, 137]. Se consideró a partir de la fórmula para cálculo de tamaño muestral en función de la comparación de proporciones (con un error alfa=5% y un error beta=20%) que 270 pacientes era un número suficiente para detectar diferencias entre los grupos con y sin alteración de los índices de PMB. Por seguridad se planteó incluir al menos 300 pacientes en el grupo de estudio. Los métodos de obtención de datos se realizó través del cuaderno de recogida de datos (CRD) con el uso de clasificación VASIS del síncope y datos demográficos y clínicos. Los datos de las historias clínicas se recogieron en cada revisión de forma establecida por el protocolo.

4.8.2. Análisis estadístico de los datos.

Se consideraron evaluables todos aquellos pacientes que completaron el test de mesa basculante. Se realiza un análisis descriptivo de la incidencia y severidad de los acontecimientos adversos. Las variables continuas se expresan como media o mediana +/- desviación estándar. Se comprobó que la distribución de estas variables se ajustaban a la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov. La comparación entre variables continuas se realizó mediante el test de la T de Student y el test Mann-Whitney. El test de ANOVA de una vía se utilizó para comparar más de dos grupos y el test de Bonferroni para detectar diferencias entre ellos. Los porcentajes se compararon mediante el estadístico chi-cuadrado, y el test exacto de Fischer se utilizó cuando alguno de los valores esperados en una de las celdas era menor de 10.

Las asociaciones multivariadas de las características basales y los índices de PMB con la presencia de eventos mayores durante el seguimiento se analizaron mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Todas las características basales fueron incluidas así como todos los índices de PMB. Las variables fueron seleccionadas con exclusión secuencial, paso a paso, con entrada e inclusión a un nivel de significación establecido de 0,2. Se determinaron las “Hazard Ratios” con su intervalo de confianza del 95% de las variables introducidas en el estudio multivariado para predecir eventos mayores. Las curvas de supervivencia en relación al tiempo y la aparición de un evento se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier y el test de rangos logarítmicos. El coeficiente de correlación de Pearson se usó para la estudiar la correlación entre las variables continuas de la PMB.

El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. El tratamiento estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS versión 15.0.

4.9. Aspectos éticos.

El protocolo de estudio está aprobado por el Comité de Bioética Asistencial del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Todos los pacientes dieron el consentimiento informado por escrito para la realización de la prueba de mesa basculante. El estudio se llevó a cabo conforme a los principios éticos de investigación científica recogidos en la Declaración de Helsinki.

5. RESULTADOS

5. Resultados.

5.1. Grupo de estudio y razones para la realización de la PMB.

Se reclutaron un total de 310 pacientes, de los cuales 5 fueron excluidos debido a las alteraciones halladas durante la monitorización electrocardiográfica basal: 3 pacientes por hipersensibilidad del seno carotídeo (HSC), 1 paciente por bloqueo aurículo-ventricular (BAV) y 1 un paciente por taquiarritmia. (Figura 14).

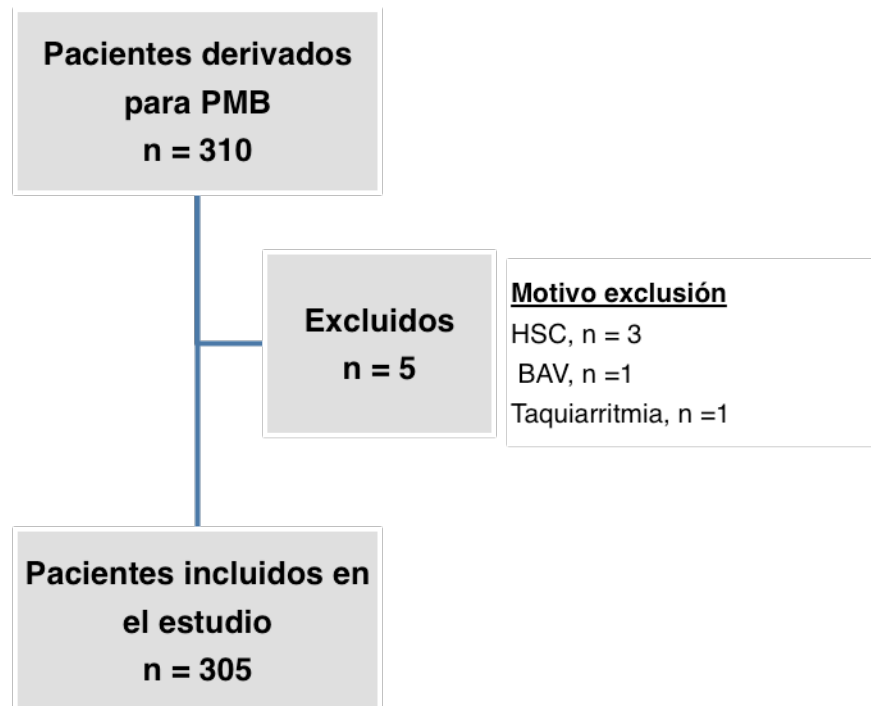


Figura 14: Flujo de pacientes incluidos en el estudio.

Se realizó un seguimiento durante una mediana de 62 meses (rango 11-107 meses). La anamnesis realizada justo antes de la realización de la prueba reclasificó a cada caso en su correspondiente sospecha diagnóstica: síncope de perfil neuromediado

(n=213, 69%), sospecha de hipotensión ortostática (n=23, 7%), síncope situacional (n=13, 4%), síncope de perfil cardiogénico (n=23, 7%), síncope con sospecha de afectación neurológica (n=10, 3%), síncope de etiología incierta (n=28, 9%).

Tabla 6. Anamnesis presentación clínica.

Etiología del síncope	n	%
Neuromediado	213	68,7
Ortostático	23	7,4
Situacional	13	4,1
Cardiogénico	23	7,4
Neurológico	10	3,2
Otros	28	9,0
Total	310	100

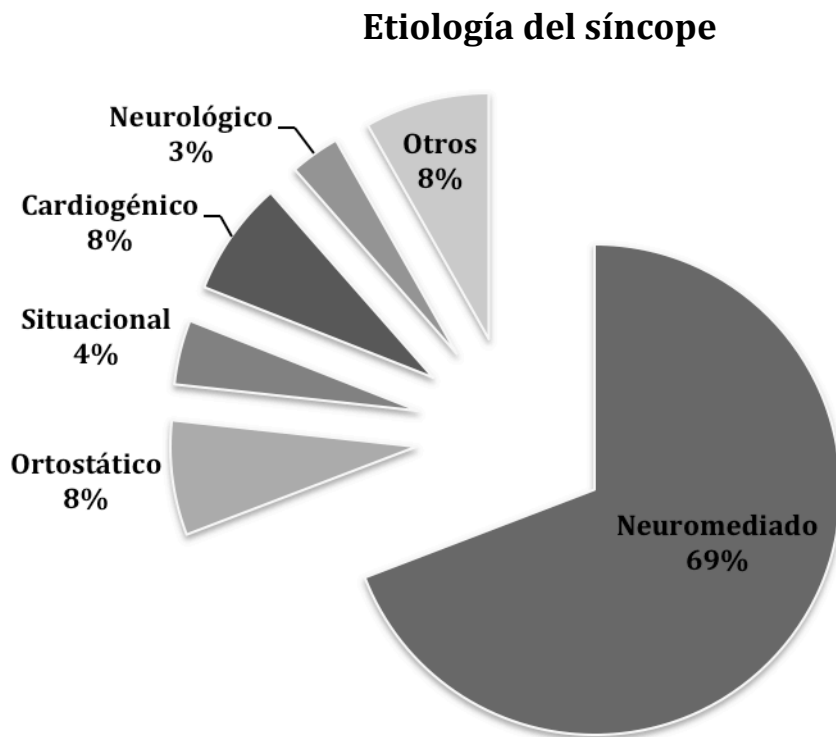


Figura 15. Anamnesis antes de la realización de la PMB. Sospecha diagnóstica.

5.2. Características basales de todo el grupo de estudio.

En la tabla 7 se muestran las características basales del grupo de estudio, tanto clínicas, electrocardiográficas como ecocardiográficas. El grupo de estudio se compuso de 305 pacientes con una edad media de 51 ± 19 años y un 50% de varones. El perfil cardiovascular del grupo mostró el siguiente perfil: 26% eran fumadores, 31% hipertensos, 27% hipercolesterolemia y un 9% diabéticos. Un 7% de los pacientes habían tenido algún tipo de cardiopatía y alrededor de un 3% habían sido diagnosticados de cardiopatía isquémica.

Tabla 7. Características basales de todo el grupo de estudio.

	N = 305
Edad (años)	51 ± 19
Sexo masculino (%)	155 (50)
Hipertensión arterial (%)	95 (31)
Hipercolesterolemia (%)	84 (27)
Tabaquismo (%)	82 (26)
Diabetes Mellitus (%)	28 (9)
Cardiopatía previa (%)	22 (7,1)
Cardiopatía isquémica (%)	15 (4,9)
Marcapasos (%)	3 (0,01)

Respecto a la cardiopatía evidenciada los datos obtenidos fueron los siguientes: cardiopatía isquémica (n=9, 40%), fibrilación auricular (n=7, 32%), taquicardia supraventricular y otras arritmias (n=2, 9%), miocardiopatía hipertrófica (n=1, 5%), valvulopatía (n=2, 9%) y otras cardiopatías (n=2, 9%).

Tabla 8. Distribución del tipo de cardiopatía.

Pacientes con cardiopatía	N =22	%
Cardiopatía isquémica (%)	9	40
Fibrilación auricular (%)	7	32
TPSV (%)	1	5
MCH (%)	1	5
Valvulopatía (%)	2	9
Otras (%)	2	9

Abreviaturas: TPSV: taquicardia paroxística supraventricular; MCH: miocardiopatía hipertrófica

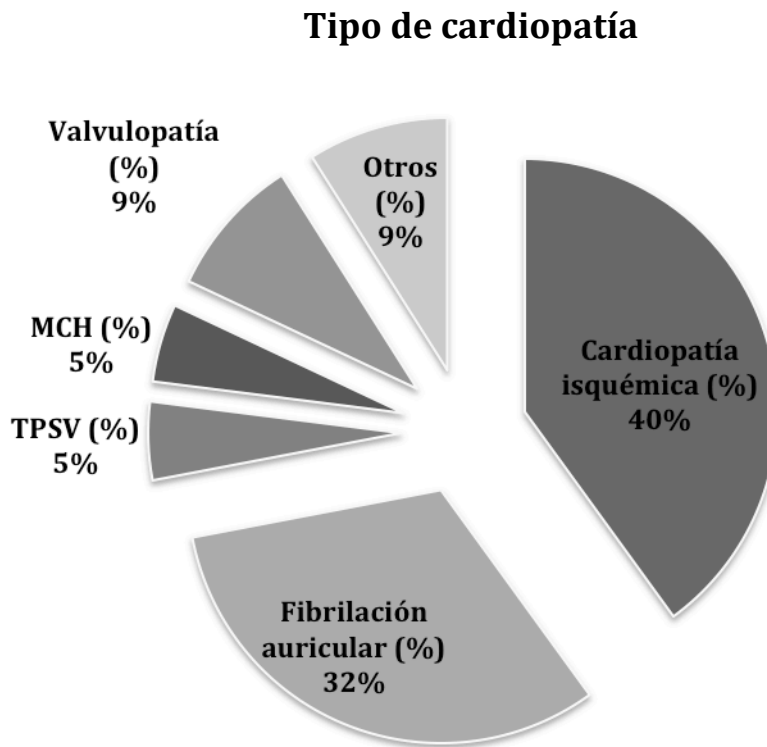


Figura 16 . Distribución del tipo de cardiopatía.

Las características del modo de presentación clínica de los episodios de síncope se describen en la tabla 9. Además del antecedente de síncope que aparecía como una constante en el grupo completo de los pacientes del estudio, en un porcentaje bastante alto (n=128, 41%) también existía clínica de presíncope. En el 23% de los casos hubo algún desencadenante de los episodios de síncope (n=73), y el 48% del grupo total (n= 148) presentó cortejo vegetativo. Los síntomas acompañantes, como dolor torácico o palpitaciones, se dieron en el 15% y el 34% de los casos, respectivamente, y en muchos de los casos hubo TCE asociado (n=116, 42%).

La media de edad de presentación de la sintomatología de síncope fue de 43 años. En el momento en el que se realizó la prueba los pacientes presentaron una

mediana de dos episodios de síncope en el último año y de cuatro en los últimos 5 años, con variaciones altas, ya que algún paciente tenía un valor de > 100 episodios al año.

Aproximadamente un 25% de los pacientes estaban recibiendo algún fármaco antihipertensivo y/o cronotrópico negativo en el momento de la indicación de la PMB.

Tabla 9. Características basales de todo el grupo de estudio: presentación clínica.

Síntomas y tratamiento	N = 305
Síncope (%)	305 (100)
Presíncope (%)	128 (41)
Desencadenante (%)	73 (23)
Palpitaciones (%)	34 (11)
Dolor torácico	15 (4,9)
Cortejo vegetativo (%)	148 (48)
TCE asociado	116 (42)
TCE leve	107 (35)
TCE grave	9 (2,9)
nº episodios 1 año	2 (1-5)
nº episodios 5 años	4 (2-7)
Edad primer episodio	43 ± 21
Fármacos diuréticos	34 (11)
Fármacos vasodilatadores	68 (22)
Fármacos betabloqueantes	22 (7,2)

Abreviaturas: TCE: traumatismo craneoencefálico. Los datos se expresan como porcentajes, media ± DE, mediana (RIQ).

Los datos de las características de las pruebas complementarias realizadas antes de la PMB se detallan en la tabla 10. En cuanto a los hallazgos electrocardiográficos, en 268 de los casos (88%) el trazado del ECG fue informado como normal, 295 pacientes del total se hallaban en el momento de la inclusión en ritmo sinusal (95%) y 9 de los pacientes tenían bloqueo de rama izquierda (3%). La evaluación de la función sistólica se realizó en todos los pacientes mediante el estudio ecocardiográfico transtorácico. El cálculo del valor medio de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo fue del $66 \pm 6\%$.

El estudio Holter de 24 horas se había realizado en un 85% de los pacientes (n=213), y en una proporción del 5% se había encontrado alguna alteración en el trazado electrocardiográfico. El estudio electrofisiológico (EEF) se había realizado en tan solo 10 pacientes (3,2%).

El masaje del seno carotídeo (MSC) se realizó en todos los pacientes minutos antes de iniciar el test de basculación. Se obtuvo una respuesta positiva en el 11% (n=29) de los pacientes, siendo la bradicardia la respuesta más frecuente (n=28, 9%)

Tabla 10. Características basales de todo el grupo de estudio: pruebas complementarias.

Número de pacientes	N = 305
ECG normal (%)	268 (88)
ECG ritmo (%)	
Ritmo sinusal	290 (95)
FA/ flutter auricular	7 (2,3)
Marcapasos	3 (0,9)
Otros	5 (1,6)
ECG bloqueo de rama (%)	24 (8)
BRDHH	15 (4,9)
BRIHH	9 (3)
Ecocardiograma normal (%)	255 (83)
Valvulopatía	16 (5,2)
Aórtica	5 (1,6)
Mitral	7 (2,2)
Tricúspide	4 (1,3)
FEVI	66 ± 6
Defecto contractilidad	4 (1,3)
Holter ECG 24 realizado (%)	213 (68)
Alteraciones ECG Holter 24 h	17 (5,4)
Síntomas Holter 24 h	7 (2,3)
MSC normal (%)	276 (89)
MSC tipo respuesta	
Bradicardia	28 (9)
Hipotensión	1 (0,3)
Asistolia	3 (1,0)
MSC positivo	5 (1,6)
MSC+ derecho	2 (0,6)
MSC+ izquierdo	1 (0,3)
MSC+ bilateral	2 (0,6)
EEF realizado (%)	10 (3,2)
Alteración EEF	2 (0,6)

Abreviaturas: ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; BRDHH: bloqueo de rama derecha haz de His; BRIHH: bloqueo de rama izquierda haz de His; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; MSC: masaje seno carotídeo; EEF: estudio electrofisiológico.

La edad media del total de los pacientes fue de 51 ± 19 años, siendo esta la edad en la que se realizó la prueba. Pero si nos referimos a la edad en que los pacientes presentaron el primer episodio de síncope en la historia clínica esta cifra desciende a 43 ± 21 años, con una disposición claramente bimodal. La edad de presentación de primer episodio fue significativamente menor en las mujeres, 38 ± 21 años frente a 47 ± 20 años en el caso de los hombres ($p=0,001$).

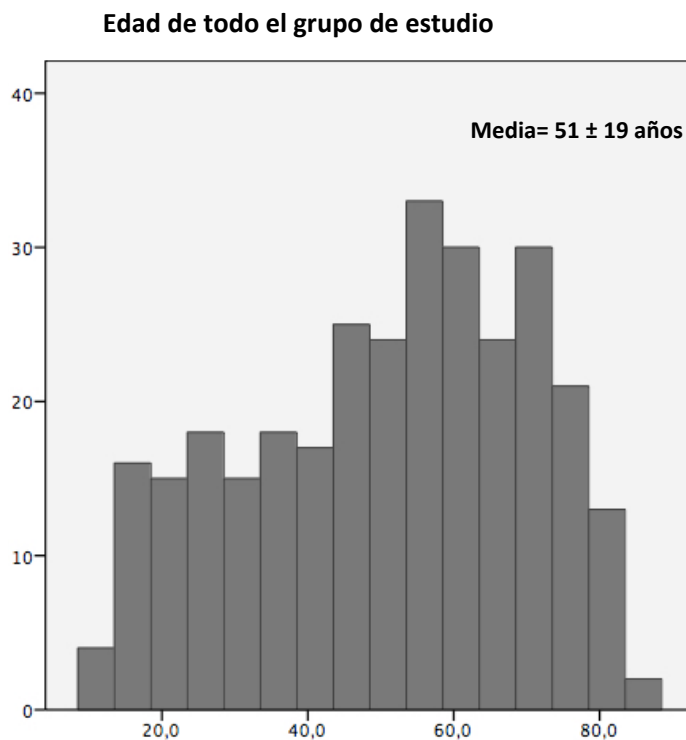


Figura 17. Edad media de todo el grupo de estudio.

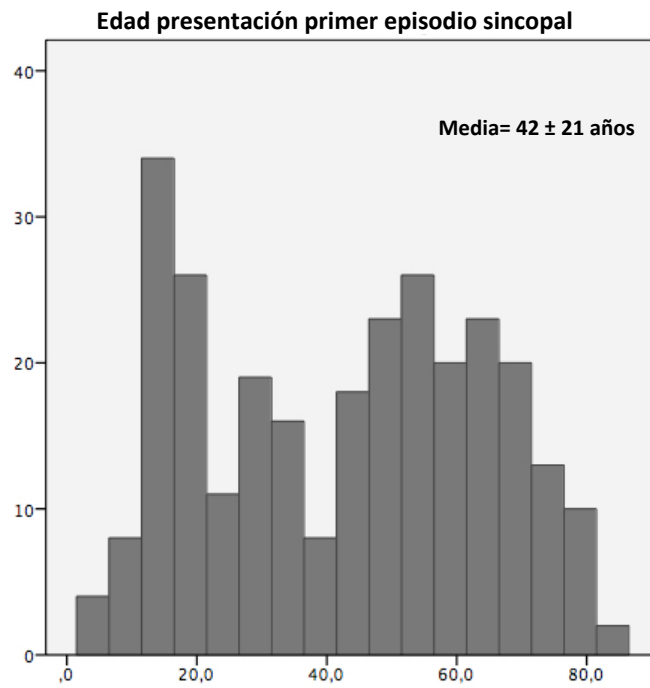


Figura 18. Edad media de presentación primer episodio.

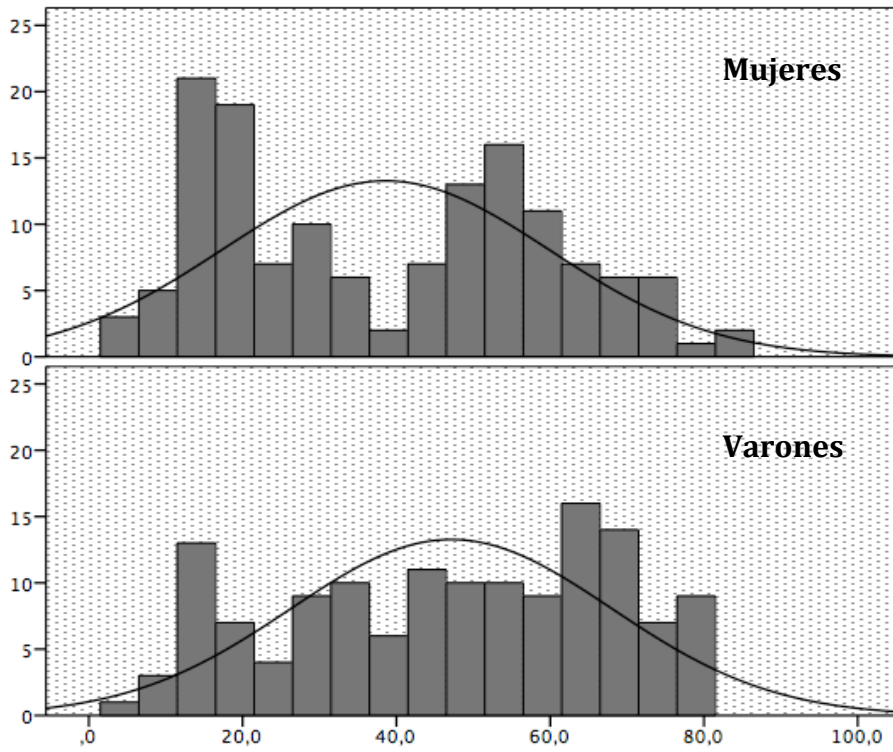


Figura 19. Edad media de presentación primer episodio de síncope (I).

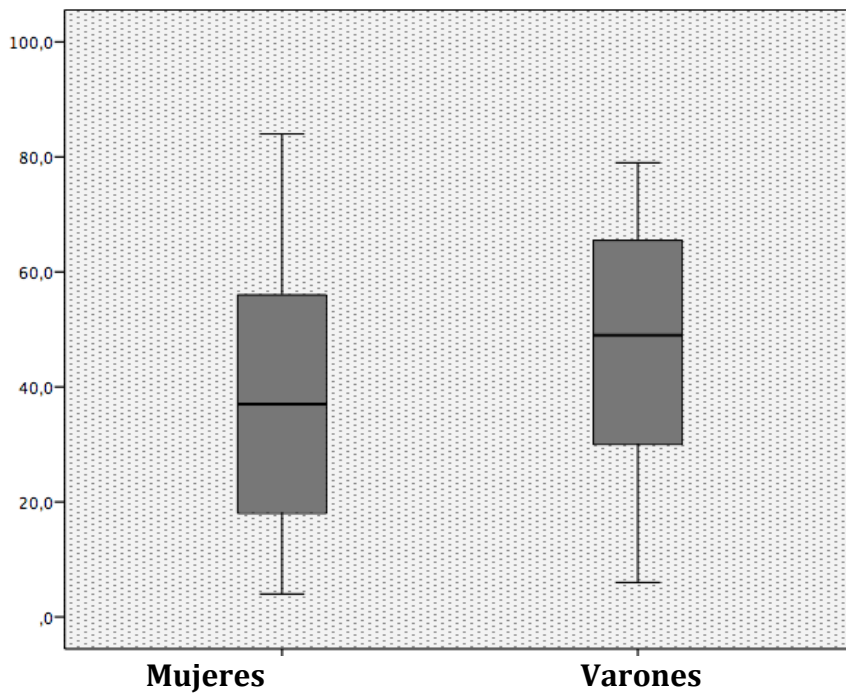


Figura 20. Edad media de presentación primer episodio de síncope (II).

5.3 Resultados de la PMB de todo el grupo de estudio y número de pacientes con alteraciones en los resultados de la PMB.

En la tabla 11 se muestran los índices de PMB de todo el grupo de estudio. La frecuencia cardíaca media al inicio de la prueba fue de 71 ± 12 latidos por minuto (lpm) y la presión arterial sistólica y diastólica 123 ± 16 mm Hg y 82 ± 11 mm Hg, respectivamente. El resultado de la prueba fue positivo en 190 pacientes (62%), de los cuales 30 pacientes (16%) fueron positivos en la fase de basculación y un 159 (84%) en la fase de provocación farmacológica. La respuesta obtenida según la clasificación VASIS se muestra en la tabla 12 y en la figura 21: un 46% de las PMB positivas fueron VASIS 1, un 36% VASIS 2 y un 18% VASIS 3. Cincuenta y dos pacientes (27%) presentaron asistolia, equivalente a una respuesta 2B en dicha clasificación. En 15 casos la asistolia medida fue de 3-6 segundos, 35 casos 6-30 segundos, y en 2 casos se registró una asistolia prolongada definida como > 30 segundos, con un tiempo máximo medido de asistolia de hasta 75 segundos.

Tabla 11. Características basales de todo el grupo: resultados de prueba mesa basculante (I).

Número de pacientes	N = 305
PMB positiva (%)	190 (62)
PMB fase positiva (%)	
Basal	30 (16)
NTG	159 (84)
Minuto	22 ± 6
Parámetros hemodinámicos	
Decúbito	
FC (lpm)	71 ± 12
PAS (mm Hg)	123 ± 16
PAD (mm Hg)	82 ± 11
Fase tilt/ basculación	
FC (lpm)	79 ± 13
PAS (mm Hg)	130 ± 19
PAD (mm Hg)	87 ± 13
Fase NTG	
FC (lpm)	106 ± 27
PAS (mm Hg)	103 ± 26
PAD (mm Hg)	63 ± 20

Abreviaturas: PMB: prueba mesa basculante; NTG: nitroglicerina; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica

Tabla 12. Características basales de todo el grupo : resultados prueba mesa basculante (II).

Número de pacientes PMB +	N = 189
PMB tipo positiva (%)	
VASIS 1 (%)	88 (46)
VASIS 2 (%)	68 (36)
2A (%)	16 (9)
2B (%)	52 (27)
VASIS 3 (%)	33 (18)
Asistolia (> 3segs) (%)	
Tiempo asistolia (segundos)	11 (rango 3-75)
Asistolia 3- 6segs (%)	15 (8)
Asistolia 6-30 segs (%)	35 (18)
Asistolia > 30 segs (%)	2 (0,01)

Clasificación VASIS

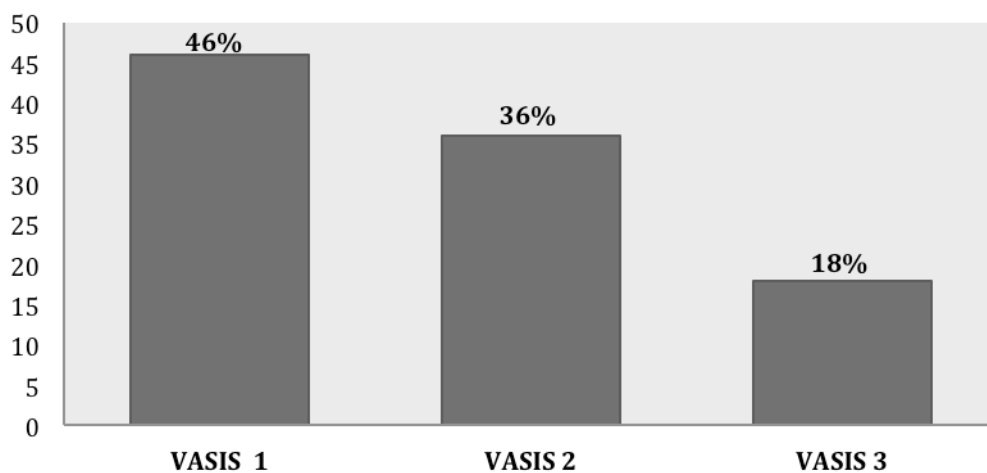


Figura 21. Distribución de clasificación VASIS en la PMB en todo el grupo de estudio.

5.4. Características basales del grupo de estudio según el resultado positivo o negativo de la PMB.

El resultado de la prueba fue positivo en 190 pacientes (62%). La mayor parte de ellos cumplían en la anamnesis un perfil de síncope neuromediado (n=114, 75%), y en tan solo un pequeño porcentaje la sospecha era de etiología cardíaca y/ o neurológica (5% y 2%, respectivamente). En aquellos pacientes en los que el resultado de la PMB fue negativo la etiología sospechada inicialmente con mayor frecuencia era igualmente el síncope neuromediado, aunque el porcentaje era algo menor (n=69, 59%).

Tabla 13. Clasificación de la etiología del síncope según el resultado positivo o negativo de la PMB.

	PMB positiva	PMB negativa	
	n =190	n =115	p=0,05
Neuromediado (%)	144 (75)	69 (59)	
Ortostático(%)	12 (6)	11 (9)	
Situacional (%)	7 (4)	6 (4)	
Cardiogénico (%)	9 (5)	14 (12)	
Neurológico (%)	4 (2)	6 (5)	
Otros (%)	14 (8)	10 (8)	

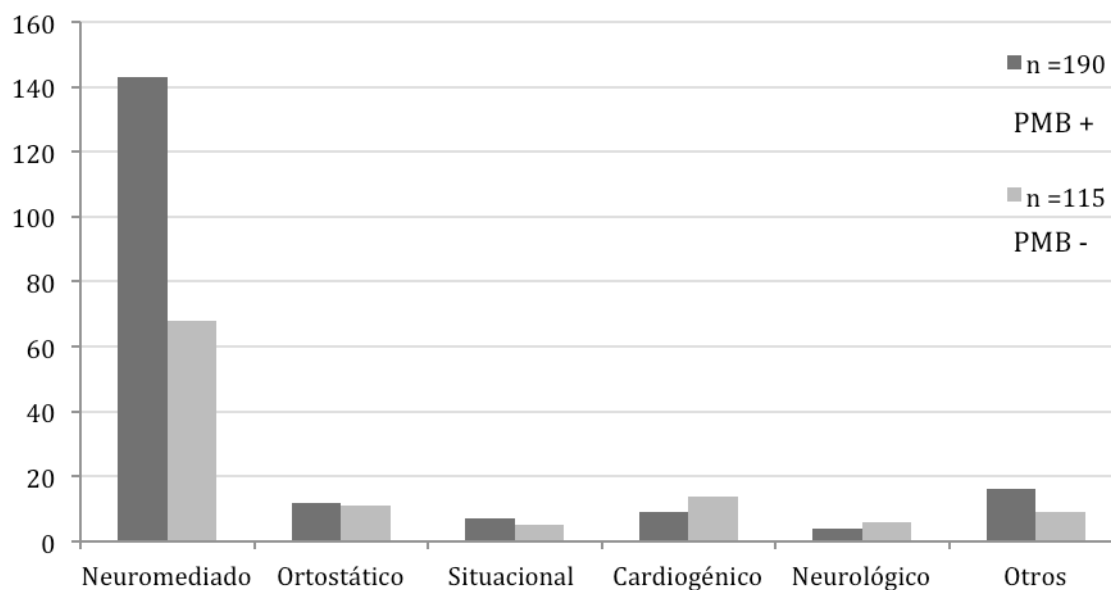


Figura 22. Distribución de clasificación etiológica del síncope y resultado en la PMB.

La tabla 14 muestra la distribución de las características basales según la respuesta positiva o negativa obtenida en la prueba de mesa basculante. Con respecto a las variables categóricas, ambos grupos fueron bastante equiparables.

Tabla 14. Características basales de los pacientes según el resultado positivo o negativo de la PMB. (I)

	PMB POSITIVA	PMB NEGATIVA	p
Número de pacientes	190	115	
Edad (años)	52 ± 19	47 ± 18	0,86
Sexo masculino (%)	94 (49)	56 (49)	0,89
Hipertensión arterial (%)	60 (31)	33 (29)	0,63
Hipercolesterolemia (%)	55 (29)	27 (27)	0,31
Tabaquismo (%)	45 (23)	35 (31)	0,18
Diabetes Mellitus (%)	16 (8)	11 (9)	0,73
Cardiopatía previa (%)	11 (5)	11 (9)	0,23
Cardiopatía isquémica (%)	9 (4)	6 (5)	0,85

En cuanto a las características basales de presentación clínica no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 15). La presencia de alteraciones en el ECG, el ecocardiograma o en la respuesta al masaje carotídeo tampoco influyeron en obtener una respuesta positiva o negativa al test de basculación (tabla 16).

Tabla 15. Características basales de los pacientes según el resultado positivo o negativo de la PMB. Presentación clínica. (II)

Tabla características basales: síntomas	PMB POSITIVA	PMB NEGATIVA	p
Número de pacientes	190	115	
Presíncope (%)	84 (44)	43 (37)	0,19
Desencadenante (%)	49 (25)	22 (19)	0,15
Palpitaciones (%)	19 (10)	15 (13)	0,49
Dolor torácico (%)	6 (3)	9 (8)	0,07
Cortejo vegetativo (%)	95 (50)	51 (44)	0,21
TCE asociado (%)	69 (36)	45 (39)	0,67
nº episodios 1 año	2 (1-5)	2 (1-5)	0,22*
nº episodios 5 años	4 (2-7)	4 (2-7)	0,88*
Edad primer episodio	43 ± 22	41 ± 20	0,49
Fármacos diuréticos (%)	22 (11)	11 (9)	0,55
Fármacos vasodilatadores (%)	41 (24)	27 (23)	0,73
Fármacos betabloqueantes (%)	17 (9)	5 (4)	0,13

Abreviaturas: TCE: traumatismo craneoencefálico. *Los datos se expresan como mediana (RIQ).

Tabla 16. Características basales de los pacientes según el resultado positivo o negativo de la PMB. Pruebas complementarias (III)

	PMB POSITIVA	PMB NEGATIVA	p
	190	115	
ECG normal (%)	139 (73)	90 (78)	0,52
ECG ritmo sinusal (%)	181 (95)	109 (95)	0,41
BRIHH (%)	5 (3)	5 (4)	0,41
Ecocardiograma normal (%)	147 (77)	73 (63)	0,17
MSC normal (%)	169 (89)	107 (93)	0,37

Abreviaturas: ECG: electrocardiograma; BRIHH: bloqueo de rama izquierda haz de His; MSC: masaje seno carotídeo.

5.5. Características basales del grupo de estudio según la presencia o no de asistolia en la PMB.

Dentro del grupo de pacientes con una PMB positiva en 52 casos la respuesta obtenida fue la asistolia (tabla 17). La tabla 18 muestra la distribución de las características basales según la respuesta de asistolia o no asistolia obtenida en la prueba de mesa basculante. En general, se observa que los pacientes con una respuesta positiva y sin asistolia tienen una mayor edad, y un mayor porcentaje de HTA y cardiopatía isquémica que aquellos que responden con asistolia. Otras variables cercanas a la significación estadística ($p < 0,1$) fueron el sexo, la hipercolesterolemia y la diabetes.

Los paciente con PMB positiva con asistolia debutaban con síncope a una menor edad y asociaban, en una mayor proporción, síntomas de vegetatismo. Los pacientes con PMB positiva y sin asistolia usaban fármacos vasodilatadores con mayor frecuencia. Cuando se comparaban los resultados de la pruebas complementarias (ECG, ecocardiograma y MSC) no se hallaron diferencias significativas.

Tabla 17. Resultados de la PMB en todo el grupo de estudio y asistolia.

Número de pacientes	305
PMB POSITIVA (%)	190 (62)
ASISTOLIA o VASIS 2B (%)	52 (17)

Tabla 18. Características basales de los pacientes según la presencia o no de asistolia en la PMB. (I)

	ASISTOLIA=SI	ASISTOLIA=NO	p
Número de pacientes	52	138	
Edad (años)	45 ± 15	55 ± 19	0,002
Sexo masculino (%)	30 (57)	64 (46)	0,11
Hipertensión arterial (%)	7 (13)	53 (38)	0,001
Hipercolesterolemia (%)	14 (27)	41 (30)	0,68
Tabaquismo (%)	17 (33)	28 (20)	0,06
Diabetes Mellitus (%)	2 (4)	14 (10)	0,13
Cardiopatía previa (%)	2 (4)	9 (5)	0,38
Cardiopatía isquémica (%)	0 (0)	9 (5)	0,05

Tabla 19. Características basales de los pacientes según la presencia o no de asistolia en la PMB. Presentación clínica. (II)

	ASISTOLIA=SI	ASISTOLIA=NO	p
Número de pacientes	52	138	
Presíncope (%)	26 (51)	58 (44)	0,41
Desencadenante (%)	17 (34)	32 (24)	0,19
Palpitaciones (%)	3 (6)	16 (12)	0,22
Dolor torácico	4 (8)	2 (1,5)	0,05
Cortejo vegetativo (%)	35 (70)	60 (46)	0,005
TCE asociado	19 (36)	50 (36)	0,35
Edad primer episodio	34 ± 19	47 ± 22	0,001
Fármacos diuréticos	4 (8)	18 (15)	0,19
Fármacos vasodilatadores	5 (11)	36 (30)	0,006
Fármacos betabloqueantes	4 (8)	13 (11)	0,44

Abreviaturas: TCE: traumatismo craneoencefálico.

Tabla 20. Características basales de los pacientes según la presencia o no de asistolia en la PMB. Pruebas complementarias. (III).

	ASISTOLIA=SI	ASISTOLIA=NO	p
	52	138	
ECG normal (%)	49 (94)	116 (86)	0,114
ECG ritmo sinusal (%)	52 (100)	129 (93)	0,46
BRIHH (%)	0 (0)	4 (3)	0,27
Ecocardiograma normal (%)	45 (93)	116 (91)	0,43
MSC normal (%)	0 (0)	2 (2)	0,54

Abreviaturas: ECG: electrocardiograma; BRIHH: bloqueo de rama izquierda haz de His; MSC: masaje seno carotídeo.

5.6. Características basales del grupo de estudio según el resultado de la PMB siguiendo la clasificación VASIS.

Teniendo en cuenta la clasificación VASIS, un 46% de los resultados positivos se consideraron VASIS 1 (respuesta mixta, cardioinhibidora y vasodepresora), un 36% VASIS 2 (respuesta cardioinhibidora) y un 18% VASIS 3 (respuesta vasodepresora) (tabla 21).

Tabla 21. Resultados de la PMB en todo el grupo de estudio y clasificación VASIS.

Número de pacientes	305
PMB POSITIVA (%)	190 (62)
PMB tipo positiva (%)	
VASIS 1 (%)	88 (46)
VASIS 2 (%)	68 (36)
2A (%)	16 (9)
2B (%)	52 (27)
VASIS 3 (%)	33 (18)

La respuesta VASIS 3 fue más frecuente en el grupo de pacientes de edad más avanzada, en la hipertensión arterial, la diabetes y la cardiopatía isquémica. En la presentación clínica, la respuesta VASIS 3 se asoció de forma significativa a una mayor proporción de uso de fármacos betabloqueantes y vasodilatadores. Asimismo, en los casos con una respuesta VASIS 3 el cortejo vegetativo como presentación clínica asociada fue menos habitual y la edad en la que se dio el primer episodio de síncope fue mayor (tablas 22 y 23).

Tabla 22. Características basales de los pacientes según el resultado de la PMB siguiendo la clasificación VASIS. (I)

	VASIS TIPO 1	VASIS TIPO 2	VASIS TIPO 3	p
Número de pacientes	88 (46)	68 (36)	33 (18)	
Edad (años)	52 ± 19	47 ± 17	65 ± 15	0,001
Sexo masculino (%)	35 (39)	38 (56)	21 (63)	0,024
Hipertensión arterial (%)	30 (33)	12 (17)	18 (54)	0,001
Hipercolesterolemia (%)	23 (26)	19 (28)	11 (34)	0,77
Tabaquismo (%)	19 (21)	19 (28)	7 (15)	0,55
Diabetes Mellitus (%)	5 (5,6)	3 (4,4)	8 (24)	0,001
Cardiopatía previa (%)	6 (2)	2 (3)	3 (9)	0,41
Cardiopatía isquémica (%)	2 (2,4)	2 (2,9)	2 (15)	0,009

Tabla 23. Características basales de los pacientes según el resultado de la PMB siguiendo la clasificación VASIS. Presentación clínica.(II)

	VASIS TIPO 1	VASIS TIPO 2	VASIS TIPO 3	p
Número de pacientes	88 (46)	68 (36)	33 (18)	
Presíncope (%)	41 (48)	30 (45)	13 (43)	0,91
Desencadenante (%)	21 (25)	20 (30)	8 (27)	0,74
Palpitaciones (%)	12 (14)	4 (6)	3 (10)	0,32
Dolor torácico	2 (2,3)	4 (6)	0 (0)	0,23
Cortejo vegetativo (%)	42 (49)	42 (65)	11 (37)	0,02
TCE asociado	35 (39)	25 (36)	9 (27)	0,28
Edad primer episodio	44 ± 22	35 ± 19	58 ± 19	0,001
Fármacos diuréticos	11 (14)	5 (8,2)	6 (22)	0,19
Fármacos vasodilatadores	19 (24)	8 (13)	14 (48)	0,001
Fármacos betabloqueantes	7 (9)	4 (6)	6 (22)	0,07

Abreviaturas: TCE: traumatismo craneoencefálico.

En cuanto a las diferencias en las pruebas complementarias, el diagnóstico de bloqueo de rama izquierda fue poco frecuente (n=4) y todos los casos quedaron englobados en la respuesta VASIS 1. Por lo demás no se hallaron diferencias significativas.

Tabla 24. Características basales de los pacientes según el resultado de la PMB siguiendo la clasificación VASIS. Pruebas complementarias. (III)

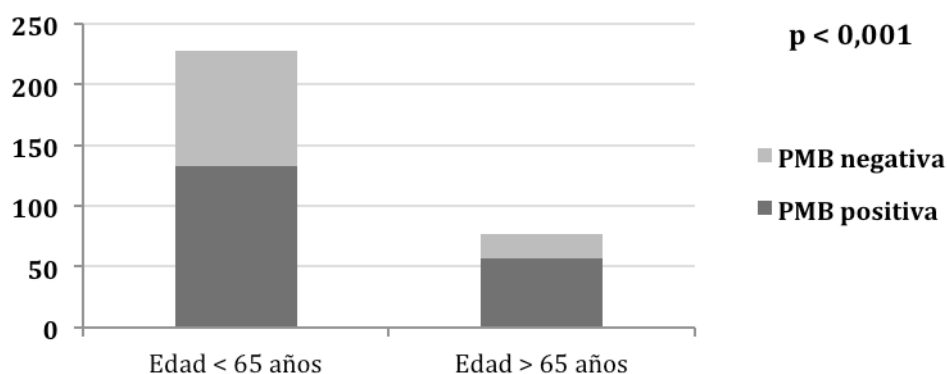
	VASIS TIPO 1	VASIS TIPO 2	VASIS TIPO 3	p
ECG normal (%)	88 (46)	68 (36)	33 (18)	
ECG ritmo sinusal (%)	77 (87)	63 (92)	25 (25)	0,22
BRIHH (%)	84 (94)	68 (100)	29 (88)	0,11
Ecocardiograma normal (%)	4 (4,5)	0 (0)	0 (0)	0,09
	76 (93)	58 (92)	27 (87)	0,51

Abreviaturas: ECG: electrocardiograma; BRIHH: bloqueo de rama izquierda haz de His; MSC: masaje seno carotídeo.

5.7. Resultados PMB y subgrupos.

5.7.1. Resultados de la PMB por subgrupo según edad.

En la tabla 25 y figura 23 se describen los resultados obtenidos en la PMB estratificando a los pacientes según el grupo de edad mayor o menor de 65 años. La PMB resultó ser positiva en el 74% de los casos en el grupo de pacientes con edad > 65 años frente al 58% en el grupo de pacientes menores de 65 años ($p < 0,001$). En los resultados específicos de la PMB cabe destacar que los pacientes de edad > 65 años tuvieron una cifra de PAS más elevada tanto en situación basal como en posición de bipedestación en la fase tilt (131 ± 16 mm Hg frente a 121 ± 15 mm Hg, $p = 0,01$; 133 ± 19 mm Hg frente a 125 ± 16 mm Hg, $p = 0,006$, respectivamente). Sin embargo, la cifra de PAS media en la fase de provocación con NTG fue menor en este grupo (91 ± 17 mm Hg frente a 99 ± 26 mm Hg, $p = 0,08$), con un mayor porcentaje de respuestas vasodepresoras siguiendo la clasificación VASIS (37% frente al 9%, $p < 0,001$). Además, el grupo de pacientes de > 65 años tuvo un menor porcentaje de respuestas positivas en la fase basal (10% frente al 19%, $p = 0,014$) y un menor número de respuestas positivas por asistolia (5% frente al 21%, $p = 0,002$)



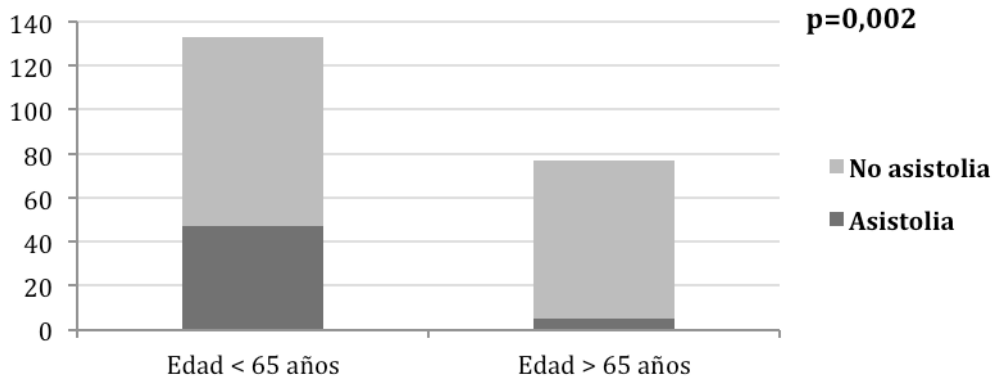
	Edad < 65 años (%)	Edad > 65 años
PMB positiva	133 (58)	57 (74)
PMB negativa	95 (42)	20 (26)

Figura 23: Resultados PMB. Positividad de PMB y grupo de edad.

Tabla 25. Resultados de la prueba mesa basculante según EDAD.

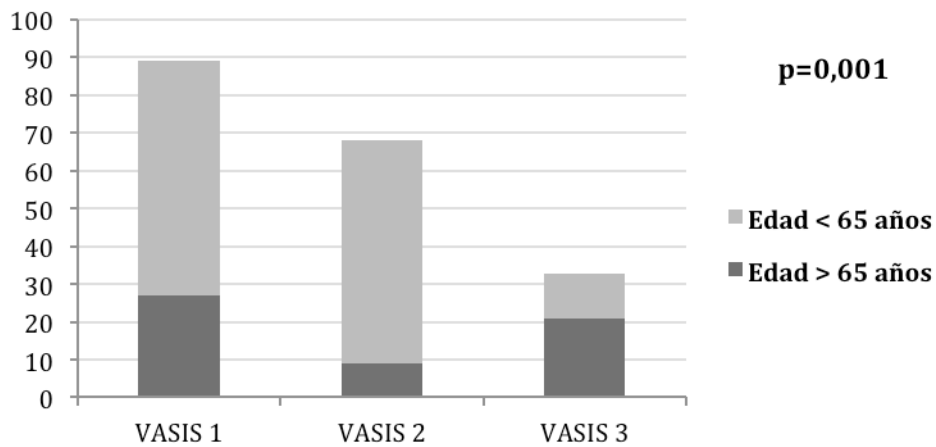
	Edad < 65 n =228	Edad > 65 n = 77	p
PMB positiva (%)	133 (58)	57 (74)	0,001
PMB fase positiva (%)			
Basal	25 (19)	6 (10)	0,014
NTG	108 (81)	51 (89)	0,014
PMB tipo positiva (%)	133 (58)	57 (74)	0,001
VASIS 1	62 (47)	27 (47)	
VASIS 2	59 (44)	9 (16)	
VASIS 3	12 (9)	21 (37)	
Asistolia (> 3segs)	47 (21)	5 (6)	0,002
Parámetros hemodinámicos			
Decúbito			
FC (lpm)	71 ± 13	69 ± 11	0,31
PAS (mm Hg)	121 ± 15	131 ± 16	0,01
PAD (mm Hg)	80 ± 11	82 ± 15	0,23
Fase tilt/ basculación			
FC (lpm)	80 ± 15	74 ± 12	0,01
PAS (mm Hg)	125 ± 16	133 ± 19	0,006
PAD (mm Hg)	85 ± 12	85 ± 18	0,29
Fase NTG			
FC (lpm)	111 ± 26	95 ± 23	0,01
PAS (mm Hg)	99 ± 26	91 ± 17	0,08
PAD (mm Hg)	64 ± 22	58 ± 19	0,29

Abreviaturas: PMB: prueba mesa basculante; NTG: nitroglicerina; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje.



	Edad < 65 años (%)	Edad > 65 años (%)
Asistolia	47 (35)	5 (7)
No asistolia	86 (65)	72 (93)

Figura 24. Resultados PMB. Asistolia según el grupo de edad.

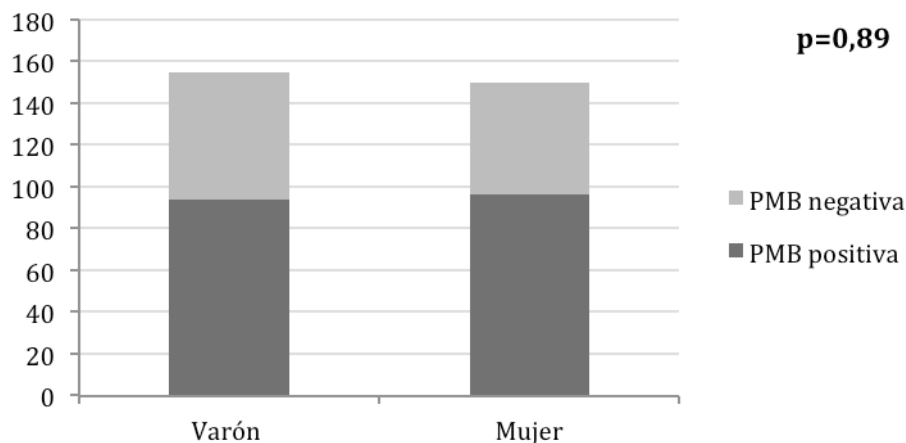


	VASIS 1 (%)	VASIS 2 (%)	VASIS 3 (%)
Edad > 65 años	27 (30)	9 (13)	21 (63)
Edad < 65 años	62 (60)	59 (87)	12 (37)

Figura 25. Resultados PMB. Clasificación VASIS según grupo de edad.

5.7.2. Resultados de la PMB por subgrupo según sexo.

En la tabla 26 y figura 26 se describen los resultados obtenidos en la PMB clasificando a los pacientes según sexo. La PMB resultó ser positiva en el 63% de los hombres y el 62% de las mujeres ($p=0,89$). En los resultados específicos de la PMB cabe destacar que los hombres tuvieron una cifra de FC media menor que las mujeres tanto en situación basal como en la fase tilt y la fase de provocación (68 ± 12 frente a 73 ± 12 lpm, $p=0,001$; 76 ± 15 frente a 81 ± 14 lpm, $p=0,003$, 101 ± 25 frente a 112 ± 27 lpm, $p=0,006$, respectivamente). La cifras de PAS media en la fase inicial fueron más bajas en el grupo de las varones, con una PAD en cambio significativamente más alta (125 ± 13 mm Hg frente a 131 ± 16 mm Hg, $p=0,04$ y 83 ± 10 mm Hg frente a 78 ± 14 mm Hg, $p=0,003$) y un mayor porcentaje de respuestas vasodepresoras siguiendo la clasificación VASIS (VASIS 3 22% frente al 12%, $p<0,02$). No se encontraron diferencias significativas en el número de respuestas positivas según la fase de positividad ni en el número de respuestas positivas por asistolia.



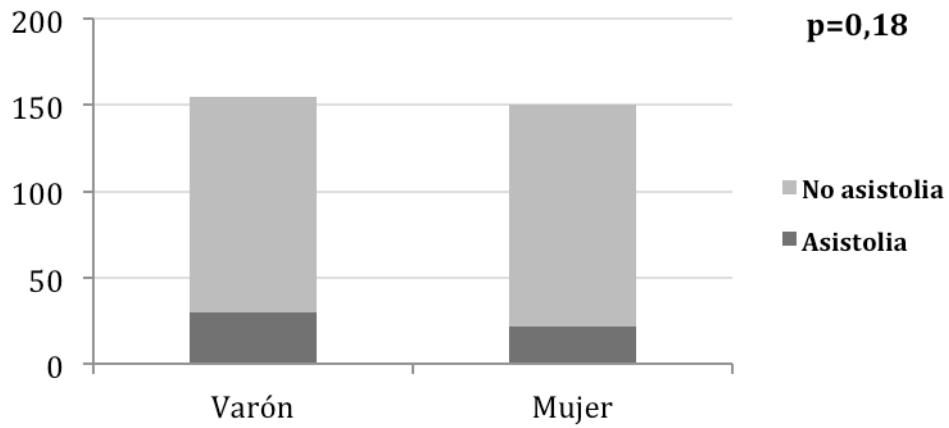
	VARÓN (%)	MUJER (%)
PMB positiva	94 (63)	96 (62)
PMB negativa	61 (37)	54 (38)

Figura 26. Resultados PMB. Positividad de PMB según sexo.

Tabla 26. Resultados de la prueba mesa basculante según SEXO.

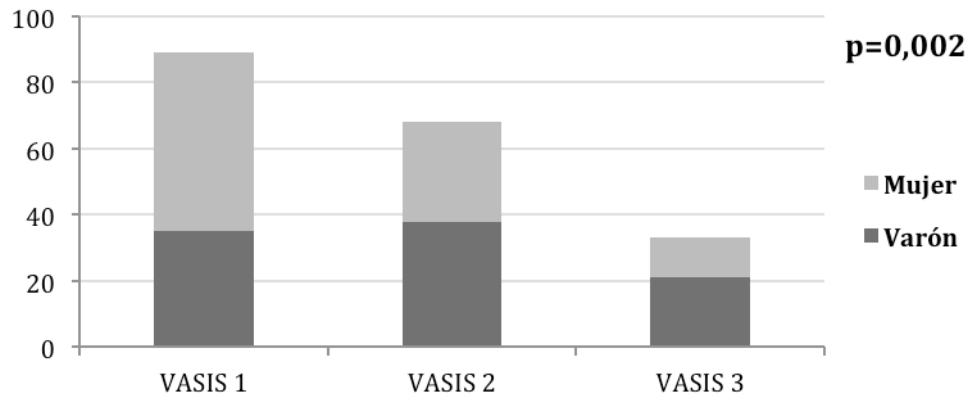
	Varón n = 155	Mujer n = 150	p
PMB positiva (%)	94 (63)	96 (62)	0,89
PMB fase positiva (%)			
Basal	19 (13)	13 (8)	0,45
NTG	75 (50)	84 (54)	0,45
PMB tipo positiva (%)	94 (63)	96 (62)	0,02
VASIS 1	35 (37)	54 (56)	
VASIS 2	38 (40)	30 (30)	
VASIS 3	21 (22)	12 (12)	
Asistolia (> 3segs)	30 (20)	22 (15)	0,18
Parámetros hemodinámicos			
Decúbito			
FC (lpm)	68 ± 12	73 ± 12	0,001
PAS (mm Hg)	125 ± 13	131 ± 16	0,04
PAD (mm Hg)	83 ± 10	78 ± 14	0,003
Fase tilt/ basculación			
FC (lpm)	76 ± 15	81 ± 14	0,003
PAS (mm Hg)	129 ± 16	126 ± 19	0,19
PAD (mm Hg)	87 ± 12	83 ± 15	0,02
Fase NTG			
FC (lpm)	101 ± 25	112 ± 27	0,006
PAS (mm Hg)	98 ± 24	96 ± 25	0,77
PAD (mm Hg)	63 ± 21	62 ± 22	0,91

Abreviaturas: PMB: prueba mesa basculante; NTG: nitroglicerina; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje.



	VARÓN	MUJER
Asistolia (%)	30 (20)	22 (15)
No asistolia (%)	125 (80)	128 (85)

Figura 27. Resultados PMB. Asistolia y sexo.

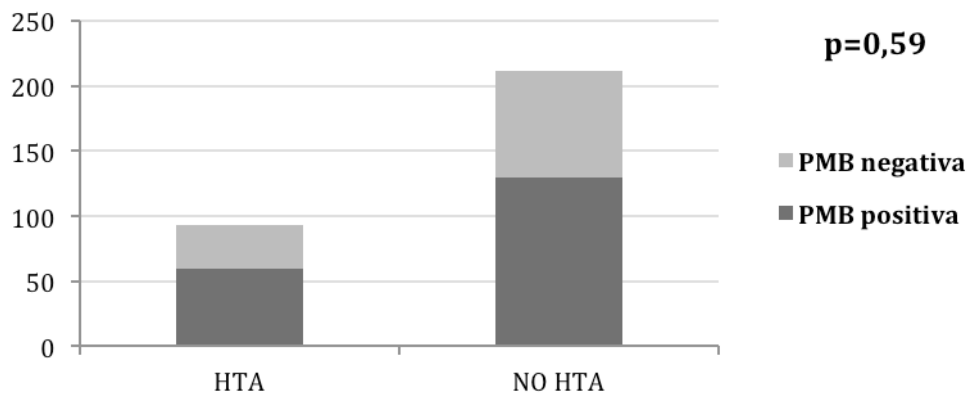


	VASIS 1 (%)	VASIS 2 (%)	VASIS 3 (%)
Varón	35 (39)	38 (56)	21 (64)
Mujer	54 (61)	30 (44)	12 (36)

Figura 28. Resultados PMB. Clasificación VASIS según sexo.

5.7.3. Resultados de la PMB por subgrupo según el diagnóstico de HTA.

En la tabla 27 y figura 29 se describen los resultados obtenidos en la PMB clasificando a los pacientes según el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA). La PMB resultó ser positiva en el 64% de los casos en el grupo de pacientes con HTA frente al 61% en el grupo de pacientes sin HTA ($p=0,59$). Como era lógico esperar, en los resultados de la PMB los pacientes hipertensos obtuvieron una cifra de PAS y PAD media más elevada tanto en situación basal como en posición de bipedestación (PAS 132 ± 16 mm Hg frente a 119 ± 15 mm Hg, $p=0,001$ y PAD 85 ± 14 mm Hg frente a 78 ± 11 mm Hg, $p=0,001$; PAS 134 ± 17 mm Hg frente a 124 ± 16 mm Hg; $p=0,001$ y PAD 88 ± 12 mm Hg frente a 84 ± 12 mm Hg; $p=0,03$, respectivamente). En el grupo de pacientes hipertensos hubo un mayor porcentaje de respuestas vasodepresoras (VASIS 3 30% frente al 11%; $p=0,001$) y un menor número de respuestas positivas por asistolia (7% frente al 21%; $p=0,003$). El porcentaje de respuestas positivas en la fase basal fue similar en ambos grupos (6% frente al 12%; $p=0,11$).



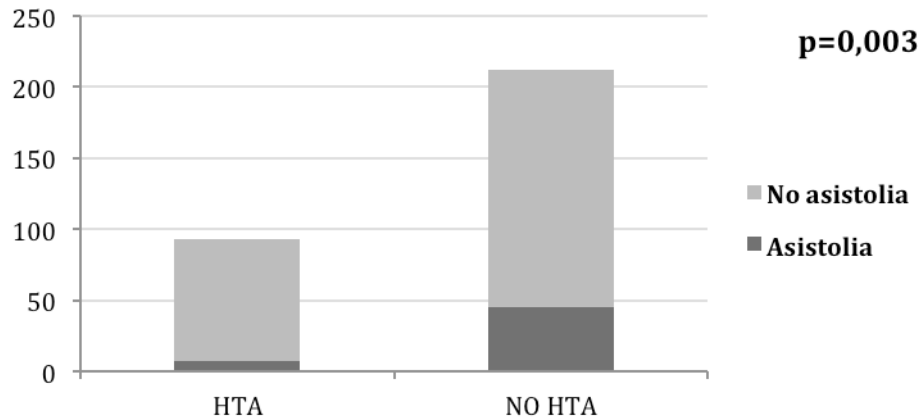
	HTA	NO HTA
PMB positiva	60 (64)	130 (61)
PMB negativa	33 (36)	82 (39)

Figura 29. Resultados PMB. Positividad de PMB y HTA.

Tabla 27. Resultados de la prueba de mesa basculante según el subgrupo HTA

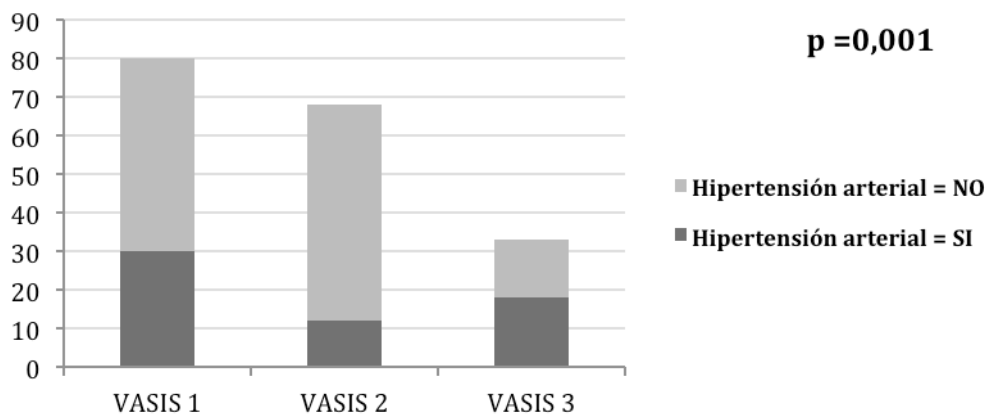
	HTA n =93	NO HTA n = 212	p
PMB positiva (%)	60 (64)	130 (61)	0,59
PMB fase positiva (%)			
Basal	6 (6)	26 (12)	0,11
NTG	56 (60)	103 (48)	0,11
PMB tipo positiva (%)			
VASIS 1	30 (50)	59 (45)	0,001
VASIS 2	12 (20)	56 (43)	
VASIS 3	18 (30)	15 (11)	
Asistolia (> 3segs)	7 (7)	45 (21)	
Parámetros hemodinámicos			
Decúbito			
FC (lpm)	71 ± 11	70 ± 13	0,74
PAS (mm Hg)	132 ± 16	119 ± 15	0,001
PAD (mm Hg)	85 ± 14	78 ± 11	0,001
Fase tilt/ basculación			
FC (lpm)	77 ± 13	79 ± 15	0,42
PAS (mm Hg)	134 ± 17	124 ± 16	0,001
PAD (mm Hg)	88 ± 12	84 ± 14	0,03
Fase NTG			
FC (lpm)	104 ± 25	108 ± 27	0,38
PAS (mm Hg)	96 ± 24	98 ± 25	0,75
PAD (mm Hg)	63 ± 20	62 ± 22	0,86

Abreviaturas: PMB: prueba mesa basculante; NTG: nitroglicerina; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje.



	HTA	NO HTA
Asistolia	7 (7)	45 (21)
No asistolia	86 (93)	167 (79)

Figura 30. Resultados PMB. Asistolia y HTA.

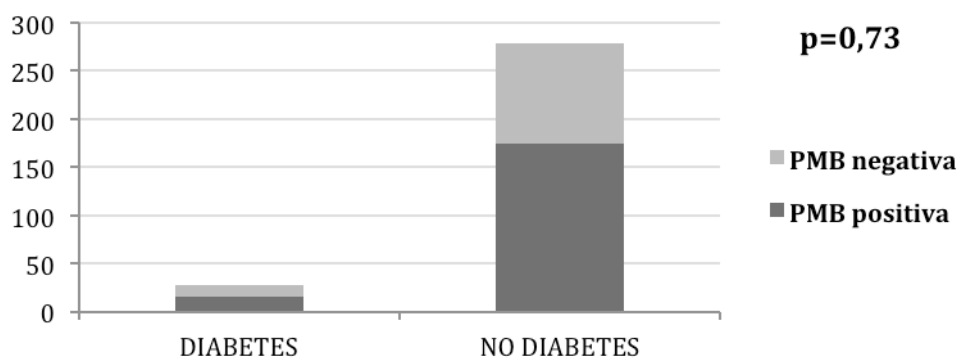


	VASIS 1	VASIS 2	VASIS 3
Hipertensión arterial = SI	30 (37)	12 (18)	18 (54)
Hipertensión arterial = NO	50 (63)	56 (82)	15 (46)

Figura 31. Resultados PMB. Clasificación VASIS y HTA.

5.7.4. Resultados de la PMB por subgrupo según el diagnóstico de diabetes.

En la tabla 28 y figura 32 se describen los resultados obtenidos en la PMB clasificando a los pacientes según la presencia o no de diabetes. La PMB resultó ser positiva en el 59% de los casos en el grupo de pacientes con diabetes frente al 62% en el grupo de pacientes sin diabetes ($p=0,73$). En los resultados de la PMB los pacientes con diabetes tuvieron una cifra de PAS media similar a los pacientes sin diabetes, con diferencias significativas en la PAD en la fase basal y la fase de tilt, en las que los pacientes diabéticos presentaron cifras menores de PA (PAD 75 ± 19 mm Hg frente a 81 ± 11 mm Hg; $p=0,02$ y PAD 75 ± 17 mm Hg frente a 86 ± 13 mm Hg; $p=0,01$, respectivamente). En el grupo de pacientes diabéticos, cabe destacar, aunque sin llegar a la significación, una menor respuesta de taquicardización en la fase de provocación con NTG (95 ± 23 frente a 108 ± 27 lpm; $p=0,07$). También, al igual que ocurría en los pacientes de mayor edad y en aquellos con HTA, se observó un mayor porcentaje de respuestas vasodepresoras (VASIS 3 50% frente al 14%; $p=0,001$). La respuesta positivas con asistolia fue menos frecuente en el grupo de diabéticos (7% frente al 18%; $p=0,16$).



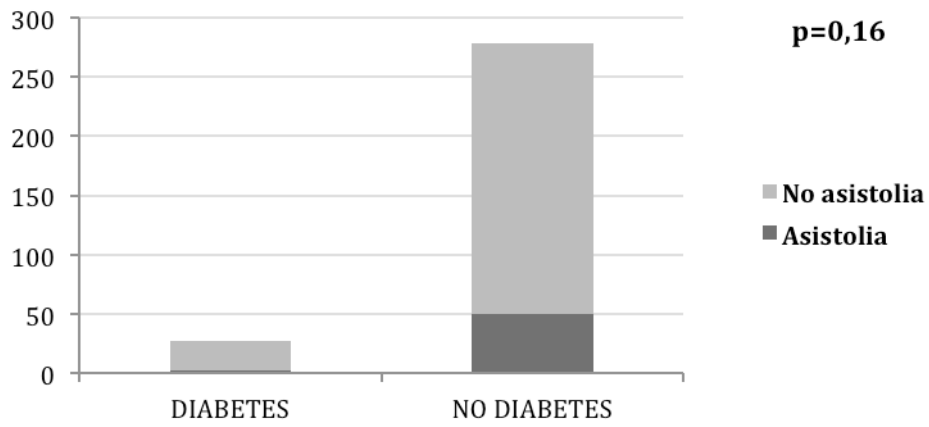
	DIABETES (%)	NO DIABETES (%)
PMB positiva	16 (59)	174 (62)
PMB negativa	11 (41)	104 (38)

Figura 32. Resultados PMB. Positividad de PMB y diabetes.

Tabla 28. Resultados de la prueba de mesa basculante según el subgrupo de DIABETES.

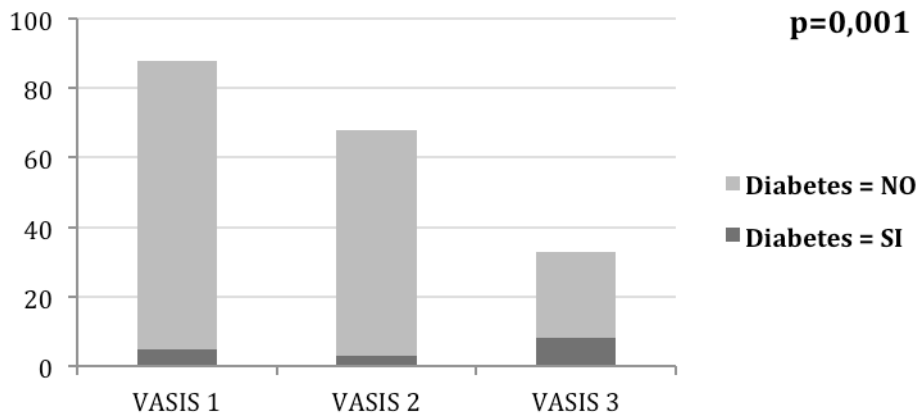
	DIABETES	NO DIABETES	p
	n =27	n = 278	
PMB positiva (%)	16 (59)	174 (62)	0,73
PMB fase positiva (%)			
Basal	3 (11)	29 (11)	0,99
NTG	14 (52)	145 (52)	0,99
PMB tipo positiva (%)	16 (59)	174 (62)	0,001
VASIS 1	5 (31)	84 (48)	
VASIS 2	3 (18)	65 (37)	
VASIS 3	8 (50)	25 (14)	
Asistolia (> 3segs)	2 (7)	50 (18)	0,163
Parámetros hemodinámicos			
Decúbito			
FC (lpm)	70 ± 15	71 ± 12	0,74
PAS (mm Hg)	122 ± 18	123 ± 16	0,69
PAD (mm Hg)	75 ± 19	81 ± 11	0,02
Fase tilt/ basculación			
FC (lpm)	75± 16	79 ± 14	0,30
PAS (mm Hg)	122 ± 25	128 ± 16	0,11
PAD (mm Hg)	75 ± 17	86 ± 13	0,01
Fase NTG			
FC (lpm)	95 ± 23	108 ± 27	0,07
PAS (mm Hg)	104 ± 29	96 ± 24	0,34
PAD (mm Hg)	58 ± 29	63 ± 21	0,38

Abreviaturas: PMB: prueba mesa basculante; NTG: nitroglicerina; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje.



	DIABETES (%)	NO DIABETES (%)
Asistolia	2 (7)	50 (18)
No asistolia	25 (93)	228 (82)

Figura 33. Resultados PMB. Asistolia y diabetes.



	VASIS 1	VASIS 2 (%)	VASIS 3 (%)
Diabetes = SI	5 (6)	3 (4)	8 (24)
Diabetes = NO	83 (94)	65 (96)	25 (76)

Figura 34. Resultados PMB. Clasificación VASIS y diabetes.

5.8. Análisis de las variables cuantitativas obtenidas en la PMB.

En la tabla 11 se resumen los resultados de las variables cuantitativas (FC, PAS y PAD) de la PMB de todo el grupo de estudio. La prueba fue positiva en 190 pacientes, de los cuales un 84% fueron positivos en la fase de provocación con NTG sublingual. El tiempo medio estimado hasta obtener la positividad del test fue de 22 ± 6 minutos. Los parámetros hemodinámicos obtenidos fueron, en la fase basal FC 71 ± 12 lpm, PAS 123 ± 16 mm Hg y PAD 82 ± 11 mm Hg, en la fase de basculación o tilt FC 79 ± 13 lpm, PAS 130 ± 19 mm Hg y PAD 87 ± 13 mm Hg y en la fase de provocación FC 106 ± 27 lpm, PAS 103 ± 26 mm Hg y PAD 63 ± 20 mm Hg.

La asociación entre dichas variables y la edad se describen en la tabla 29. Se observa una correlación positiva y significativa en los valores basales de PAS, PAD y FC ($r=0,411$, $p < 0,001$; $r=0,289$, $p < 0,001$ y $r=0,173$, $p=0,02$, respectivamente), así como en las diferencias de los valores entre las distintas fases. El tiempo de duración del test y el tiempo asistolia no mostraron correlación con la edad.

Tabla 29. Correlación variables cuantitativas PMB y edad

	Coeficiente correlación, R	p
PAS basal	0,411	<0,001
PAD basal	0,289	<0,001
FC basal	0,173	0,02
Diferencia PAS basal -tilt	0,118	0,05
Diferencia PAD basal-tilt	0,177	0,005
Diferencia FC basal-tilt	0,204	0,001
Diferencia PAS basal-final	0,339	<0,001
Diferencia FC basal-final	0,334	<0,001
Duración PMB	0,116	NS
Tiempo asistolia	-0,155	NS

Abreviaturas: PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, FC: frecuencia cardiaca; PMB: prueba mesa basculante.

La asociación entre los resultados cuantitativos de la PMB y la edad de presentación del primer episodio se describen en la tabla 30. Al igual que lo descrito con la variable edad se observa, aunque de forma más débil, una correlación positiva y significativa con los valores basales de PAS, PAD y FC y con las diferencias de los valores entre las distintas fases. El tiempo de duración del test y el tiempo asistolia tampoco en este caso mostró correlación.

Tabla 30. Correlación variables cuantitativas PMB y edad primer episodio

	Coeficiente correlación, R	p
PAS basal	0,332	<0,001
PAD basal	0,298	<0,001
FC basal	0,193	0,016
Diferencia PAS basal -tilt	0,096	NS
Diferencia PAD basal-tilt	0,095	NS
Diferencia FC basal-tilt	0,172	0,005
Diferencia PAS basal-final	0,201	0,048
Diferencia FC basal-final	0,244	0,001
Duración PMB	0,128	NS
Tiempo asistolia	-0,241	NS

Abreviaturas: PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, FC: frecuencia cardiaca; PMB: prueba mesa basculante.

Cuando se analiza la correlación de los resultados cuantitativos de la PMB y el número de episodios de síncope presentados en el último año no se observa una correlación significativa, a excepción del valor de FC basal, donde se halló un correlación positiva débil pero significativa ($r=0,236$; $p=0,002$).

Tabla 31. Correlación variables cuantitativas PMB y número episodios en 1 AÑO

	Coeficiente correlación, R	p
PAS basal	0,039	NS
PAD basal	0,058	NS
FC basal	0,236	0,002
Diferencia PAS basal -tilt	0,017	NS
Diferencia PAD basal-tilt	0,02	NS
Diferencia FC basal-tilt	0,046	NS
Diferencia PAS basal-final	0,009	NS
Diferencia FC basal-final	-0,032	NS
Duración PMB	0,018	NS
Tiempo asistolia	-0,129	NS

Abreviaturas: PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, FC: frecuencia cardiaca; PMB: prueba mesa basculante.

5.9. Evolución de todo el grupo de estudio.

En el seguimiento de todo el grupo de estudio se produjeron los siguientes eventos (tabla 32). En un 30% de los casos aproximadamente hubo nuevos episodios de síncope. En un 6% de los pacientes se llegó en la evolución al diagnóstico definitivo de epilepsia. Otros eventos evaluados en el seguimiento fueron: ictus 4% (n=12), síndrome coronario agudo 1% (n=3), Holter implantable 6% (n=19), implantación de marcapasos definitivo 5% (n=16), mortalidad total 3.6% (n=11) y mortalidad de causa cardiaca < 1% (n=1). Únicamente hubo 4 casos (1%) de pérdida en el seguimiento.

Tabla 32. Evolución de todo el grupo de estudio en el seguimiento.

Número de pacientes	N = 305
Síncope recurrencia(%)	92 (30)
Epilepsia (%)	20 (6,6)
Ictus (%)	12 (3,9)
Holter implantable (%)	19 (6,2)
Marcapasos futuro (%)	16 (5,2)
Indicación MP (%)	
BAV (%)	10 (3,2)
ENS (%)	2 (0,6)
HSC (%)	1 (0,3)
VV (%)	3 (1)
Síncope tras MP (%)	4 (1,3)
SCA (%)	3 (1)
Mortalidad global (%)	11 (3,6)
Mortalidad causa cardiaca (%)	1 (0,3)
Perdidos (%)	4 (1)

Abreviaturas: MP: marcapasos; BAV: bloqueo AV; ENS: enfermedad nodo sinusal; HSC: hipersensibilidad seno carotídeo; VV: vasovagal; SCA: síndrome coronario agudo. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje.

En el total de los 305 de pacientes se registraron eventos mayores en 92 de los pacientes (30%) por recurrencia síncope, de los cuales requirieron implantación de marcapasos un total de 16 pacientes (5%). Hubo un único caso de mortalidad cardiaca (<1%). Se consideró recurrencia de síncope a aquellos episodios que generaron visita médica u hospitalización (ver capítulo 4, metodología). El número medio de recurrencia de los episodios fue de 2 (rango 1-4) y el tiempo medio estimado en aparecer el primer episodio tras la realización de la PMB fue de 49 ± 28 meses.

El diagnóstico que justificó la implantación del marcapasos fue: bloqueo AV (BAV) en 10 pacientes, enfermedad del nodo sinusal (ENS) en 2 pacientes, hipersensibilidad del seno carotídeo en 1 paciente y síncope neuromediado en 3 pacientes (tabla 32).

Tabla 33. EVENTO MAYOR COMBINADO

Número de pacientes	N = 305
EVENTOS MAYORES (%)	92 (31)
Síncope recurrencia (%)	92 (30)
Número de episodios*	2 (1-54)
Tiempo evolución hasta primera recurrencia (meses)	49 ± 28
Marcapasos (%)	16 (5)

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje. *valor mediana y rango.

5.10. Características basales y resultados de la PMB del grupo de estudio según la recurrencia o no de síncope en el seguimiento.

Las características basales de los pacientes con y sin recurrencia de síncope en el seguimiento se muestran en la tabla 34. Los pacientes con recurrencia de síncope tenían una mayor edad y con mayor frecuencia eran hipertensos o diabéticos.

Tabla 34. Características basales de los pacientes según la recurrencia o no de síncope en el seguimiento. (I)

	RECURRENCIA SÍNCOPE= SI	RECURRENCIA SÍNCOPE= NO	p
Número de pacientes	n=92	n=206	
Edad (años)	54 ± 17	48 ± 19	0,01
Sexo masculino (%)	48 (52)	97 (45)	0,37
Hipertensión arterial (%)	35 (38)	56 (26)	0,05
Hipercolesterolemia (%)	25 (27)	56 (26)	0,92
Tabaquismo (%)	24 (26)	54 (25)	0,95
Diabetes Mellitus (%)	11 (12)	15 (7)	0,17
Cardiopatía previa (%)	7 (8)	13 (6)	0,64
Cardiopatía isquémica (%)	4 (4)	11 (5)	0,71

La distribución de las variables de presentación clínica entre los pacientes con y sin evento de recurrencia de síntoma sincopal en el seguimiento se muestra en la tabla 35. El cortejo vegetativo como síntoma acompañante al episodio fue más frecuente en aquellos casos que presentaban recurrencia en el seguimiento (57% frente al 41%; p=0,07). En estos, la edad de debut de la afectación tenía tendencia a ser algo mayor (45 ± 21 frente a 41 ± 21 años; p=0,14)

No hubo diferencias significativas en cuanto al uso de fármacos vasoactivos en los dos grupos aunque si hubo una tendencia, en el grupo de pacientes con recurrencia de síncope, a una mayor tendencia de uso de fármacos vasodilatadores y betabloqueantes, aunque sin alcanzar la significación estadística. Los pacientes con recurrencia de síncope en el seguimiento presentaban una tendencia hacia una carga mayor de episodios de síncope previamente a realizar la prueba de basculación.

Tabla 35. Características basales de los pacientes según la recurrencia o no de síncope en el seguimiento. Presentación clínica. (II)

	RECURRENCIA SÍNCOPE= SI	RECURRENCIA SÍNCOPE= NO	p
Número de pacientes	n=92	n=206	
Presíncope (%)	42 (46)	82 (24)	0,44
Desencadenante (%)	20 (22)	51 (24)	0,62
Palpitaciones (%)	10 (10)	24 (11)	0,82
Dolor torácico (%)	5 (5)	10 (46)	0,49
Cortejo vegetativo (%)	52 (57)	88 (41)	0,07
TCE asociado (%)	38 (42)	81 (38)	0,67
Número episodios 1 año	2 (1-4)	2 (1-4)	0,42
Número episodios 5 años	4,5 (3-8)	3 (2-6)	0,10
Edad primer episodio	45 ± 21	41 ± 21	0,14
Fármacos diuréticos	8 (9)	24 (11)	0,36
Fármacos vasodilatadores	25 (27)	42 (19)	0,32
Fármacos betabloqueantes	9 (10)	12 (5)	0,26

Abreviaturas: TCE: traumatismo craneoencefálico.

En los pacientes con recurrencia de síncope en el seguimiento se obtuvo una mayor alteración en el ECG, con una mayor presencia de bloqueo de rama izquierda. También se observó una mayor alteración en la respuesta al MSC (tabla 36).

Tabla 36. Características basales de los pacientes según la recurrencia o no de síncope en el seguimiento. Pruebas complementarias. (III)

	RECURRENCIA SÍNCOPE=	RECURRENCIA SÍNCOPE=	p
	SI	NO	
	n=92	n=206	
ECG normal (%)	75 (81)	187 (88)	0,02
ECG ritmo sinusal (%)	86 (94)	198 (92)	0,42
BRI (%)	6 (6,5)	3 (1,4)	0,02
Ecocardiograma normal (%)	76 (82)	176 (83)	0,22
MSC positivo (%)	3 (3)	0 (0)	0,05

Abreviaturas: ECG: electrocardiograma; BRIHH: bloqueo de rama izquierda haz de His; MSC: masaje seno carotídeo.

En la tabla 37 se muestran los datos comparativos de ambos grupos con respecto a los resultados medidos en la prueba de mesa basculante. Hubo un mayor porcentaje de pruebas positivas en el grupo que presentó recurrencia de síncope en la evolución (OR 1,7; IC =1,01-2,93; p=0,04), pero no se hallaron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de respuestas positivas siguiendo la clasificación de la respuesta tipo VASIS. En cuanto a las diferencias en la fase en que se obtuvo la positividad del test resulta llamativo observar un mayor porcentaje de resultados positivos precoces (fase tilt) en el grupo sin recurrencia de síncope en el seguimiento (6% frente al 12 %; p=0,01).

Finalmente, no se observaron diferencias significativas en los parámetros de FC, PAS y PAD basales y en las diferencias de estos en las distintas fases de la PMB, así como tampoco en el dato de asistolia.

Tabla 37. Resultados de la PMB según la recurrencia o no de síncope en el seguimiento.

	RECURRENCIA SÍNCOPE= SI n=92	RECURRENCIA SÍNCOPE= NO n=206	p
PMB positiva (%)	66 (71)	121 (59)	0,04
PMB positiva tipo (%)	66 (71)	121 (59)	0,25
VASIS 1	29 (44)	60 (49)	
VASIS 2	22 (33)	45 (37)	
VASIS 3	15 (23)	16 (13)	
PMB fase positiva (%)			
Basal	5 (6)	24 (12)	0,01
NTG	60 (66)	97 (47)	0,01
Minuto	22 ± 5	21 ± 6	0,13
Parámetros hemodinámicos			
Decúbito			
FC (lpm)	71 ± 13	70 ± 12	0,81
PAS (mm Hg)	125 ± 15	122 ± 16	0,14
PAD (mm Hg)	81 ± 10	80 ± 13	0,38
Fase tilt/ basculación			
FC (lpm)	79 ± 15	78 ± 14	0,73
PAS (mm Hg)	127 ± 16	127 ± 18	0,14
PAD (mm Hg)	84 ± 14	85 ± 13	0,51
Fase NTG			
FC (lpm)	107 ± 22	107 ± 29	0,9
PAS (mm Hg)	94 ± 20	100 ± 26	0,22
PAD (mm Hg)	57 ± 18	65 ± 23	0,14
Asistolia (> 3secs)	16 (17)	35 (16)	0,51

Abreviaturas: PMB: prueba mesa basculante; NTG: nitroglicerina; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

5.11. Análisis multivariado para el evento recurrencia de síncope.

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística binaria para averiguar qué variables se asociaron con la recurrencia de síncope en el seguimiento. Los términos independientes se escogieron en base a la significación en el análisis univariado ($p < 0,2$): edad, HTA, diabetes, edad en el momento del primer episodio de síncope, número de episodios en los últimos 5 años, ECG trazado normal, resultado PMB, BRI, cortejo vegetativo asociado.

Los únicos valores que se asociaron independientemente a la aparición de recurrencia de síncope en el seguimiento fueron la presencia de cortejo vegetativo en la presentación clínica y las anomalías en el ECG.

Tabla 38. Evento recurrencia de síncope. Análisis multivariado.

	HR (IC 95%)	p
Edad (años)	1,02 (0,99-1,043)	0,23
Cortejo vegetativo (%)	2,87 (1,52-5,43)	0,001
ECG normal (%)	3,72 (1,43-9,66)	0,007

Modelo ajustado por: edad, HTA, diabetes, edad primer episodio, número episodios en 5 año, ECG, PMB positiva, PMB fase positiva, BRI.. HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de confianza.

5.12. Valor pronóstico de la evaluación del síncope en la PMB. Evaluación del evento recurrencia de síncope en el seguimiento.

A continuación se muestran los detalles de como se mantienen los pacientes libres del evento de recurrencia de síncope a lo largo del seguimiento. Como observamos en la figura 35, en aquellos pacientes de mayor edad la curva de Kaplan-Meier se separa, tras varios años de seguimiento, hacia una mayor tasa de recurrencias, aunque el valor obtenido no alcanza la significación (Log Rank 1,81; $p=0,179$)

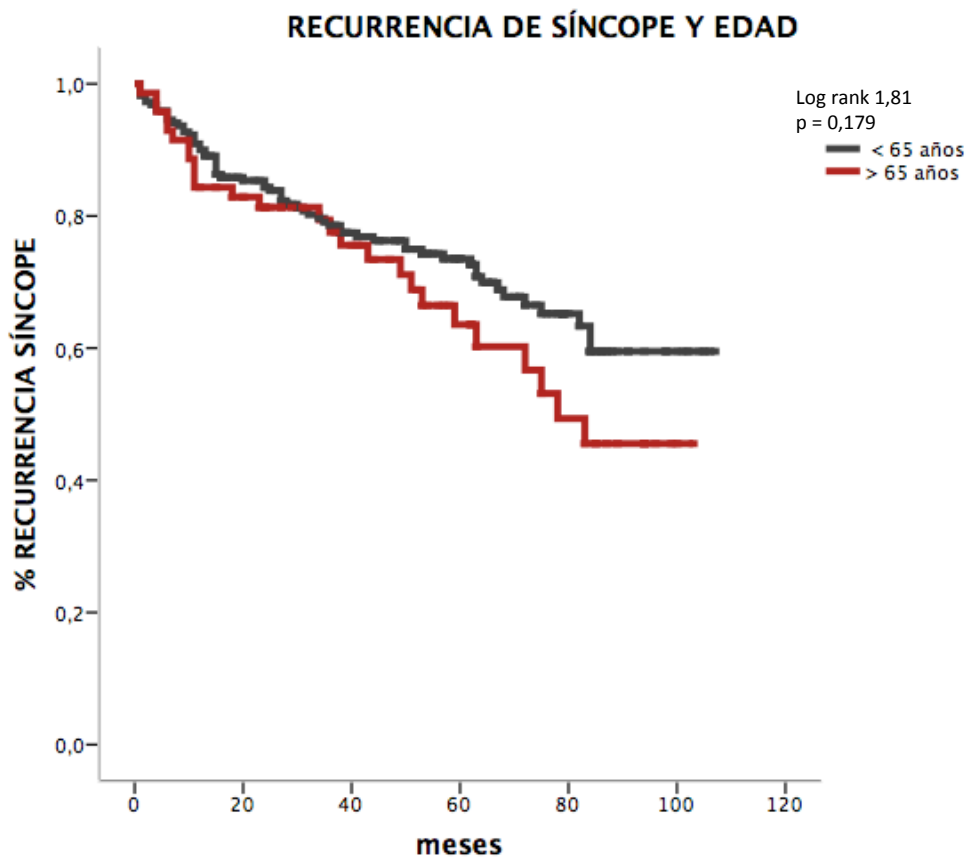


Figura 35. Curva Kaplan-Meier para recurrencia de síncope según el grupo de edad.

La curva de Kaplan-Meier en función de la presencia de cortejo vegetativo o no en la forma de presentación del síncope muestra una mayor tendencia hacia la recurrencia del episodio de síncope desde el inicio de seguimiento en el grupo de pacientes con cortejo vegetativo como forma de presentación clínica asociada al síncope (Log Rank 4,01; $p=0,045$).

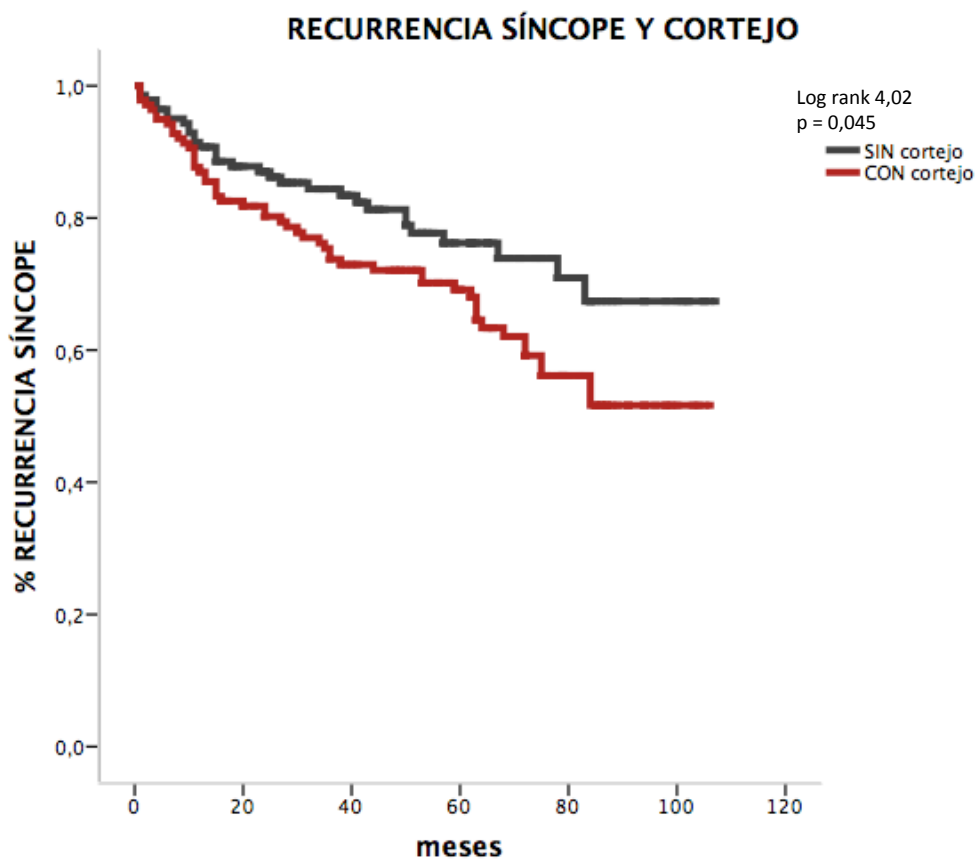


Figura 36. Curva Kaplan-Meier para recurrencia de síncope asociada a la presencia de cortejo vegetativo en el episodio de síncope.

En cuanto a las características ECG, la curva del evento recurrencia claramente es peor en aquellos pacientes que presentaban algún tipo de alteración en el ECG basal (Log Rank 10,1; $p=0,002$).

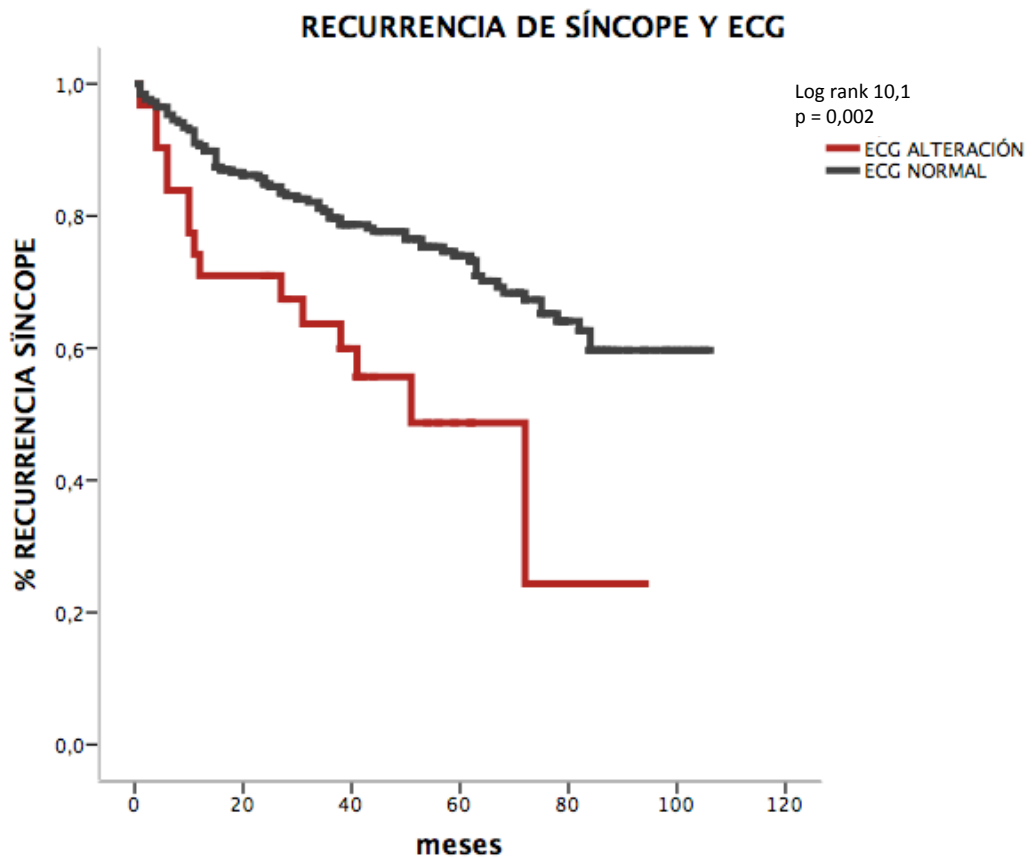


Figura 37. Curva Kaplan-Meier para recurrencia de síncope asociada a la presencia de alteraciones en el ECG.

5.13. Características basales y resultados de la PMB del grupo de estudio según la necesidad o no de implantación de marcapasos en el seguimiento.

Del total de los 305 de pacientes precisaron implantación de marcapasos 16 pacientes. Tres pacientes ya eran portadores de marcapasos en situación basal. La distribución de las variables entre los pacientes con y sin marcapasos en el seguimiento se muestra en las tablas 39, 40, 41 y 42.

El grupo de pacientes a los que se les implantó un marcapasos en la evolución fueron pacientes de más edad y con un mayor porcentaje de varones, HTA, hipercolesterolemia, y diabetes.

Tabla 39. Características basales de los pacientes según la necesidad o no de implantación de marcapasos en el seguimiento. (I)

	MARCAPASOS = SI	MARCAPASOS = NO	p
Número de pacientes	n=16	n=285	
Edad (años)	66 ± 10	49 ± 19	<0,001
Sexo masculino (%)	12 (75)	138 (48)	0,007
Hipertensión arterial (%)	7 (44)	86 (29)	0,099
Hipercolesterolemia (%)	7 (44)	75 (25)	0,009
Tabaquismo (%)	4 (25)	76 (26)	0,99
Diabetes Mellitus (%)	3 (18)	25 (8)	0,006
Cardiopatía previa (%)	1 (6)	21 (7)	0,53
Cardiopatía isquémica (%)	2 (12)	13 (11)	0,18

No hubo diferencias significativas en cuanto a la forma de presentación entre ambos grupos, salvo un mayor porcentaje de traumatismo craneoencefálico (TCE) asociado en aquellos casos que precisaron de la implantación de marcapasos en el seguimiento.

Tabla 40. Características basales de los pacientes según la necesidad o no de implantación de marcapasos en el seguimiento. Presentación clínica.(II)

	MARCAPASOS = SI	MARCAPASOS = NO	p
	n=16	n=285	
Presíncope (%)	5 (31)	123 (42)	0,22
Desencadenante (%)	2 (12)	69 (24)	0,25
Palpitaciones (%)	1 (6)	33 (11)	0,55
Dolor torácico	0 (0)	15 (5)	0,36
Cortejo vegetativo (%)	10 (62)	135 (46)	0,14
TCE asociado	8 (50)	107 (37)	0,01
Edad primer episodio	53 ± 19	42 ± 21	0,035
Fármacos diuréticos	4 (25)	29 (10)	0,08
Fármacos vasodilatadores	5 (31)	63 (22)	0,316
Fármacos betabloqueantes	2 (12)	20 (7)	0,147

Abreviaturas: TCE: traumatismo craneoencefálico.

En cuanto a las características basales del ECG se observaron diferencias claras entre ambos grupos. El porcentaje de ECG normal fue significativamente más bajo en el grupo que precisó marcapasos ($p=0,001$). La presencia de BRI también se asoció con una mayor probabilidad de precisar marcapasos ($p=0,001$), pero no así el hecho de tener o no ritmo sinusal en el estudio basal, que obtuvo una relación inversa ($p=0,001$). Las alteraciones en el ecocardiogramas se dieron con mayor frecuencia en el grupo con marcapasos ($p=0,008$).

Tabla 41. Características basales de los pacientes según la necesidad o no de implantación de marcapasos en el seguimiento. Pruebas complementarias.(III)

	MARCAPASOS = SI	MARCAPASOS = NO	p
	n=16	n=285	
ECG normal (%)	9 (56)	259 (90)	0,001
ECG ritmo sinusal (%)	16 (100)	274 (95)	0,001
ECG BRI (%)	5 (31)	4 (1,3)	0,001
Ecocardiograma normal (%)	10 (62)	245 (85)	0,008
MSC positivo (%)	2 (12)	1 (0,3)	0,06

Abreviaturas: ECG: electrocardiograma; BRIHH: bloqueo de rama izquierda haz de His; MSC: masaje seno carotídeo.

Entre ambos grupos no se observaron diferencias en cuanto al porcentaje de resultados positivos en la prueba ni en el tipo de respuesta según la clasificación VASIS. No hubo diferencias en los parámetros hemodinámicos, a excepción de una PAS más baja en la fase final en el grupo de pacientes con marcapasos (PAS en la fase de provocación con NTG 80 ± 20 mm Hg frente a 99 ± 24 ; $p=0,03$). Cabe destacar, aunque sin alcanzar la significación estadística, la asociación obtenida de asistolia y una menor probabilidad de precisar marcapasos en el seguimiento (tabla 42).

Tabla 42. Resultados de la PMB según la necesidad o no de implantación de marcapasos en el seguimiento.

	MARCAPASOS = SI	MARCAPASOS = NO	p
	n=16	n=285	
PMB positiva (%)	11 (68)	179 (62)	0,41
PMB tipo VASIS	11 (68)	179 (62)	0,80
VASIS 1	6	82	
VASIS 2	3	65	
VASIS 3	2	30	
PMB fase positiva (%)			
Basal	0	32	0,24
NTG	11	148	0,24
Minuto	23 ± 2	21 ± 6	0,28
Parámetros hemodinámicos			
Decúbito			
FC (lpm)	70 ± 16	71 ± 12	0,76
PAS (mm Hg)	127 ± 11	123 ± 16	0,29
PAD (mm Hg)	80 ± 8	80 ± 12	0,98
Fase tilt/ basculación			
FC (lpm)	72 ± 14	79 ± 14	0,06
PAS (mm Hg)	128 ± 13	127 ± 17	0,80
PAD (mm Hg)	85 ± 10	85 ± 14	0,99
Fase NTG			
FC (lpm)	107 ± 21	107 ± 27	0,90
PAS (mm Hg)	80 ± 20	99 ± 24	0,03
PAD (mm Hg)	50 ± 9	63 ± 22	0,25
Asistolia (> 3segs)	2 (12)	50 (17)	0,07

Abreviaturas: PMB: prueba mesa basculante; NTG: nitroglicerina; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

5.14. Análisis multivariado para el evento necesidad de implantación de marcapasos.

El análisis multivariado de regresión logística para el evento de necesidad de marcapasos en el seguimiento mostró como factores independientes a la edad ($p=0,01$), la presencia de alteraciones en el ECG ($p=0,001$) y al bloqueo de rama izquierda ($p=0,02$).

Tabla 43. Eventos implantación de marcapasos. Análisis multivariado.

	HR (IC 95%)	p
Edad (años)	1,07 (1,016-1,127)	0,011
ECG anormal	17,18 (3,72-79,41)	0,001
BRI (%)	36 (1,69-78,1)	0,02

Modelo ajustado por: edad, varón, HTA, diabetes, ECG, PMB, dislipemia, uso de diuréticos, ecocardiograma normal, asistolia. HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de confianza.

5.15. Valor pronóstico de la evaluación del síncope en la PMB. Evaluación del evento de implantación de marcapasos en el seguimiento.

En la figura 38 se muestran las curvas de Kaplan-Meier libres de eventos de requerir implantación de marcapasos en el seguimiento según el grupo de edad de los pacientes, demostrándose la existencia de diferencias significativas entre los grupos de edad mayor o menos de 65 años, siendo la posibilidad de requerir marcapasos mayor en el grupo de más de 65 años (Log Rank 6.0, $p=0,014$).

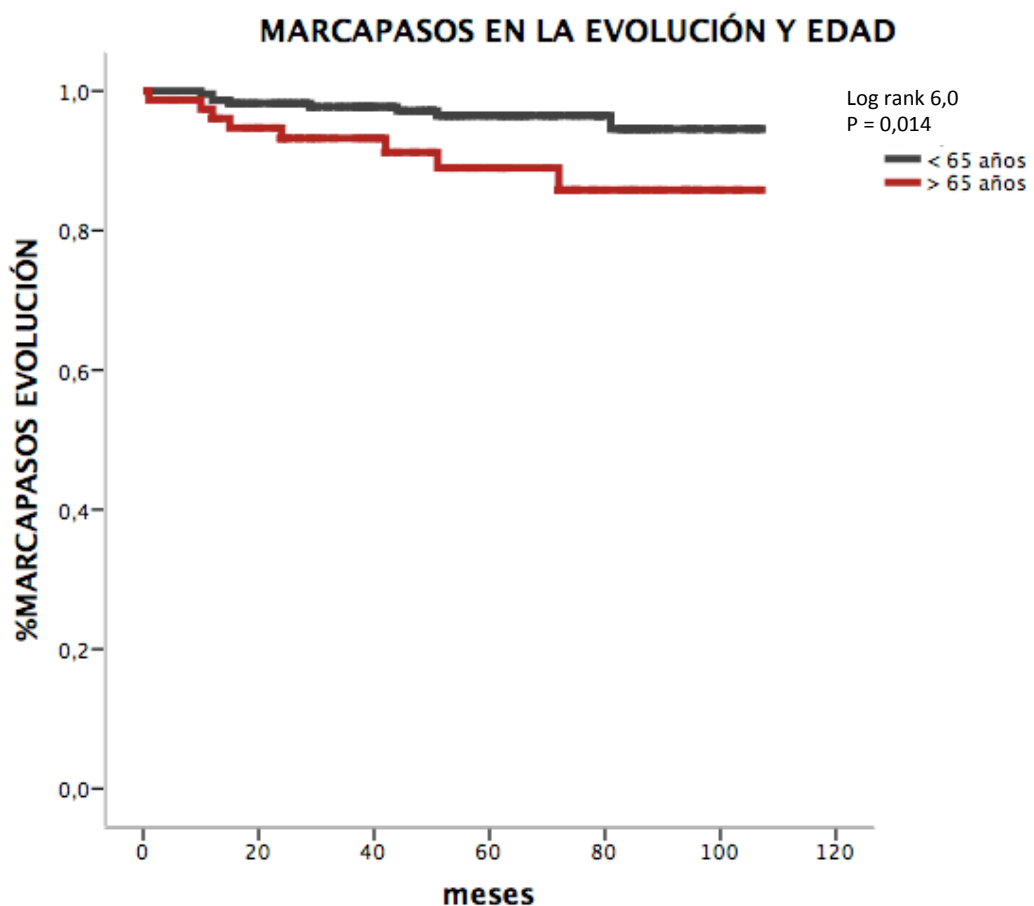


Figura 38. Curva Kaplan-Meier para implante de marcapasos según el grupo de edad.

En la figura 39 se muestran las curvas de Kaplan-Meier libres de eventos de requerir implantación de marcapasos en el seguimiento según la presencia o no de alteraciones en e ECG basal. Cuando existía algún tipo de alteración en el ECG basal la curva se separa desde el inicio de la del grupo de pacientes que no tenían alteraciones en el ECG y estas diferencias se mantienen a lo largo del seguimiento (Log Rank 23, P<0,001).

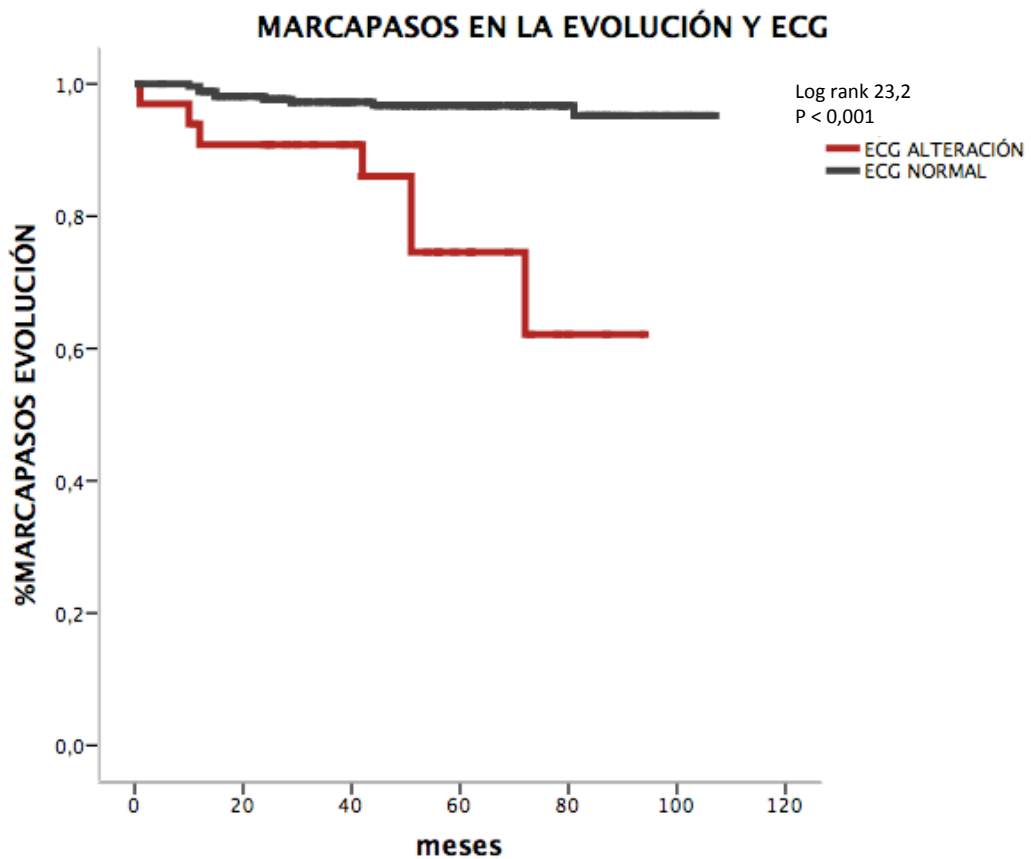


Figura 39. Curva Kaplan-Meier para implante de marcapasos según la presencia de alteraciones en el ECG.

En cuanto a la existencia de bloqueo de rama izquierda (BRI) en el ECG las curvas de libres del evento de requerir marcapasos en el seguimiento son claramente peores en aquellos pacientes con BRI (Log Rank 62,3; $p > 0,001$).

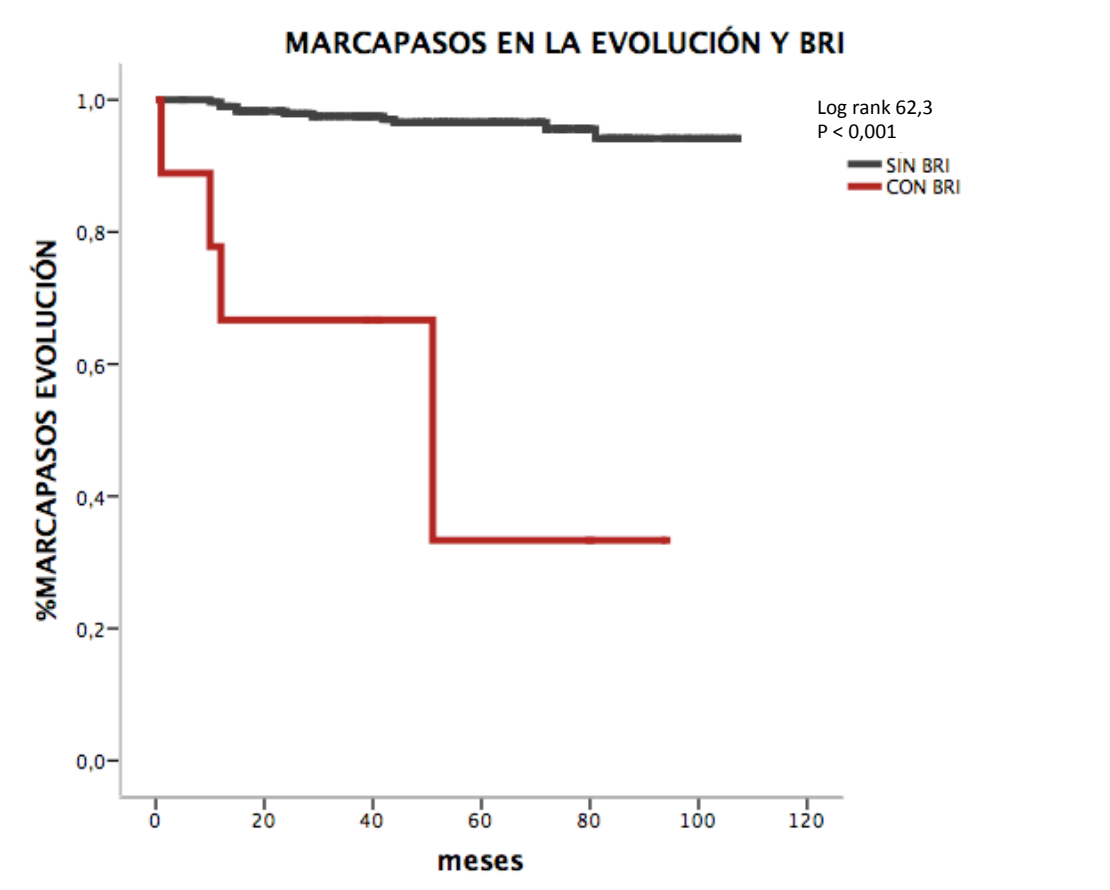


Figura 40. Curva Kaplan-Meier para implante de marcapasos según la presencia de BRI.

5.16. Mortalidad en todo el grupo de estudio.

Durante el seguimiento se objetivaron 11 muertes del total de los 305 pacientes, de las cuales una fue considerada muerte súbita cardíaca. La edad media de los pacientes fallecidos fue de 69 ± 9 años. De los 11 pacientes fallecidos, 4 tenían patología cardíaca en el estudio basal, y en 2 de los casos se consideró que el episodio de síncope tenía un perfil cardiogénico.

Tabla 44. Características basales de los pacientes según el evento de mortalidad total en el seguimiento (I)

	MORTALIDAD = SI	MORTALIDAD = NO	p
Número de pacientes	n=11	n=294	
Edad (años)	69 ± 9	50 ± 18	0,001
Sexo masculino (%)	7 (63)	141 (48)	0,25
Hipertensión arterial (%)	5 (45)	88 (30)	0,22
Hipercolesterolemia (%)	5 (50)	77 (26)	0,10
Tabaquismo (%)	7 (25)	51 (18)	0,14
Diabetes Mellitus (%)	2 (18)	25 (8)	0,25
Cardiopatía previa (%)	4 (36)	19 (7)	0,01
Cardiopatía isquémica (%)	2 (18)	13 (5)	0,04

En la tabla 45 se detallan los datos de presentación clínica según el evento de mortalidad total en el seguimiento. En el grupo de pacientes fallecidos la edad de presentación del primer episodio de síncope fue claramente mayor (66 ± 10 años frente a 42 ± 21 ; $p < 0,001$).

Tabla 45. Características basales de los pacientes según el evento de mortalidad total en el seguimiento. Presentación clínica.(II)

	MORTALIDAD = SI	MORTALIDAD = NO	p
	n=11	n=294	
Presíncope (%)	2 (18)	123 (44)	0,08
Desencadenante (%)	2 (18)	69 (25)	0,53
Palpitaciones (%)	2 (18)	32 (11)	0,37
Dolor torácico	1 (10)	14 (5)	0,41
Cortejo vegetativo (%)	4 (40)	138 (50)	0,39
TCE asociado	5 (45)	109 (38)	0,75
Edad primer episodio	66 ± 10	42 ± 21	<0,001
Fármacos diuréticos	2 (18)	31 (12)	0,08
Fármacos vasodilatadores	3 (27)	65 (25)	0,25
Fármacos betabloqueantes	2 (18)	20 (7)	0,09

Hasta 7 de los pacientes fallecidos presentaban alteraciones en el ecocardiograma basal (tabla 44). No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a considerar normal o no el ECG, pero si hubo un mayor porcentaje de pacientes en ritmo sinusal en el grupo de no fallecidos (72% frente al 89%, $p < 0,001$)

Tabla 46. Características basales de los pacientes según el evento de mortalidad total en el seguimiento. Pruebas complementarias.(III)

	MORTALIDAD = SI	MORTALIDAD = NO	p
	n=11	n=294	
ECG normal (%)	9 (81)	255 (89)	0,35
ECG ritmo sinusal (%)	8 (72)	278 (95)	<0,001
ECG BRI (%)	0 (0)	9 (3)	0,71
Ecocardiograma normal (%)	3 (33)	249 (92)	<0,001
MSC positivo (%)	0 (0)	3 (2,4)	0,91

Abreviaturas: ECG: electrocardiograma; BRIHH: bloqueo de rama izquierda haz de His; MSC: masaje seno carotídeo.

En la tabla 47 se detallan los resultados de la PMB según el evento de mortalidad total en el seguimiento. En el grupo de pacientes fallecidos la cifra de PA sistólica y diastólica basal fue significativamente más elevada ($p=0,02$ y $P=0,01$, respectivamente). En lo que respecta a los parámetros hemodinámicos durante la fase tilt y la fase de provocación, el único dato diferenciador fue una FC menor en la fase final de la PMB en el grupo de pacientes fallecidos (81 ± 20 frente a 108 ± 26 , $p=0,01$). Cabe destacar en este apartado que la presencia de asistolia no se asoció a una mayor mortalidad.

Tabla 47. Resultados de la PMB según el evento de mortalidad total en el seguimiento.

	MORTALIDAD = SI	MORTALIDAD = NO	p
	n=11	n=294	
PMB positiva (%)	6 (54)	183 (63)	0,39
PMB tipo VASIS (%)	6 (54)	183 (63)	0,09
VASIS 1	2	87	
VASIS 2	1	66	
VASIS 3	3	29	
PMB fase positiva (%)			
Basal	1	30	0,98
NTG	6	152	0,98
Minuto	20 ± 6	21 ± 6	0,22
Parámetros hemodinámicos			
Decúbito			
FC (lpm)	76 ± 13	70 ± 12	0,15
PAS (mm Hg)	135 ± 15	123 ± 16	0,02
PAD (mm Hg)	90 ± 9	80 ± 12	0,01
Fase tilt/ basculación			
FC (lpm)	82 ± 17	78 ± 14	0,43
PAS (mm Hg)	124 ± 20	127 ± 17	0,57
PAD (mm Hg)	82 ± 17	85 ± 13	0,43
Fase NTG			
FC (lpm)	81 ± 20	108 ± 26	0,01
PAS (mm Hg)	101 ± 20	97 ± 25	0,73
PAD (mm Hg)	61 ± 48	62 ± 21	0,91
Asistolia (> 3secs)	1 (9)	50 (17)	0,42

Abreviaturas: PMB: prueba mesa basculante; NTG: nitroglicerina; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

5.17. Valor pronóstico del resultado positivo o negativo la PMB. Curvas del evento recurrencia de síncope, implantación de marcapasos en el seguimiento y mortalidad.

En la figura 41 se muestran las curvas de Kaplan-Meier libres de presentar el evento recurrencia de síncope en el seguimiento según el resultado positivo o negativo obtenido en la PMB. Se observa que hay una tendencia hacia una mayor recurrencia en los casos de PMB positiva aunque sin alcanzar la significación estadística (Log Rank 2,1; $p=0,146$).

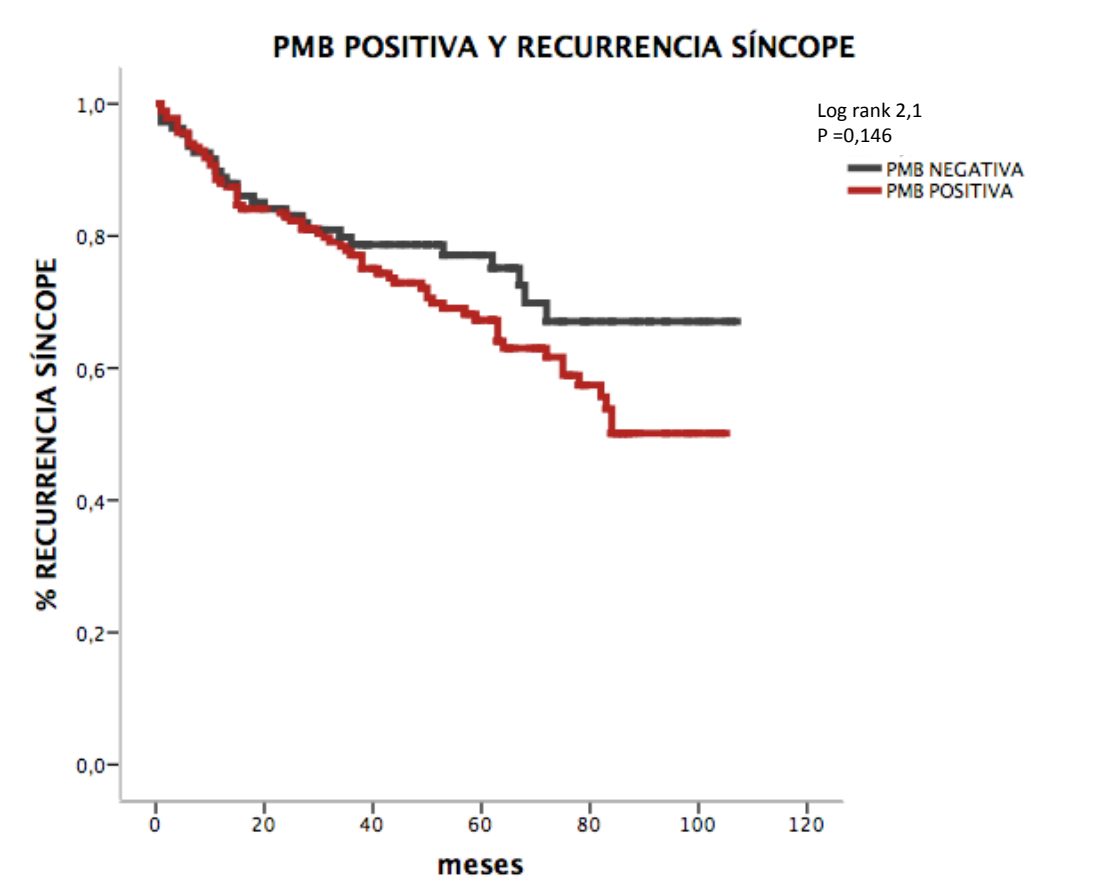


Figura 41. Curva Kaplan-Meier para recurrencia de síncope según el resultado de PMB.

En la figura 42 se muestran las curvas de Kaplan-Meier libres de presentar el evento de implantes de marcapasos en el seguimiento según el resultado positivo o negativo obtenido en la PMB. Se observa que hay no hay diferencias significativas entre ambos grupos (Log Rank 0,22; $p=0,64$).

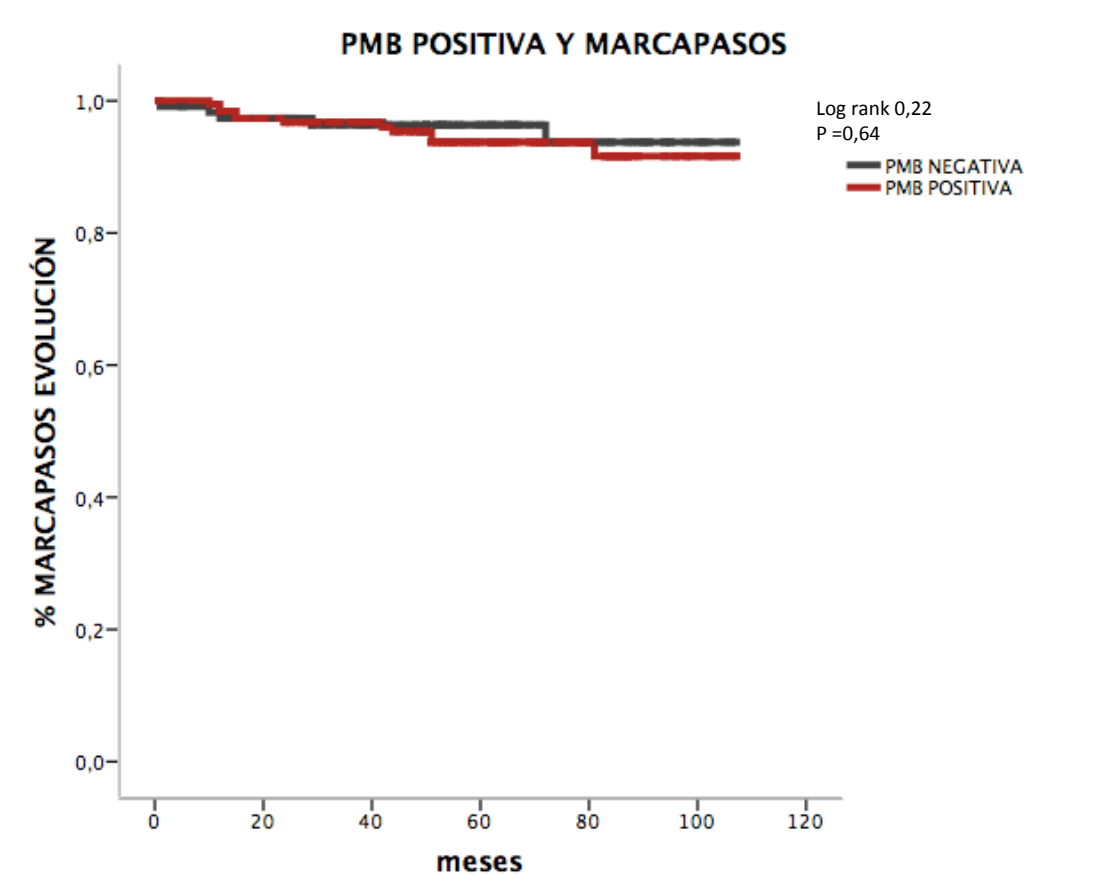


Figura 42. Curva Kaplan-Meier para necesidad de implantación de marcapasos según el resultado de PMB.

En la figura 43 se muestran las curvas de supervivencia libres de mortalidad según el resultado positivo o negativo obtenido en la PMB. La positividad de la PMB no se asocia a un peor pronóstico sino más bien obtiene datos más favorables en el seguimiento en cuanto a mortalidad.

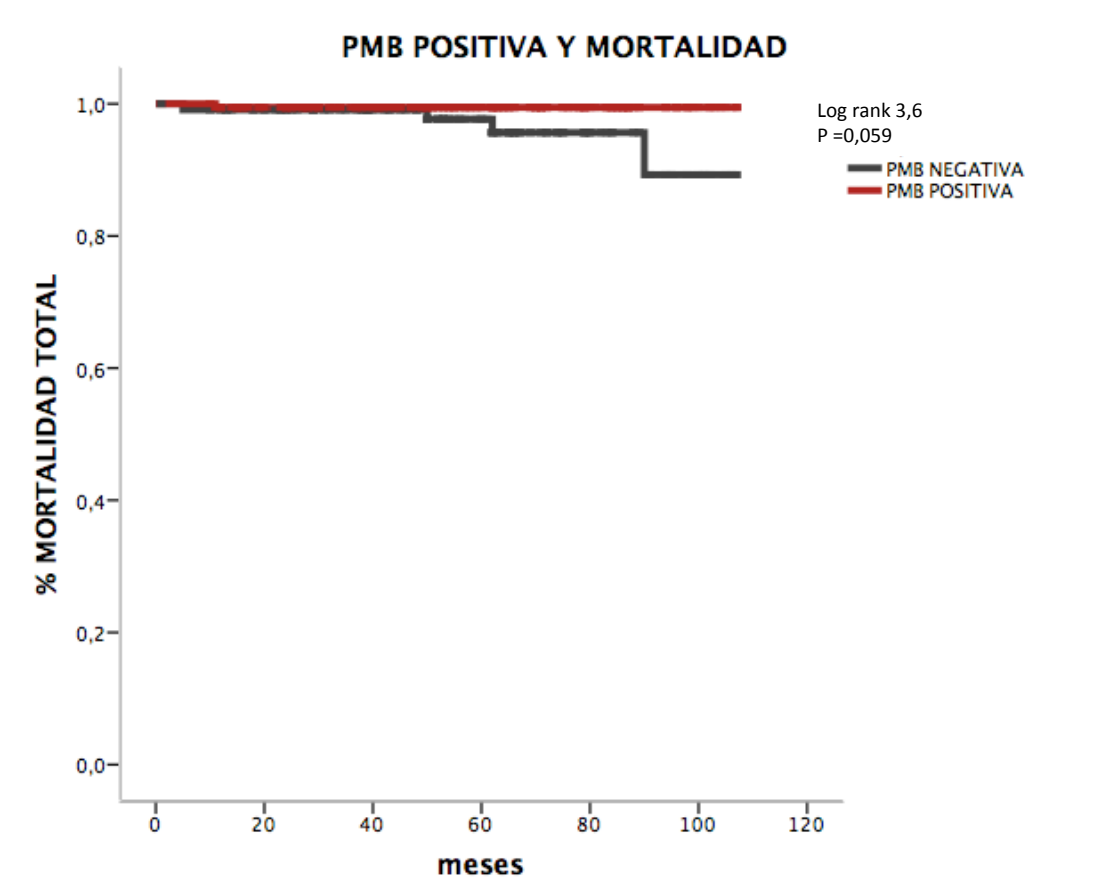


Figura 43. Curva Kaplan-Meier para mortalidad según el resultado de PMB.

5.18. Valor pronóstico de la presencia de asistolia en la PMB. Curvas del evento recurrencia de síncope, implantación de marcapasos en el seguimiento y mortalidad.

En la figura 44 se muestran las curvas de Kaplan-Meier libres de presentar el evento de recurrencia de síncope en el seguimiento según la presencia o no de asistolia en la PMB. Se observa que hay no existen diferencias significativas entre ambos grupos (Log Rank 0,025; $p=0,87$).

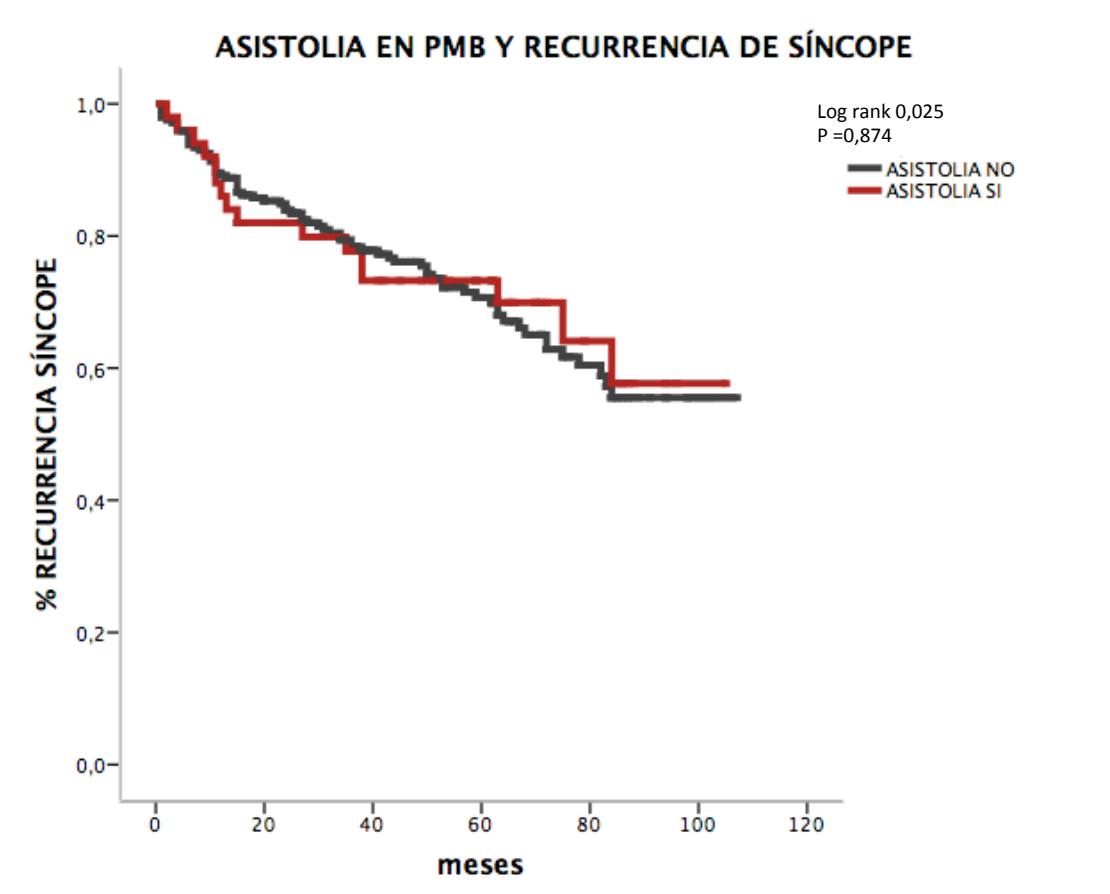


Figura 44. Curva Kaplan-Meier para recurrencia de síncope según la presencia o no de asistolia en la PMB.

En la figura 45 se observa como tampoco existen diferencias de significación en cuanto a presentar el evento de implante de marcapasos en el seguimiento según la presencia o no de asistolia en la PMB (Log Rank 0,33; $p=0,56$).

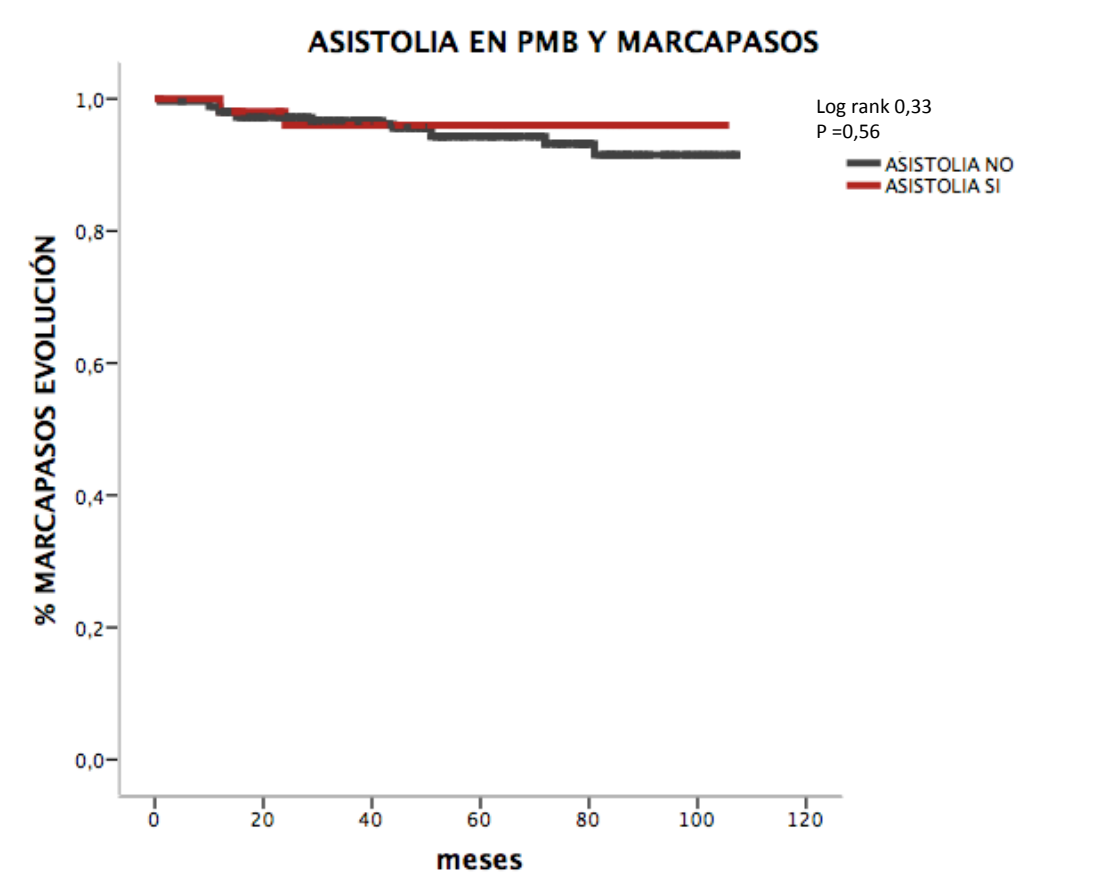


Figura 45. Curva Kaplan-Meier para el evento implante de marcapasos según la presencia o no de asistolia en la PMB.

Por último, en la figura 46, se muestran los datos referentes a mortalidad según la presencia o no de asistolia en la PMB, y se puede apreciar que no hay diferencias significativas (Log Rank 0,12; $p=0,29$).

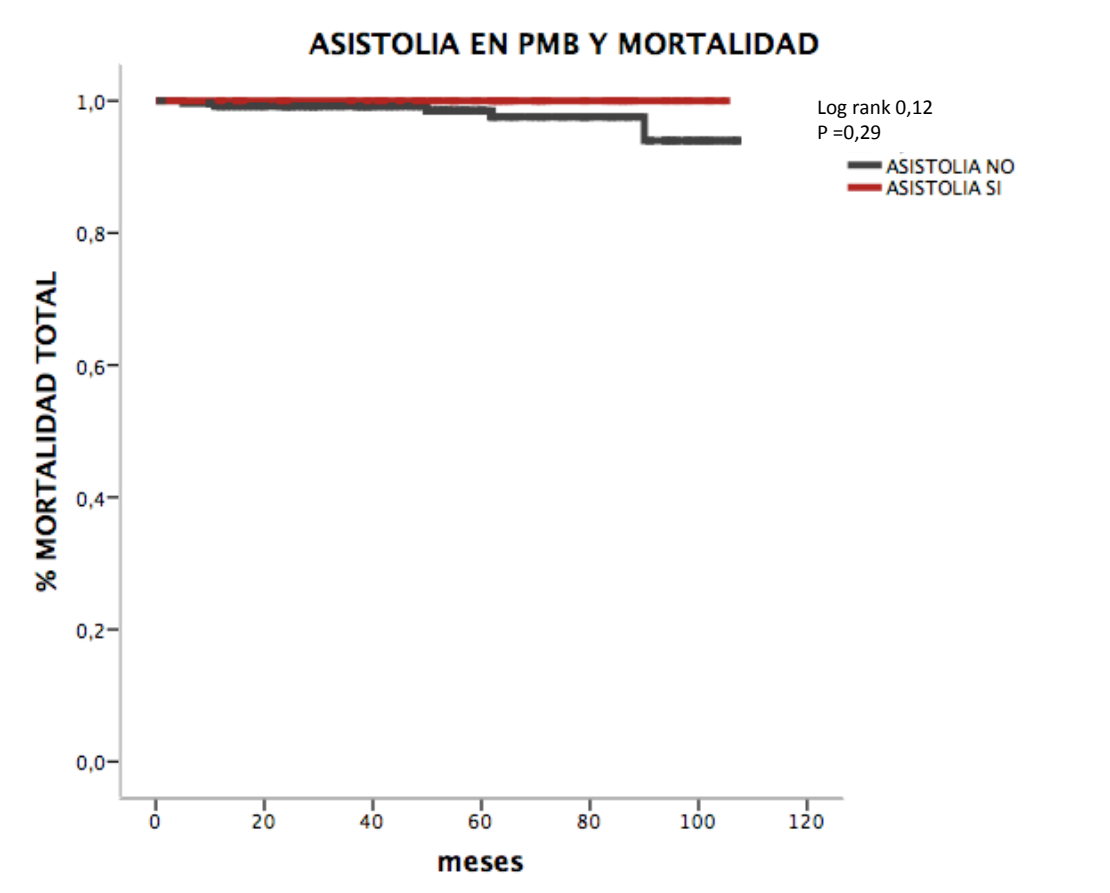


Figura 46. Curva Kaplan-Meier para mortalidad según la presencia o no de asistolia en la PMB.

5.19. Implantación de marcapasos en todo el grupo de estudio.

5.19.1. Características clínicas de los pacientes con marcapasos de todo el grupo de estudio.

Del total de los 305 de pacientes, 16 precisaron implantación de marcapasos en el seguimiento. Tres pacientes ya eran portadores de marcapasos en situación basal. La indicación de implante de marcapasos viene detallada en la tabla 48.

Tabla 48. Características basales de los pacientes con marcapasos. Diagnóstico para la indicación de marcapasos.

Indicación MP	n	%
BAV	10	52,6
ENS	1	5,3
HSC	3	15,8
VV	4	21,1
Desconocida	1	5,3
Total	19	100,0

Abreviaturas: MP: marcapasos; BAV: bloqueo AV; ENS: enfermedad nodo sinusal; HSC: hipersensibilidad seno carotídeo; VV: vasovagal.

En la tabla 49 se resumen las características basales de los 19 pacientes con marcapasos. La comparación en todo el grupo de estudio de las características basales entre pacientes con y sin marcapasos se ha descrito anteriormente (apartado 5.13, tablas 39, 40 y 41), con la diferenciación de que en este punto se engloban, no solo aquellos pacientes que requieren de la implantación de marcapasos en el seguimiento, sino también aquellos que eran portadores de marcapasos en el momento de haber realizado la PMB. Como bien ya se ha detallado previamente, en el grupo de pacientes con marcapasos se obtiene una edad promedio más alta y un mayor porcentaje de sexo masculino, HTA, hipercolesterolemia, diabetes y antecedente de cardiopatía isquémica.

Tabla 49: Características basales de los pacientes con marcapasos (I)

	Marcapasos
Número de pacientes	19
Edad (años)	65 ± 10
Sexo masculino (%)	15 (79)
Hipertensión arterial (%)	9 (47)
Hipercolesterolemia (%)	10 (52)
Tabaquismo (%)	5 (26)
Diabetes Mellitus (%)	5 (26)
Cardiopatía previa (%)	4 (21)
Cardiopatía isquémica (%)	4 (21)

En la tabla 50 se describe la forma de presentación clínica del síncope en todo el grupo de pacientes con marcapasos.

Tabla 50. Características basales de los pacientes con marcapasos. Presentación clínica (II)

	Marcapasos
Número de pacientes	19
Síncope (%)	19 (100)
Presíncope (%)	5 (26)
Desencadenante (%)	3 (16)
Palpitaciones (%)	1 (5)
Dolor torácico	1 (5)
Cortejo vegetativo (%)	12 (63)
TCE asociado	9 (47)
Edad primer episodio	53 ± 16
Fármacos diuréticos	4 (21)
Fármacos vasodilatadores	6 (35)
Fármacos betabloqueantes	3 (15)

Abreviaturas: TCE: traumatismo craneoencefálico.

En la tabla 51 se describen los detalles que hacen referencia al estudio de ECG y ecocardiograma del grupo de marcapasos en su totalidad. En la tabla 41 se describe la comparación en todo el grupo de estudio en lo que respecta a la necesidad de marcapasos o no en el seguimiento, y se puede apreciar una diferenciación clara en los pacientes con y sin marcapasos en este aspecto, siendo el porcentaje de alteraciones en ECG, especialmente el bloqueo de rama izquierda, mayor en el grupo con marcapasos. En este caso, los detalles hacen referencia a la totalidad de los pacientes con marcapasos y cabe destacar un porcentaje mayor de alteraciones, tanto en el ECG como en el ecocardiograma, si se compara con la totalidad del grupo de estudio (ECG normal 63% frente al 88% y ecocardiograma normal 63% frente al 83%).

Tabla 51. Características basales de los pacientes con marcapasos. Pruebas complementarias. (III)

	Marcapasos
	N=19
ECG normal (%)	12 (63)
ECG ritmo sinusal (%)	17 (89)
BRI (%)	5 (26)
Ecocardiograma normal (%)	12 (63)
MSC normal (%)	12 (63)

Abreviaturas: ECG: electrocardiograma; BRIHH: bloqueo de rama izquierda haz de His; MSC: masaje seno carotídeo.

5.19.2. Características clínicas de los pacientes con marcapasos según la recurrencia de síncope o no tras marcapasos.

Durante el seguimiento de todo el grupo estudio se evidenció síncope tras implante de marcapasos en 6 pacientes de un total de 19 con marcapasos (31%). El motivo de dicho síncope no se debió en ninguno de los casos a disfunción del dispositivo. El motivo de indicación de marcapasos y la distribución del síncope tras marcapasos por etiología se detalla en la tabla 52.

Tabla 52. Características basales de los pacientes con marcapasos. Diagnóstico para la indicación de marcapasos y síncope posterior.

	Indicación MP	Síncope tras MP
BAV	10	1
ENS	1	0
HSC	3	1
VV	4	3
Desconocida	1	1
Total	19	6

Abreviaturas: MP: marcapasos; BAV: bloqueo AV; ENS: enfermedad nodo sinusal; HSC: hipersensibilidad seno carotídeo; VV: vasovagal.

A continuación se detallan las diferencias en las características basales del total de pacientes con marcapasos teniendo en consideración la presentación de síncope o no posterior a la implantación de marcapasos (tabla 53). El tamaño de la muestra es pequeño y no se llegan a alcanzar diferencias significativas en lo que respecta a la edad, los factores de riesgo cardiovascular o el antecedente de cardiopatía.

Tabla 53. Características basales de los pacientes según la recurrencia o no de síncope tras marcapasos. (I)

	SÍNCOPE TRAS MARCAPASOS = SI	SÍNCOPE TRAS MARCAPASOS = NO	p
Número de pacientes	n=6	n=13	
Edad (años)	67 ± 11	66 ± 10	0,85
Sexo masculino (%)	4 (67)	11 (84)	0,37
Hipertensión arterial (%)	3 (50)	6 (46)	0,63
Hipercolesterolemia (%)	5 (83)	5 (38)	0,09
Tabaquismo (%)	1 (17)	4 (31)	0,48
Diabetes Mellitus (%)	3 (50)	2 (15)	0,15
Cardiopatía previa (%)	2 (33)	2 (15)	0,37
Cardiopatía isquémica (%)	1 (17)	1 (8,3)	0,57

En la tabla 54 puede observarse como en el grupo de pacientes con recurrencia de síncope tras marcapasos hay un mayor porcentaje de ECG normal, quedando englobadas todas las alteraciones tipo bloqueo de rama izquierda (BRI) en el grupo sin recurrencia.

Tabla 54. Características basales de los pacientes según la recurrencia o no de síncope tras marcapasos. Pruebas complementarias. (II)

	SÍNCOPE TRAS MARCAPASOS = SI	SÍNCOPE TRAS MARCAPASOS = NO	p
	n=6	n=13	
ECG normal (%)	6 (100)	0 (0)	0,034
ECG ritmo sinusal (%)	4 (67)	13 (100)	0,08
ECG BRI (%)	0 (0)	5 (38)	0,07
Ecocardiograma normal (%)	4 (67)	8 (67)	0,69
MSC positivo (%)	1 (17)	0 (0)	0,55

Abreviaturas: ECG: electrocardiograma; BRIHH: bloqueo de rama izquierda haz de His; MSC: masaje seno carotídeo

En la tabla 55 se detallan los resultados de la prueba en función de la presencia o no de síncope tras marcapasos.

Tabla 55. Resultados de la PMB según la recurrencia o no de síncope tras marcapasos. (I)

	SÍNCOPE TRAS MARCAPASOS = SI	SÍNCOPE TRAS MARCAPASOS = NO	p
	n=6	n=13	
PMB positiva (%)	6 (100)	8 (61)	0,07
PMB tipo VASIS (%)	6 (100)	8 (61)	0,51
VASIS 1	2 (33)	5 (62)	
VASIS 2	2 (33)	1 (13)	
VASIS 3	2 (33)	2 (25)	
PMB fase positiva (%)			
Basal	1 (17)	0 (0)	0,09
NTG	5 (83)	8 (100)	0,09
Minuto	20 ± 6	23 ± 2	0,12
Parámetros hemodinámicos			
Decúbito			
FC (lpm)	77 ± 13	66 ± 14	0,11
PAS (mm Hg)	112 ± 4	131 ± 10	0,004
PAD (mm Hg)	75 ± 6	83 ± 7	0,11
Fase tilt/ basculación			
FC (lpm)	79 ± 13	69 ± 13	0,09
PAS (mm Hg)	114 ± 13	131 ± 11	0,03
PAD (mm Hg)	75 ± 11	87 ± 8	0,04
Fase NTG			
FC (lpm)	92 ± 32	104 ± 21	0,49
PAS (mm Hg)	78 ± 34	85 ± 14	0,90
PAD (mm Hg)	-	50	0,22
Asistolia (> 3secs)	1 (16)	1 (7)	0,55

Abreviaturas: PMB: prueba mesa basculante; NTG: nitroglicerina; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

En la totalidad del grupo con síncope tras marcapasos la PMB resultó ser positiva, cuando el porcentaje de positividad en el grupo sin síncope tras marcapasos fue del 61%, similar a lo observado en todo el grupo de estudio (100% frente a 61%, $p=0,07$). En este último grupo no hubo ningún caso positivo en la fase tilt o basal y si en cambio en el primero. En cuanto a los resultados numéricos de los parámetros hemodinámicos se observan diferencias en las cifras de presión arterial (PA). En la determinación basal en decúbito las cifras de PAS fueron significativamente menores en el grupo con síncope tras marcapasos (PAS 112 ± 4 frente a 131 ± 10 mm Hg; $p=0,04$). En la fase de basculación tanto la PAS como la PAD media también fueron menores (114 ± 13 frente a 131 ± 11 mm hg, $p=0,03$ y PAD 75 ± 11 frente a 87 ± 8 mm Hg, $p=0,04$). La frecuencia cardiaca, sin embargo, en esta fase resultó ser mayor (79 ± 13 frente a 69 ± 13 lpm, $p=0,09$). La asistolia en la PMB se dio en un pequeño porcentaje en ambos grupos, sin mostrar diferencias de significación.

En la tabla 56 se muestran las diferencias hemodinámicas entre las distintas fases de la prueba. La diferencia de la frecuencia cardiaca entre la fase inicial en decúbito y la fase final de provocación con NTG fue menor en el grupo con síncope tras marcapasos (mediana 13 lpm frente a 36 lpm, $p=0,02$). No se observaron diferencias en el resto de análisis.

Tabla 56. Resultados de la PMB según la recurrencia o no de síncope tras marcapasos. (II)

	SÍNCOPE TRAS MARCAPASOS = SI	SÍNCOPE TRAS MARCAPASOS = NO	p
	n=6	n=13	
PMB positiva (%)	6 (100)	8 (61)	0,07
Parámetros hemodinámicos			
Diferencia Decúbito -Tilt			
FC (lpm)	1	2	0,92
PAS (mm Hg)	2	0,1	0,68
PAD (mm Hg)	0,16	5	0,39
Diferencia Decúbito-NTG			
FC (lpm)	13	36	0,02
PAS (mm Hg)	-32	-48	0,37
PAD (mm Hg)	-	-	-
Asistolia (> 3secs)	1 (16)	1 (7)	0,55
Tiempo asistolia (secs)	8	3	0,22

Abreviaturas: PMB: prueba mesa basculante; NTG: nitroglicerina; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

5.20. Otros análisis.

Los datos de evolución de todo el grupo de estudio se han descrito anteriormente (apartado 5.9). El estudio de PMB se realizó a aquellos pacientes con síncope de etiología refleja o de origen desconocido, habiéndose descartado patología cardíaca o neurológica de significación que pudiese justificar dicho síncope. En este punto se hace referencia a los eventos neurológicos. En la evolución se llega al diagnóstico de epilepsia en hasta 20 casos (6,6% de todo el grupo de estudio) y al diagnóstico de ictus en 12 (3,9% de todo el grupo de estudio).

5.20.1. Datos de epilepsia en todo el grupo de estudio.

A continuación, en las tablas 57 y 58, se detallan las características del grupo con epilepsia y las diferencias en el resultado de la PMB teniendo en cuenta dicho diagnóstico. La edad promedio fue de 46 ± 20 años y la recurrencia del síncope se dio en el 30% de los pacientes. En un caso se indicó la implantación de marcapasos en base a los resultados positivos de la PMB y del HI. En este caso, se dio la circunstancia de presentar síncope tras el marcapasos.

Tabla 57. Características del grupo de pacientes con epilepsia en el seguimiento.

Número de pacientes	N = 20
Edad (años)	46 \pm 20
Síncope recurrencia (%)	6 (30)
Ictus (%)	1 (5)
Holter implantable (%)	3 (15)
Marcapasos (%)	1 (5)
Síncope tras MP (%)	1 (5)
Mortalidad global (%)	0 (0)

Tabla 58. Resultados de la PMB según la presencia o no de epilepsia en el seguimiento.

	EPILEPSIA = SI	EPILEPSIA = NO	p
	n=20	n=285	
PMB positiva (%)	8 (40)	171 (65)	0,03
PMB tipo VASIS	8 (40)	171 (65)	0,71
VASIS 1	3 (37)	82 (48)	
VASIS 2	4 (50)	61 (36)	
VASIS 3	1 (13)	28 (16)	
PMB fase positiva (%)	8 (40)	171 (65)	0,05
Basal	0 (0)	30 (18)	
NTG	8 (100)	141 (82)	
Minuto	24 ± 2	21 ± 6	0,22
Parámetros hemodinámicos			
Decúbito			
FC (lpm)	66 ± 11	80 ± 12	0,13
PAS (mm Hg)	118 ± 10	123 ± 16	0,18
PAD (mm Hg)	78 ± 10	80 ± 12	0,40
Fase tilt/ basculación			
FC (lpm)	74 ± 13	78 ± 15	0,25
PAS (mm Hg)	128 ± 15	128 ± 17	0,86
PAD (mm Hg)	85 ± 13	85 ± 14	0,98
Fase NTG			
FC (lpm)	115 ± 22	106 ± 27	0,27
PAS (mm Hg)	122 ± 28	97 ± 23	0,02
PAD (mm Hg)	79 ± 21	63 ± 22	0,07
Asistolia (> 3segs)	2 (10)	48 (18)	0,28

Abreviaturas: PMB: prueba mesa basculante; NTG: nitroglicerina; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

En la tabla 58 se puede observar como el porcentaje de positividad en la PMB fue menor en el grupo de epilepsia, sin además ninguna respuesta positiva en la fase de tilt. En la fase final de provocación con NTG, se pudo observar también que las cifras de PAS y PAD medidas fueron más elevadas en este grupo (PAS 122 ± 28 frente a 97 ± 23 mm Hg, $p=0.02$ y PAD 79 ± 21 frente a 63 ± 22 , $p=0,07$).

5.20.2. Datos de ictus en todo el grupo de estudio.

En la tabla 59 se muestran los detalles de los pacientes con ictus en la evolución a largo plazo. La edad media en este escenario fue 67 ± 12 años y la recurrencia del síncope se dio en el 41% de los pacientes. En los dos pacientes en que se combinaba la situación de ictus y marcapasos, el resultado de la PMB fue positivo y en ambos se dio la circunstancia de presentar síncope tras marcapasos. En cuanto a las diferencias en el resultado de la PMB teniendo en cuenta el diagnóstico de ictus no se hallaron diferencias significativas en el porcentaje de resultados positivos, pero si en el tipo de respuesta siguiendo la clasificación VASIS (50% de respuestas VASIS 3 frente al 14%, $p=0,03$). No hubo diferencias entre ambos grupos en los parámetros hemodinámicos ni en la presencia o no de asistolia.

Tabla 59. Características del grupo de pacientes con ictus en el seguimiento.

Número de pacientes	N = 12
Edad (años)	67 ± 12
Síncope recurrencia (%)	5 (41)
Epilepsia (%)	1 (8)
Holter implantable (%)	2 (16)
Marcapasos (%)	2 (16)
Síncope tras MP (%)	2 (16)
Mortalidad global (%)	0 (0)

Tabla 60. Resultados de la PMB según la presencia o no de ictus en el seguimiento.

	ICTUS = SI	ICTUS = NO	p
	n=12	n=285	
PMB positiva (%)	6 (50)	172 (63)	0,27
PMB tipo VASIS	6 (50)	172 (63)	0,05
VASIS 1	1 (17)	84 (49)	
VASIS 2	2 (33)	63 (37)	
VASIS 3	3 (50)	25 (14)	
PMB fase positiva (%)	6 (50)	172 (63)	0,66
Basal	1 (17)	29 (17)	
NTG	5 (83)	143 (83)	
Minuto	22 ± 3	21 ± 6	0,31
Parámetros hemodinámicos			
Decúbito			
FC (lpm)	66 ± 10	70 ± 12	0,26
PAS (mm Hg)	126 ± 18	123 ± 16	0,49
PAD (mm Hg)	82 ± 13	80 ± 12	0,62
Fase tilt/ basculación			
FC (lpm)	74 ± 10	78 ± 15	0,36
PAS (mm Hg)	135 ± 16	127 ± 17	0,18
PAD (mm Hg)	84 ± 5	85 ± 14	0,74
Fase NTG			
FC (lpm)	111 ± 25	107 ± 27	0,75
PAS (mm Hg)	106 ± 29	97 ± 24	0,38
PAD (mm Hg)	59 ± 26	62 ± 21	0,81
Asistolia (> 3secs)	2 (17)	48 (18)	0,64

Abreviaturas: PMB: prueba mesa basculante; NTG: nitroglicerina; FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica

6. DISCUSIÓN

6. Discusión

En este estudio se detalla la experiencia actual en el manejo del síncope de perfil neuromediado y de origen desconocido mediante el estudio de mesa basculante. Se trata de una población de estudio estadísticamente de gran valor, ya que nuestro centro es el único que dispone de esta técnica en un área de la red sanitaria pública de más de 500000 habitantes, por lo que quedan recogidas todas las pruebas realizadas de forma consecutiva en la provincia de Castellón durante un periodo de varios años. En el manejo del síncope quedan implicadas diferentes especialidades médicas, entre ellas cardiología, urgencias, medicina interna, neurología y geriatría, lo que enfatiza el hecho de que el síncope es una entidad multidisciplinar y contextualiza el síncope dentro del concepto más amplio de los cuadros de pérdida transitoria de conciencia.

En los inicios de esta técnica las indicaciones eran muy amplias y heterogéneas, pero a lo largo de los años, debido a la experiencia acumulada en esta técnica y a las investigaciones clínicas publicadas, las recomendaciones han quedado limitadas principalmente al estudio del síncope de perfil neuromediado y aquel de etiología no filiada, o también denominado de origen desconocido. Nuestra cohorte es diferente en sus características a las que inicialmente aparecían en los primeras investigaciones de la prueba de basculación. En este estudio se ofrece una descripción del uso actual de la prueba de basculación siguiendo las directrices de las principales guías terapéuticas. Se describen los factores con valor pronóstico para predecir la recurrencia del síncope y se estudia, asimismo, la capacidad de la PMB en ayudar a predecir la respuesta favorable o desfavorable a una posible indicación de marcapasos en el seguimiento. Este estudio valora también la capacidad pronóstica de la PMB en base a la categorización del tipo de respuesta obtenida.

6.1. Población de estudio.

Los estudios en población general muestran una alta prevalencia de síncope a lo largo de la vida, aunque sin embargo, se estima que algo más de la mitad de los pacientes que sufren este proceso no llegan a solicitar consulta médica por este motivo. La prevalencia global de síncope en la población general de acuerdo a los datos extraídos del estudio Framingham es del 10%, y la incidencia de un primer síncope de 6,2 por 1000 personas año, pero la mayoría de los estudios sobre epidemiología en síncope se han realizado en poblaciones muy seleccionadas, donde gran parte de los episodios de síncope no son incluidos. [4] Los servicios de urgencias son la primera línea de evaluación de pacientes con síncope y es el medio del cual más datos se disponen. En un registro americano realizado en los servicios de urgencias, con más de 800 millones de visitas, se estimó que 6,7 millones (0,7%) de las visitas se asociaban al diagnóstico de síncope, con una tasa de ingreso hospitalario del 32%.[138] El estudio equivalente en España sería el GESINUR, en el que se examinan las características epidemiológicas de los pacientes atendidos en un servicio de urgencias por síncope, y en el que la incidencia de síncope observada fue del 1,2%.[23] Teniendo en cuenta estas proporciones, el número de personas con síncope atendidas en nuestra área de influencia durante el periodo del estudio sería de 3700 pacientes/ año, de los cuales solo una pequeña proporción fueron evaluados finalmente mediante el estudio de basculación (<1%).

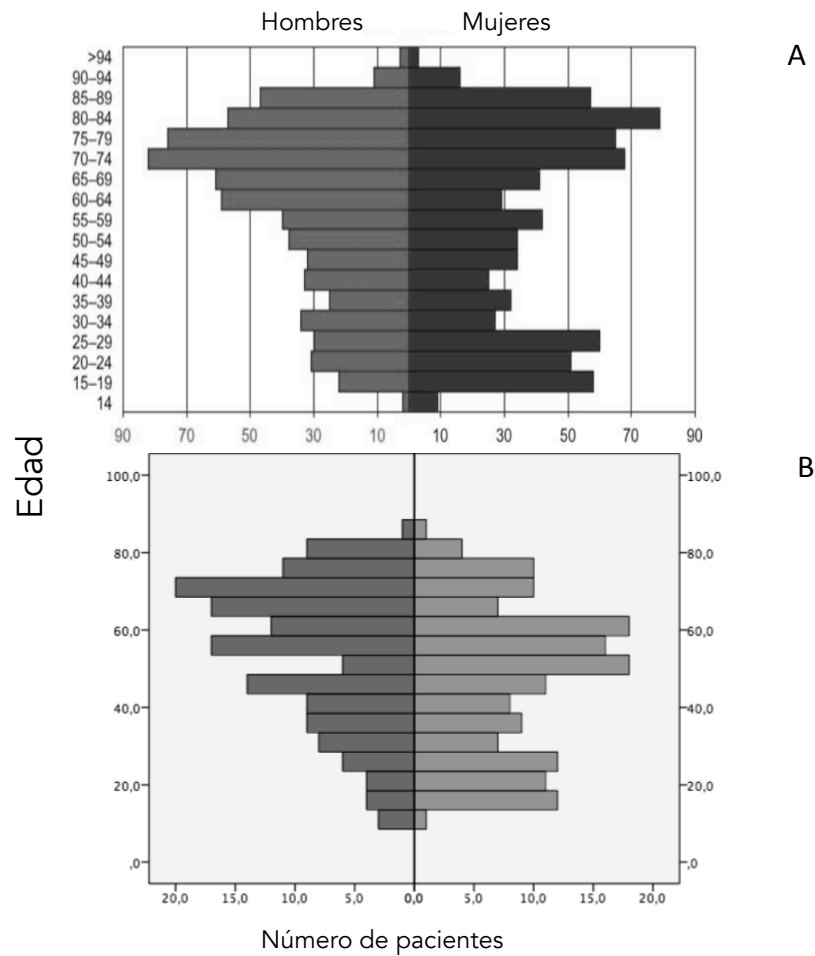


Figura 47. Comparación de pirámide poblacional de estudio GESINUR (A) frente a nuestro estudio (B).[23]

En cuanto a la prevalencia de las distintas causas de síncope en la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha se hace clara referencia al síncope reflejo como causa principal de síncope en todos los grupos de edad, siendo la enfermedad cardiovascular la segunda causa más frecuente. En las series más importantes publicadas se puede comprobar como, por debajo de los 40 años, la etiología más frecuente es la refleja, siendo infrecuente la presencia de síncope de etiología cardiogénica, mientras que la prevalencia de causas cardiovasculares de síncope aumenta con la edad (11-34% de los casos), lo que probablemente contribuye a un segundo pico de prevalencia de síncope a partir de los 65 años. La hipotensión ortostática es poco frecuente en pacientes menores

de 75 años, pero llega a ser el motivo del síncope hasta casi en un tercio de los pacientes mayores de 75 años. [131, 139-141] En nuestro estudio la PMB se realizó por una indicación de síncope neuromediado en el 70% de los casos (213 pacientes). El porcentaje de resultados positivos en la PMB fue del 67% en aquellos de perfil vasovagal y 61% en los síncope de origen desconocido. En aquellos con síncope de perfil cardiogénico, la PMB resultó positiva tan solo en el 39% de los casos, al igual que en aquellos pacientes donde existía una sospecha de patología neurológica, donde el porcentaje de positividad fue del 40%.

En las guías ESC, poniendo en conjunto los datos de series previas así como de las más recientes se confirma que hay dos picos edad de incidencia de síncope, un primer pico entre los 10-30 años (47% en mujeres y 31% en varones) y un segundo pico de aumento progresivo de incidencia a partir de los 65 años.[15, 142] Así pues, se puede decir que la incidencia acumulada del primer episodio sincopal sigue una curva bimodal, con un pico alrededor de los 15-25 años de edad, más marcado entre las mujeres, y otro a partir de los 60 años [1, 4]. En nuestro estudio la edad media de presentación del cuadro sincopal fue de 42 ± 21 años con una curva de presentación bimodal. Existe una selección marcada de pacientes, ya que se trata de pacientes remitidos para PMB en los que se ha debido previamente descartar una cardiopatía estructural significativa que justifique el episodio sincopal. Aun así, los datos epidemiológicos observados son equivalentes a lo descrito, una curva bimodal en cuanto a la edad de presentación y una etiología fundamentalmente de causa refleja.

6.2. Valor diagnóstico de la PMB.

La Prueba de Mesa Basculante (PMB) se utilizó inicialmente como una herramienta diagnóstica del síncope y las primeras publicaciones sobre esta técnica se remontan a la década de los 80. En los primeros años generalizó su uso y se convirtió en una exploración habitual en el diagnóstico del síncope, principalmente en aquel de perfil neuromediado. La aparición de la monitorización de eventos mediante Holter implantable hizo reducir sus indicaciones y según las últimas guías sobre el manejo del síncope estas quedan restringidas a aquellos casos de síncope recurrente en ausencia de cardiopatía, o en presencia de ésta tras haber descartado síncope cardiogénico, y en síncope únicos en un entorno de alto riesgo. También debe indicarse cuando es importante demostrar la susceptibilidad del paciente al síncope reflejo. [47, 94]

A lo largo de estos casi 30 años de uso de la PMB se han realizado múltiples estudios para determinar tanto el valor diagnóstico como el valor pronóstico de esta prueba. El valor diagnóstico de la PMB está sujeto al teorema de Bayés, por lo que su valor diagnóstico está sujeto a la probabilidad pre-test de que exista la patología específica que se está investigando. En los diferentes estudios realizados se ha podido observar que en pacientes con una alta probabilidad de síncope neuromediado el valor de especificidad y sensibilidad obtenido es adecuado, alcanzando cifras de sensibilidad del 78 al 92%, pero no así en otros tipos de síncope de perfil no tan bien caracterizado.[129]

Pérez Paredes et al analizaron la sensibilidad de la PMB en una población con una alta probabilidad pre-test de síncope neuromediado. [143] Se trataba de pacientes con cortejo vegetativo, desencadenantes típicos y con ECG normal. La PMB fue positiva en el 61% de los pacientes. En estudios con pacientes de características similares, con sospecha clínica predominante de síncope vasovagal, se obtienen tasas de positividad sobre el 75-80%.[85, 144, 145] Moya et al encontraron una tasa del 75% de pruebas positivas entre pacientes con sospecha clínica de síncope vasovagal, frente a un 37,5% en pacientes con síncope de causa desconocida y de presentación brusca.[90] En nuestra serie, donde también se utiliza el protocolo con NTG, la prueba resultó positiva en el 62%

de los casos. Si desglosamos los resultados según el modo de presentación del síncope los resultados son algo distintos, con un porcentaje mayor (67%) de resultados positivos en aquellos casos orientados como de perfil neuromediado.

Los pacientes con síncope de origen desconocido (SOD) que presentan cardiopatía o alteración en el ECG, y en los que se ha descartado razonablemente el síncope de causa arrítmica, cumplen indicación para la realización del test de mesa basculante. En estos casos la tasa de positividad observada suele ser menor, con aproximadamente un 50% de resultados positivos.[85, 124, 146] Para intentar clarificar el valor de la PMB en pacientes con sospecha de síncope de causa arrítmica y EEF negativo, García-Civera et al realizaron un estudio en el que tras la PMB se efectuaba el seguimiento de todos los pacientes con HI, independientemente del resultado obtenido. En 32 de los 81 pacientes se produjo recurrencia de síncope y esta fue debida a arritmia en 18 casos, respuesta vasovagal en 9 y de causa indeterminada en 5. Los resultados de la PMB no predijeron el mecanismo del síncope. En los pacientes con PMB negativa, el 65% tuvieron un síncope arrítmico y el 20% neuromediado. Los autores concluyeron que, en pacientes con sospecha de síncope arrítmico y EEF negativo, el resultado positivo de la PMB puede llevar a la confusión al ofrecer un falso dato de seguridad en el diagnóstico. [147]

En un grupo de 112 pacientes con síncope recidivantes y sin cardiopatía, García-Civera et al hallaron que el 70% presentaban positividad de la PMB potenciada con nitroglicerina sublingual. De manera similar, Sagristá et al demostraron en un grupo de 127 pacientes una positividad del 81% en la PMB con isoproterenol.[85, 145]

En nuestro estudio, solo en un 7% del total de los pacientes a los que se realizó PMB existía cardiopatía previa, en su mayoría cardiopatía isquémica. El ECG fue considerado normal en el 88% de todo el grupo estudiado un porcentaje y no hubo evidencia de cardiopatía estructural comprobada mediante la realización de un ecocardiograma en más del 80% de los casos.

6.3. Respuesta de la PMB según la clasificación VASIS

La respuesta más frecuente en la prueba de basculación es la tipo VASIS 1 (60%), seguida por las respuestas tipo VASIS 2 (30%), y siendo el tipo VASIS 3 la menos frecuente, con tan solo un 10% de los casos. El tipo de respuesta VASIS se ha visto en diferentes estudios que guarda relación con la edad. Los pacientes más jóvenes presentan con mayor frecuencia respuestas cardioinhibidoras y en los pacientes de edad más avanzada es más probable la aparición de una respuesta vasodepresora.[116-118]

En nuestra serie la respuesta más frecuente fue también el tipo 1, con un 46% de los casos, seguida del tipo 2 (36%) y el tipo 3 (18%). La respuesta hipotensiva o VASIS 3 fue más frecuente en los pacientes de edad avanzada (edad > 65 años 37% de los casos presentaron una respuesta VASIS 3 frente al 9% de los casos en los pacientes menores de 65 años, $p = 0,001$).

Los resultados de la PMB permiten hacerse una idea sobre el posible mecanismo básico del síncope (cardioinhibidor, vasopresor o mixto), sobre todo si muestra una fuerte cardioinhibición. Sin embargo, la respuesta a esta prueba es extremadamente variable, ya que un mismo paciente puede mostrar una respuesta cardioinhibitoria un día y una respuesta vasopresora otro. Existen varios estudios que demuestran que el mecanismo de síncope inducido por esta prueba es probable que difiera del mecanismo del síncope espontáneo. Por ello, un resultado positivo no indica necesariamente que el síncope sea debido a una causa vasovagal y en conclusión, esta prueba no puede utilizarse para valorar un posible tratamiento.[92]

De la misma forma, una respuesta negativa en la PMB tampoco excluye síncope neuromediado, con una tasa de recidivas entre pacientes con prueba positiva y negativa similar. En el estudio ISSUE (International Study of Syncope of Uncertain Etiology), una de sus ramas lo formaba un grupo de 111 pacientes sin cardiopatía estructural a los que se les colocó un Holter implantable y se les realizó una PMB, siendo negativa en 82 y positiva en 29. Durante un seguimiento de 3 a 15 meses, ambos grupos tuvieron la misma tasa de recurrencia, un 34%. Durante las recurrencias, los hallazgos electrocardiográficos

fueron similares en los dos grupos. El hallazgo más frecuente en el 46 y 62% de los pacientes respectivamente, fue uno o más episodios prolongados de pausas asistólicas precedidas de bradicardia progresiva o taquicardia- bradicardia. Por tanto, en este grupo de pacientes la evolución fue similar independientemente del resultado de la PMB. [26, 127, 128]

El tipo de respuesta VASIS está relacionado con la edad. En el estudio de Kurbaan et al, la incompetencia cronotrópica y la vasodepresión pura (respuesta VASIS 3) fueron más comunes en pacientes de edad avanzada mientras que la cardioinhibición fue mucho menos común en este grupo.[116-118]

En un estudio transversal se describe la experiencia en la realización de PMB. Se incluyeron de forma consecutiva un total de 498 paciente en el periodo correspondiente a los años 2009-2011. [148] Al igual que en nuestro estudio la indicación del estudio fue el síncope neuromediado o síncope de etiología no aclarada, recurrente y sin patología cardiaca o neurológica asociada. La edad promedio de los pacientes de dicho estudio fue de 44 años, con un porcentaje de sexo masculino del 54%. La tasa de respuestas positivas obtenidas fue del 58%, dándose la mayoría (88%) en la fase de provocación con NTG. Siguiendo la clasificación VASIS se dieron los siguientes porcentajes en el tipo de respuesta: VASIS tipo 1 un 37%, VASIS 2 un 35% (respuesta con asistolia 2B 20%) y VASIS 3 un 27%. Teniendo en cuenta la clasificación por sexo y edad no se observaron diferencias en la positividad de la prueba. En aquellos con una respuesta positiva si se determinó una diferencia significativa en la clasificación por edad, con un mayor porcentaje de respuestas cardioinhibidoras en los pacientes más jóvenes ($p=0,03$), pero no fue así en la clasificación por sexo ($p=0,41$).

En nuestro estudio los datos obtenidos son similares. Hay que destacar en este punto que la indicación de la prueba cumplía criterios similares en los dos estudios, el periodo de inclusión también corresponde a los mismos años y el protocolo de PMB utilizado es el mismo (protocolo italiano). En nuestro caso se obtuvieron cifras muy similares de positividad de la prueba. La edad promedio de los pacientes fue algo mayor, pero tampoco se observaron diferencias de edad y sexo en cuanto al valor de positividad de la prueba (edad 52 ± 19 frente a 47 ± 18 años, $p=NS$ y sexo masculino 49% frente al 49%,

p=NS). En cuanto a la respuesta obtenida siguiendo la clasificación VASIS en nuestro estudio sí se observaron diferencias tanto en la subdivisión por edad (p=0,001) como por sexo (p=0,024).

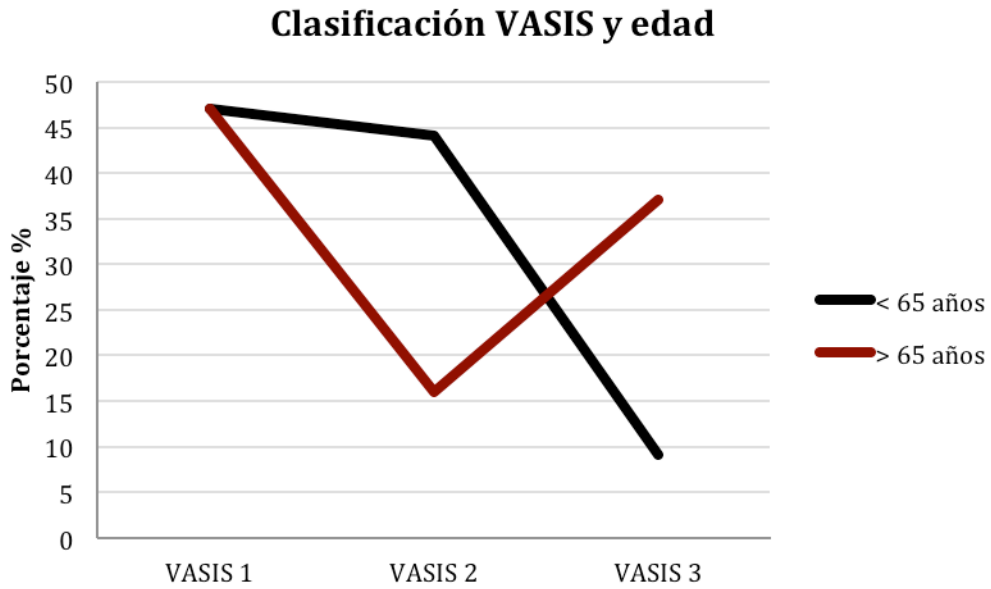


Figura 48. Respuesta PMB según clasificación VASIS y grupo de edad.

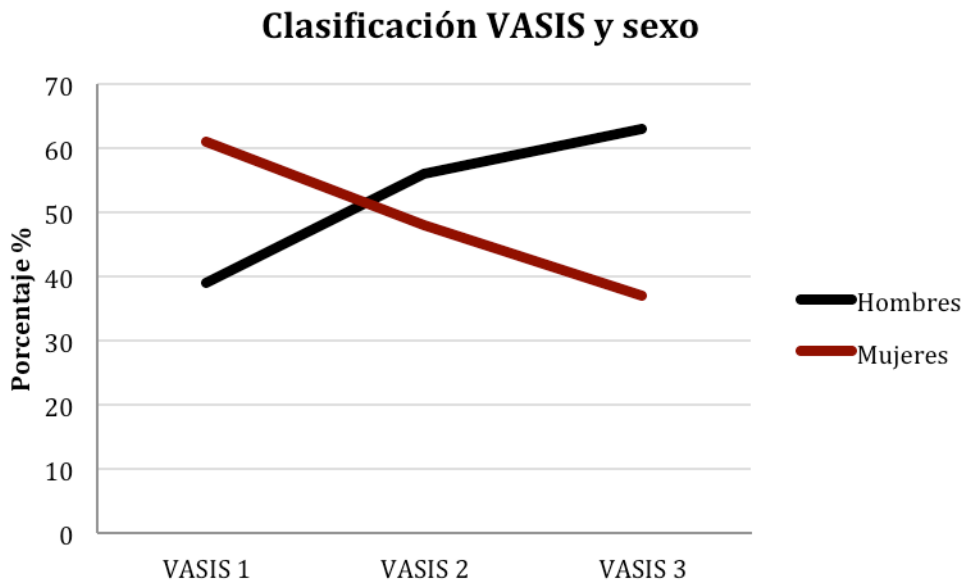


Figura 49. Respuesta PMB según clasificación VASIS y sexo.

6.4. Comportamiento de FC y PA en la PMB.

Aunque el uso de la PMB en el diagnóstico del síncope se encuentra actualmente limitado debido a la escasa correlación entre los resultados de la prueba y el mecanismo de los episodios sincopales espontáneos, esta ha permitido conocer mejor la fisiopatología de los síncope reflejos. Los principales mecanismos fisiopatológicos que provocan el síncope reflejo interfieren con la regulación de la presión arterial sistémica, que a su vez depende del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares periféricas. Por tanto, una caída de cualquiera de estos factores puede dar lugar a la aparición de un síncope, aunque en la práctica diaria pueden asociarse varios mecanismos. La función autonómica en el síncope neuromediado ha sido ampliamente estudiada y una alteración en su regulación se considera un factor fundamental en la aparición del síncope reflejo. [96, 149-152] Kochiadakis et al evaluaron las alteraciones del sistema nervioso autónomo en pacientes con síncope neuromediado utilizando técnicas de radioisótopos (MIBG, yodo-131-metayodobenzilguanidina) y analizando la variabilidad de la frecuencia cardíaca; encontraron que existía un alto grado de alteración de la inervación adrenérgica del miocardio en pacientes con síncope vasovagal con PMB positiva. [150]

Diversos estudios han mostrado que la edad es un determinante fundamental de la variación tensional y de la frecuencia cardíaca que se produce en respuesta al ortostatismo. Garcia-Civera et al encontraron una correlación estadística entre la edad y las diferencias tensionales con el ortostatismo y observaron que con la edad se produce un descenso del incremento máximo de la frecuencia cardíaca. [12, 81] En nuestro estudio se demostró la existencia de una correlación positiva y significativa entre la edad y los valores de presión arterial y frecuencia cardíaca (coeficiente de correlación PAS basal-final $R=0,339$, $p< 0,001$, FC basal-final $R=0,334$, $p< 0,001$).

En las figuras 50-52 se puede observar el diferente comportamiento de la presión arterial a lo largo de las fases de la prueba de basculación teniendo en cuenta el grupo de edad mayor o menos de 65 años. El valor medio de la PAS es más elevado en las personas de más de 65 años, y además, llega también a valores más pequeños en la fase

final del test. En el comportamiento de la presión arterial diastólica se obtiene un resultado similar.

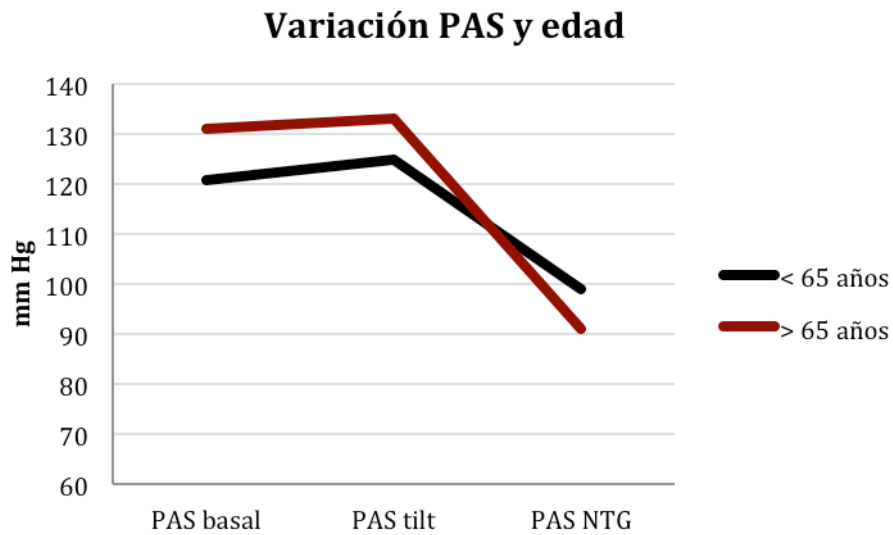


Figura 50. Cambios en la presión arterial sistólica (PAS) en las diferentes etapas de la PMB según grupo de edad.

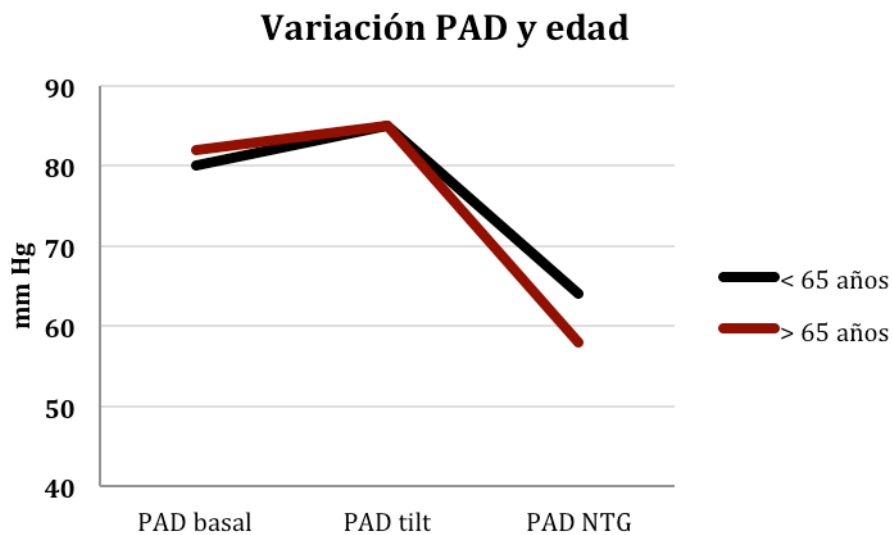


Figura 51. Cambios en la presión arterial diastólica (PAD) en las diferentes etapas de la PMB según grupo de edad.

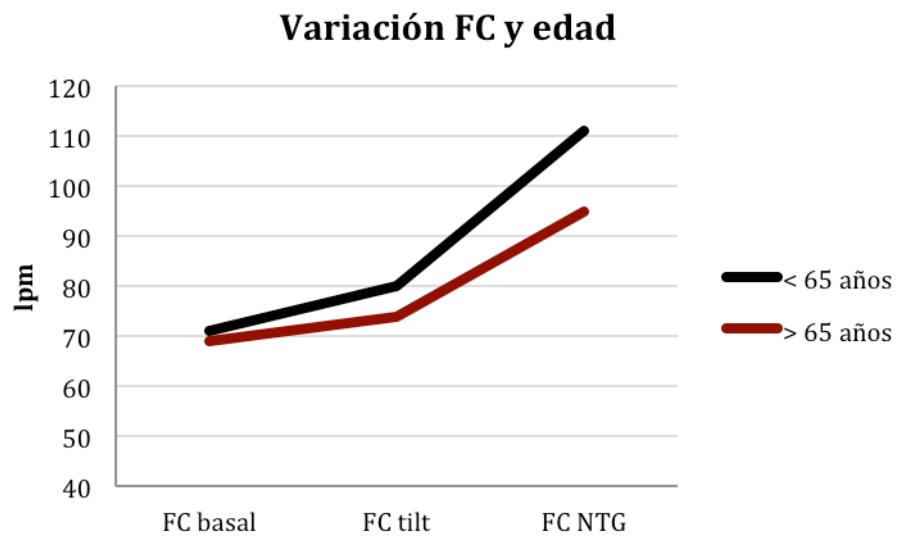


Figura 52. Cambios en la frecuencia cardiaca (FC) en las diferentes etapas de la PMB según grupo de edad.

6.5. Recurrencia del síncope tras el estudio de mesa basculante.

El síncope recurrente tiene importantes efectos en la calidad de vida de los pacientes independientemente de la etiología del mismo. El principal predictor de recurrencia es la presencia de episodios sincopales previos, el número total de episodios de pérdida de conciencia durante la vida del sujeto y su frecuencia. Por ejemplo, en pacientes con >40 años y un perfil de bajo riesgo, la probabilidad de recurrencia a 2 años fue de 19% si habían tenido antecedentes de 1-2 síncope previos, y ascendía hasta más del 40% si habían presentado más de tres episodios sincopales en su vida. [47]

En los pacientes mayores de 75 años la incidencia de recurrencia es más elevada que en los pacientes menores de 25 años (74,7 por 1000 pacientes/ año frente a 35,4 por 1000 pacientes/año). Sin embargo, el riesgo relativo de recurrencia en pacientes jóvenes respecto a controles de la misma edad es significativamente mayor que en pacientes de más de 75 años si se compararan con controles sin síncope coetáneos. [153]

Aproximadamente un tercio de los pacientes que experimentan un primer episodio de síncope tendrán alguna recurrencia a medio-largo plazo. El principal predictor de recurrencias parece ser el número de episodios previos de síncope a lo largo de la vida y también en el año previo a la evaluación del paciente. Algunas variables tan en apariencia importantes como el sexo, la respuesta a la PMB, la severidad clínica del síncope y la presencia de cardiopatía estructural no han demostrado, en cambio, ser factor predictor.[43, 47] En un estudio en pacientes con síncope y características clínicas muy heterogéneas en aquellos pacientes con síncope recurrente hubo un mayor de respuestas positivas en la PMB en comparación con los casos de episodio de síncope único (41% frente al 17%, $p<0,005$).[154]

La recurrencia de síncope no se asocia con un aumento de mortalidad global ni súbita, sin embargo, el síncope recurrente sí parece asociarse a un deterioro físico y psicosocial equiparable al de enfermedades crónicas.[25, 155]

Número de síncope en 5 años

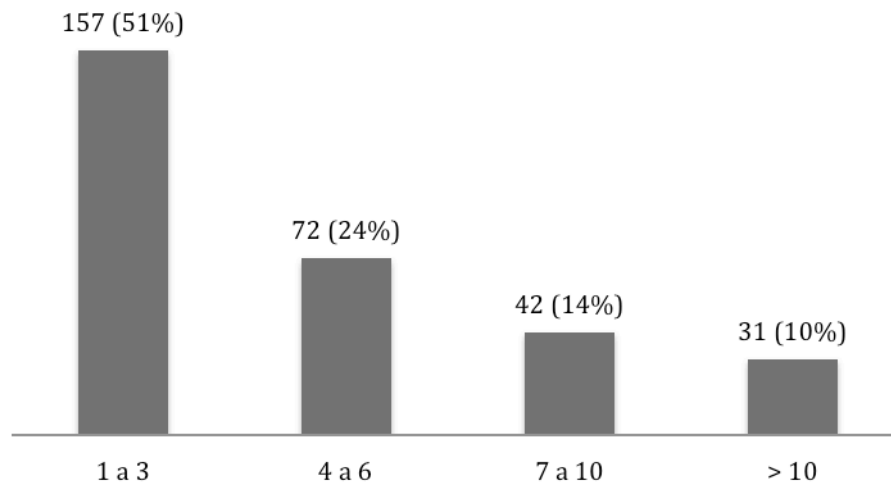


Figura 53. Número de síncope en los 5 años previos a la realización de la PMB.

Síncope antes y después PMB

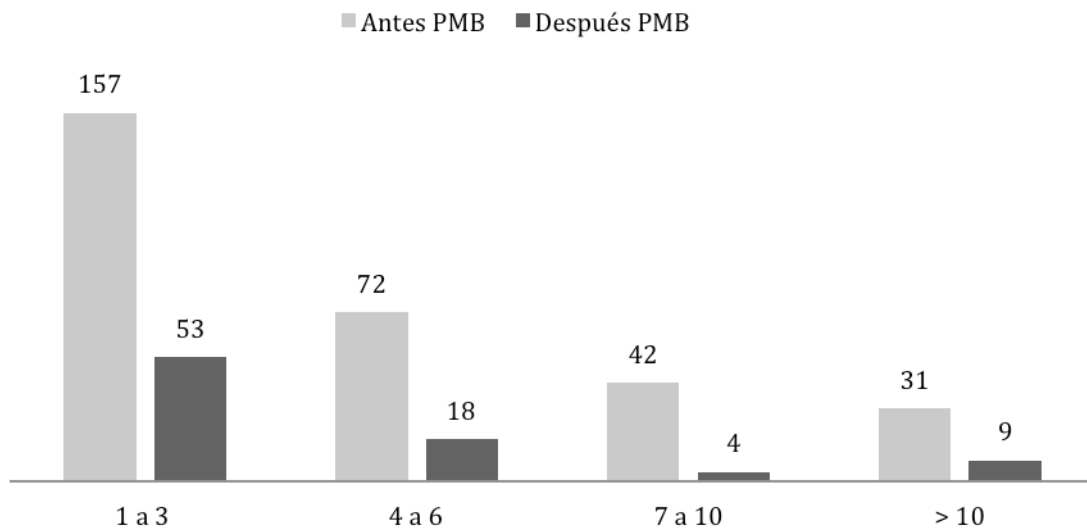


Figura 54. Número de síncope antes y después de la realización del estudio en mesa basculante.

Síncope antes y después de la prueba tilt test

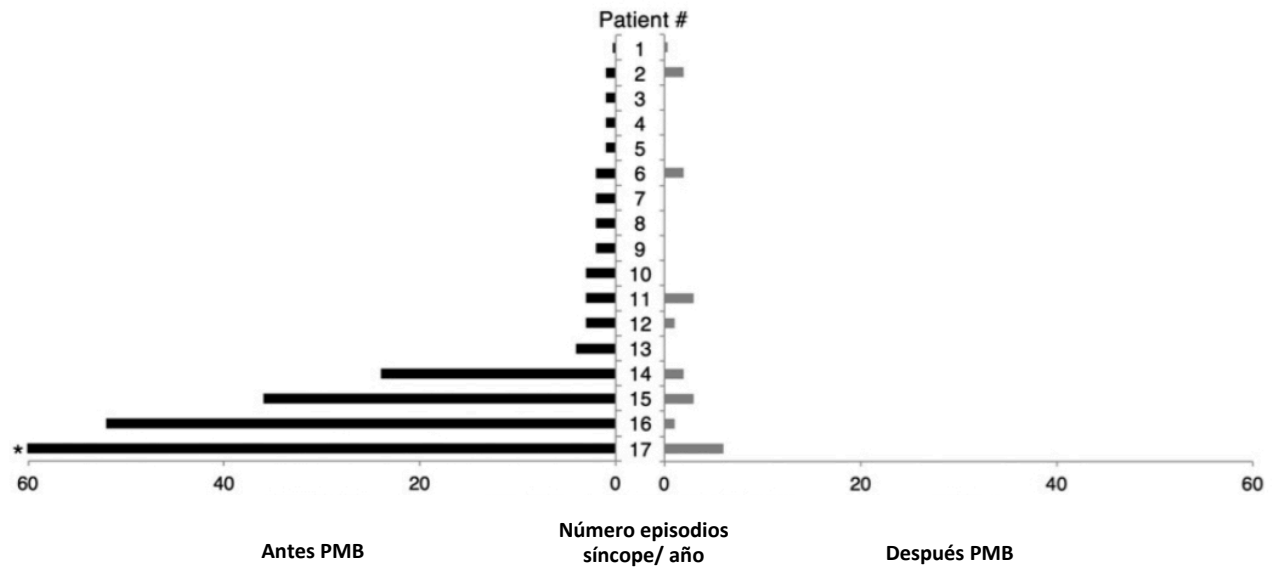


Figura 55. Frecuencia de síntoma sincopal antes y después de la realización del estudio en mesa basculante. Basado en Sau et al.[156]

En nuestro estudio se registró un porcentaje de recurrencias del 30% (92 de los 305 pacientes), cifra similar a lo observado en otras publicaciones. [157, 158] La tasa de recurrencia de síncope además de depender del número previo de episodios también se relaciona con la duración de la historia sincopal, y al igual que lo observado en otros estudios, en nuestra serie también se produce una disminución de la carga sincopal en el seguimiento.[64] La causa de esta disminución de la recurrencia sincopal se desconoce, algunos autores sugieren que se debe posiblemente en parte a un efecto placebo y adicionalmente a los beneficios del consejo médico ofrecido en la valoración clínica de la PMB en cuanto a las medidas higiénicas de prevención del síncope.[12] En el estudio de Sheldon et al, la frecuencia media de episodios sincopales fue de 0,3 por mes y tras la realización de la PMB la mitad de los pacientes no tuvieron otros episodios posteriores. [64]

En los estudios realizados hasta la fecha, cuando se trata de pacientes con síncope y ausencia de cardiopatía estructural, el resultado positivo o negativo de la PMB no parece ofrecer beneficios pronósticos. En el estudio ISSUE, se utilizó el estudio con HI en pacientes de estas características e independientemente del resultado obtenido en la PMB. La tasa de recurrencias de síncope observada fue similar en ambos grupos, un 34% aproximadamente, y el mecanismo de síncope fue del tipo neuromediado en la mayoría de los caso. Este estudio mostró una débil correlación entre el tipo de respuesta durante la PMB y la observada en el síncope espontáneo.[26]

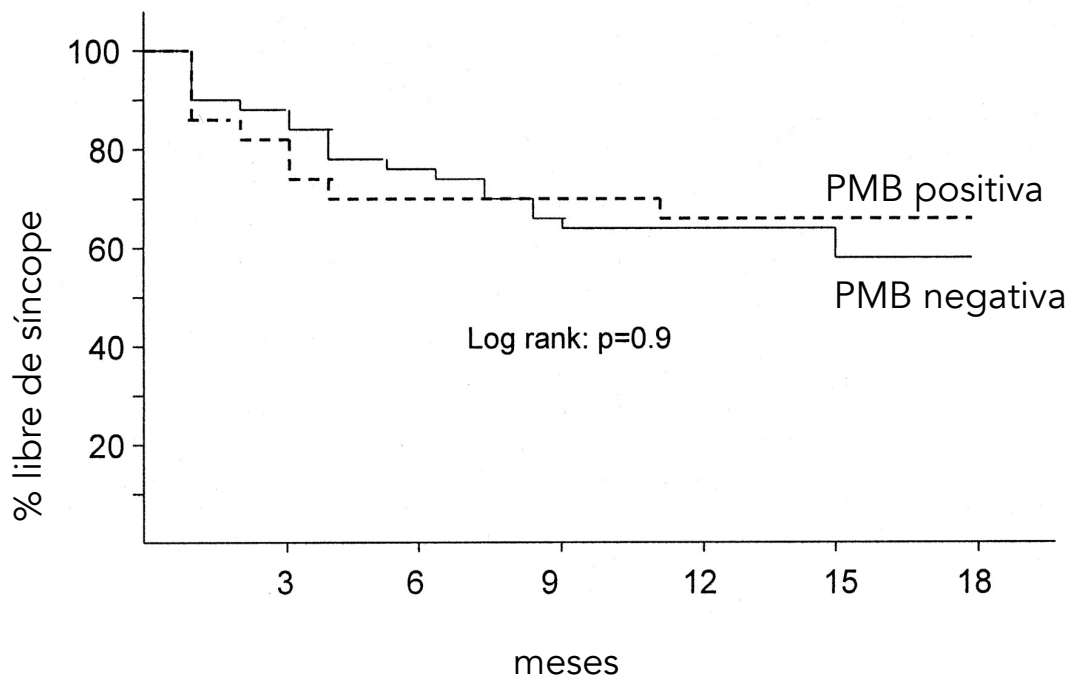


Figura 56. Curva Kaplan-Meier de la probabilidad de permanecer libre de recurrencias sincopales en los grupos de PMB positiva y negativa del estudio ISSUE.[26]

En nuestra serie el periodo de seguimiento fue mucho más prolongado y si se observaron diferencias en el análisis univariado en lo que respecta la tasa de recurrencias según el resultado positivo o negativo de la PMB. La tasa de recurrencias medida fue del 34% en el grupo de PMB positiva y del 23% en el grupo de PMB negativa (p=0,045). En el

análisis de Kaplan-Meier se observa una tendencia hacia una mayor recurrencia en los casos de PMB positiva aunque sin alcanzar la significación estadística (Log Rank 2,1; $p=0,146$).

En un estudio de síncope de perfil neuromediado se analizaron las diferencias entre dos grupos, uno con el antecedente de un solo episodio sincopal y otro grupo con el antecedente de haber presentado dos o más episodios. La PMB fue positiva en el 10% y el 24% de los casos, respectivamente. En el seguimiento se observaron más recurrencias en el segundo grupo (10% frente al 54%, $p<0,05$) y no hubo diferencias en la tasa de recurrencias según el resultado positivo o negativo de la PMB (43% frente 39%, $p=NS$).[159]

6.6. Valor pronóstico de la presencia de asistolia en la PMB.

Se han descrito tres tipos de respuestas positivas a la basculación, según si la presencia de síncope o presíncope cursa con hipotensión aislada (respuesta vasodepresora) o bradicardia aislada (respuesta cardioinhibidora), o ambas, respuesta mixta. [160] El Grupo Cooperativo Europeo para el estudio del Síncope Vasovagal (VASIS) propuso una clasificación que incorporaba dos tipos de respuesta cardioinhibidora. Sin duda alguna, la respuesta hemodinámica en la PMB que más cuestiones ha suscitado al médico que realiza esta prueba es la forma cardioinhibidora, que cursa con asistolia prolongada y que en ocasiones requiere iniciar maniobras de resucitación cardiopulmonar. [136]

La aparición de asistolia prolongada en la PMB ha planteado dudas sobre el pronóstico en estos casos. Algunos autores relacionaron la muerte súbita con el síncope vasovagal e incluso se acuñó el término de síncope vasovagal maligno para aquellos casos clínicos que se presentaban sin factores desencadenantes, ni prodromos y con asistolia prolongada, pero las investigaciones clínicas parecen demostrar una ausencia de riesgo mortalidad asociada y una tasa de recurrencia similar a aquellos casos sin asistolia. [161]

En el presente estudio, con un seguimiento medio en torno los 5 años, la evolución clínica del grupo de pacientes con asistolia ha sido excelente, sin que se produzca ninguna muerte y habiéndose constatado un porcentaje de recurrencias similar del 17%, entre el grupo de pacientes con asistolia en la PMB y aquellos sin. Los paciente con PMB positiva con asistolia debutaban con síncope a una menor edad, presentaban menos HTA y asociaban en una mayor proporción síntomas de vegetatismo.

En los pacientes con asistolia prolongada de la serie de Pérez-Paredes et al no se produjo ningún fallecimiento durante el seguimiento.[136] Asimismo, Dhala et al han demostraron que la presencia de asistolia severa durante la prueba no confería mal pronóstico y tampoco predecía la recurrencia de síntomas en el tiempo. [162] Baron-Esquivias et al publicaron en el año 2002 [46] un estudio donde se analizaban de forma

retrospectiva los resultados de la PMB realizada en un hospital terciario en un periodo de 10 años (periodo año 1990-2000). Se dio una respuesta positiva el 25% de los casos, con asistolia en el 17% de los resultados positivos. Durante el seguimiento no hubo diferencias en la tasa de recurrencias entre los pacientes con PMB positiva con y sin asistolia. No se dio ningún caso de muerte súbita o de causa cardiaca durante el seguimiento y el tipo de tratamiento utilizado no tuvo influencia en la evolución clínica.

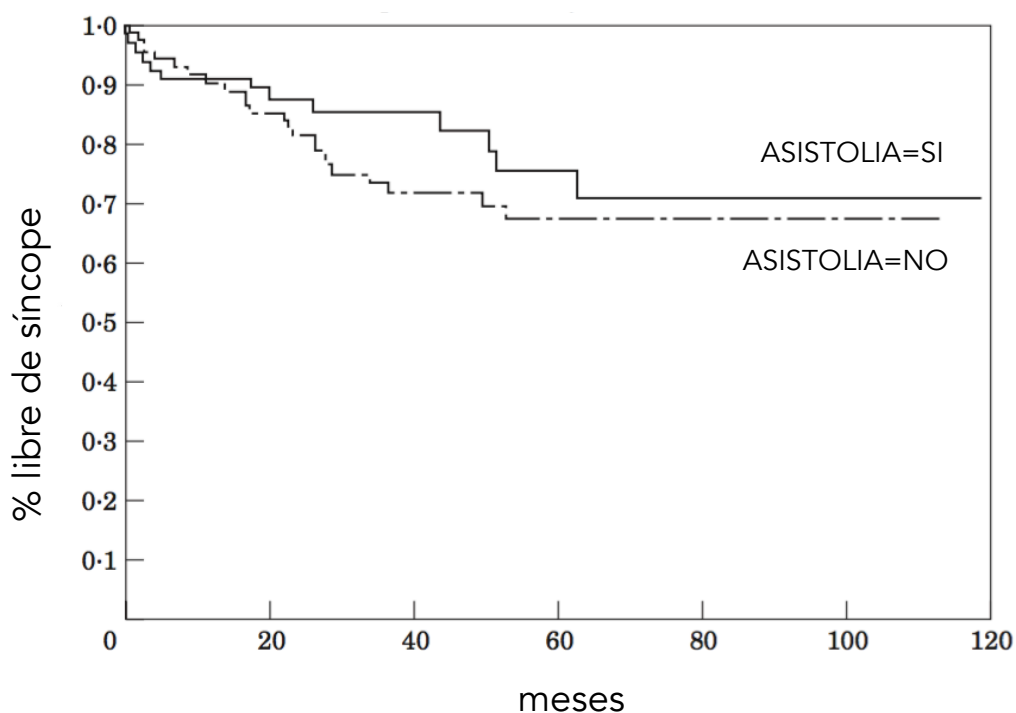


Figura 57. Curva Kaplan-Meier de la probabilidad de permanecer libre de recurrencias sincopales en los grupos con y sin asistolia. Baron-Esquivias et al.[46]

Sau et al[156] publicaron recientemente un estudio en el que se describe lo acontecido en aquellos pacientes con asistolia prolongada en la PMB, definida como toda aquella pausa mayor de 15 segundos. Pudieron realizar el seguimiento de un total de 26 pacientes con diagnóstico de síncope neuromediado, de los cuales seis habían requerido marcapasos. En aquellos sin marcapasos, 16 pacientes refirieron mejoría espontánea de los síntomas. No hubo ningún caso de fallecimiento o daño significativo en el seguimiento.

De los 6 pacientes con marcapasos la edad media fue de 60 años, con un porcentaje de varones del 67%. Cuatro de los pacientes no volvieron a presentar síncope y dos de ellos presentaron mejoría clínica, pero experimentando recurrencia de síncope tras el marcapasos. La asistolia en la PMB por tanto, no predice en este caso eventos adversos en el seguimiento. La mayoría de los pacientes mejoraron espontáneamente en la evolución y la indicación de marcapasos no evitó la recurrencia de síncope en algunos de los pacientes. En 2013 se publicó una imagen en la revista Heart titulada “*The longest pause*”[163] donde se registraba en la PMB una pausa por asistolia de 83 segundos. En nuestra serie la pausa máxima registrada fue de 75 segundos. En un estudio retrospectivo portugués se analizó el valor pronóstico de la asistolia prolongada en la PMB, definida en este caso como toda aquella pausa mayor de 30 segundos. De un total de 2263 paciente a los que se había realizado la PMB, 149 tuvieron una respuesta cardioinhibidora (6,6%), con pausa prolongada (> 30 segundos) en 11 pacientes (0,5%). La pausa más prolongada registrada fue de 63 segundos. De este grupo, en el seguimiento de 42 meses, 4 pacientes presentaron recurrencia sincopal y un paciente presentó daño por TCE asociado a la recurrencia del síncope. No hubo ninguna muerte en relación con la asistolia.[137] En nuestra serie el porcentaje de respuestas con asistolia fue del 17% (52 pacientes de 305 en total). La asistolia prolongada (> 30 segundos) únicamente se dio en 2 casos (50 y 75 segundos, respectivamente), suponiendo un 0,01% del total de las pruebas. La presencia de esta asistolia prolongada no se asoció a un peor pronóstico en el seguimiento.

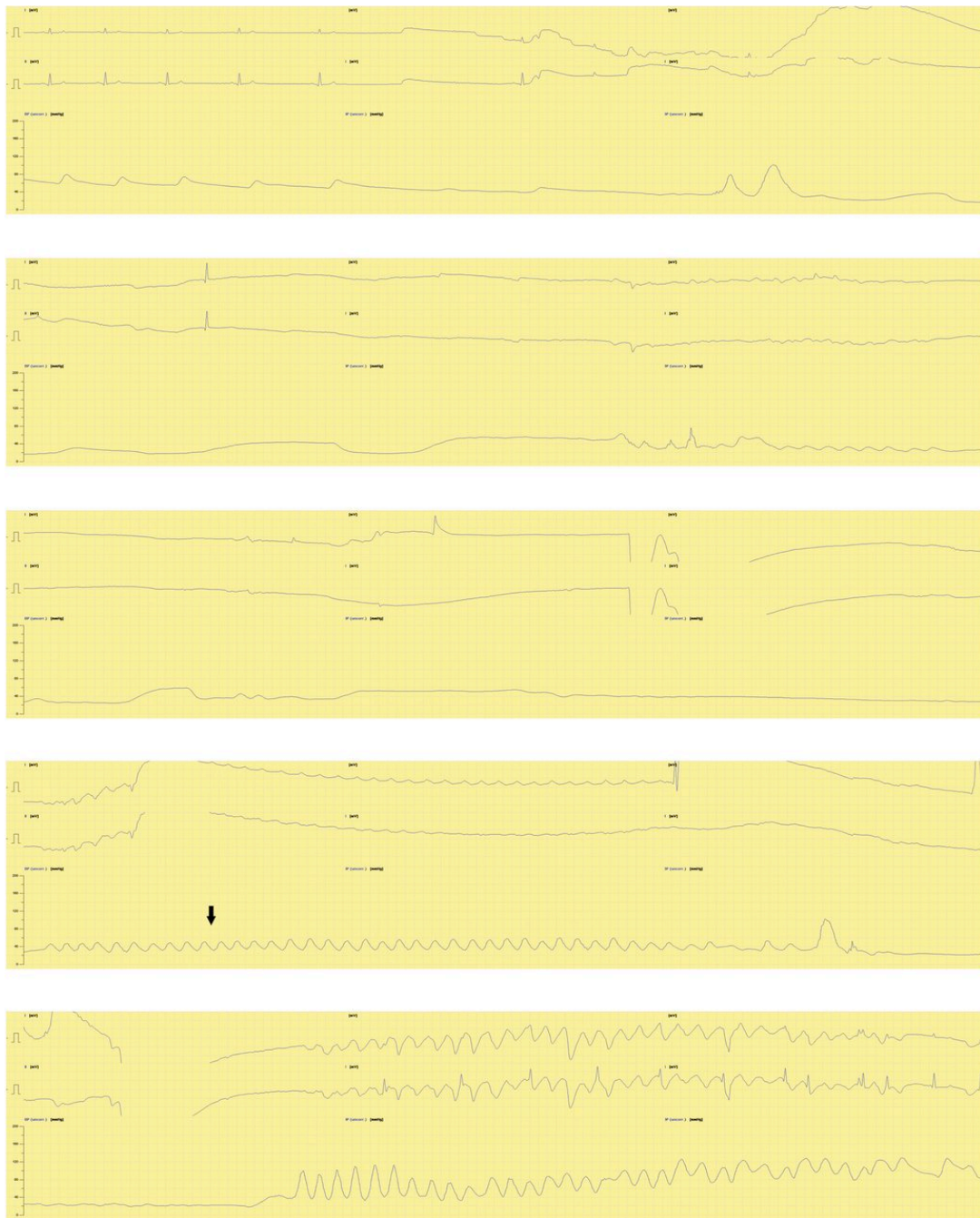


Figura 58. Registro de la respuesta cardiihíbidora por asistolia. Sistema Task Force.[163]

6.7. Valor pronóstico de la PMB en la indicación de marcapasos en el síncope neuromediado.

En ocasiones, en el síncope neuromediado, con ECG normal y sin evidencia de cardiopatía estructural, ha de contemplarse la indicación de la estimulación cardiaca mediante marcapasos.[162, 164] A pesar de que en la mayoría de los casos el síncope neuromediado tiene un buen pronóstico hay formas de presentación especiales que hacen plantear esta opción. Una situación sería aquellos casos en que los episodios de síncope son muy recurrentes y llegan a deteriorar de forma importante la calidad de vida de los pacientes. Otra situación sería en el síncope neuromediado denominado maligno, que es aquel que se presenta sin pródromos, y que como consecuencia de no acompañarse de síntomas de aviso o bien ser estos mínimos, y sobre todo, por su aparición rápida, se puede asociar con traumatismos severos. [155]

En los años 90 surgieron las primeras publicaciones sobre el uso de marcapasos para el tratamiento del síncope neuromediado, con la utilización de estimulación monocameral y sin resultados óptimos.[165] A principios de los años 2000, en estudios aleatorizados no ciegos en los que se utilizaba la estimulación bicameral, empezaron a surgir datos favorables con esta opción de tratamiento, con una reducción significativa en la recurrencia del síncope. [166-169]

En el estudio multicéntrico Vasovagal Syncope International Study (VASIS) un grupo de pacientes con una respuesta cardioinhibitoria marcada en la PMB, fueron aleatorizados a estimulación eléctrica o a no recibir terapia. Durante el seguimiento se evaluó la recurrencia de los episodios de síncope. Los pacientes fueron seguidos durante un promedio de 3 años. Aunque el número de pacientes incluidos fue pequeño (n=42) la diferencia entre los dos grupos fue significativa (p=0,0004) con tan solo un episodio de síncope en el grupo de estimulación eléctrica y 14 eventos de síncope en el grupo control. [168]

De esta forma, se fue estableciendo el uso de la estimulación cardiaca DDD con marcapasos bicameral como tratamiento del síncope neuromediado con respuesta

cardioinhibidora.

Estudios posteriores ciegos y aleatorizados fracasaron en demostrar la utilidad de esta terapia.[170, 171] El estudio Vasovagal Pacemaker Study II (VPS-II) incluyó a 100 pacientes a los que se les implantó un marcapasos bicameral aleatorizados a marcapasos en modo DDD ON o marcapasos en modo OFF, con detección pero sin estimulación. Todos los pacientes de este estudio tenían antecedentes de, al menos, tres episodios sincopales y una PMB realizada. En este estudio no se observaron diferencias significativas en cuanto a recurrencia del síncope a los 6 meses de seguimiento (31% en el grupo tratado con el marcapasos estimulando comparado con 40% en el grupo con el marcapasos programado con detección y sin estimulación; $p=0,14$) [170] Un estudio similar fue el Vasovagal Syncope and Pacing Trial (SYNPACE) que comparó 29 pacientes con el marcapasos bicameral programado en modo ON (16 pacientes) o programado en OFF (13 pacientes). De nuevo, no se encontraron diferencias significativas en la recurrencia del síncope entre ambos grupos. [171]

Estos primeros estudios seleccionaban a los pacientes en base a los resultados de respuesta cardioinhibidora obtenida en la PMB, pero en cambio la serie de estudios ISSUE, que es la que llega a establecer la indicación de marcapasos en esta entidad, se basó en los resultados obtenidos en los registros de HI. En el estudio ISSUE 2 un registrador de eventos fue implantado a un total de 392 pacientes con historia de síncope recurrente (>3 síncope en los 2 últimos años). En los criterios de inclusión constaba edad > 30 años, ECG normal y ausencia de cardiopatía estructural en una prueba de imagen cardiaca. Los pacientes eran seguidos hasta el primer episodio de recurrencia (fase 1), con una tasa de recurrencia en el primer año de seguimiento del 33%. La respuesta detectada por el HI se utilizó para seleccionar el modo de tratamiento (fase 2). De los 53 pacientes con terapia específica definida por el HI, 47 pacientes en los que se demostró asistolia recibieron la implantación de un dispositivo tipo marcapasos de doble cámara. Este grupo se comparó con los 50 pacientes restantes que no recibieron terapéutica específica. La tasa de recidivas anual observada fue del 10% y el 41%, respectivamente ($p=0,002$). En los pacientes en que se implantó un marcapasos la tasa de recurrencia fue del 5%. El estudio ISSUE 2 sugiere por tanto que, en pacientes con sospecha de síncope neuromediado y alta carga sincopal, la estrategia de utilizar un HI

para decidir utilizar la terapia con estimulación cardiaca es segura y efectiva. [76]

Con la idea de neutralizar el efecto placebo consecuencia del implante del dispositivo y cuya influencia no se puede descartar en los resultados del estudio ISSUE 2, se diseñó el estudio International Study of Uncertain Etiology (ISSUE-3) cuyos resultados se publicaron en el año 2012. El estudio ISSUE 3 es un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en el que se indica un marcapasos a todos aquellos pacientes con síncope neuromediado en los que se detecta una respuesta cardioinhibidora en el registrador de eventos durante el episodio sincopal, aleatorizando de forma ciega a los pacientes a programación en ON (DDD) frente a OFF. [77] La población inicial fue de 511 pacientes mayores de 40 años con síncope neuromediado recurrente a los que se implantó un Holter subcutáneo. Ochenta y nueve pacientes presentaron o un síncope con una pausa mayor a 3 segundos o bien una pausa registrada de más de 6 segundos no sincopal. De ellos, 77 pacientes aceptaron a ser aleatorizados a programación activa (detección y estimulación, con algoritmo de respuesta a la caída de frecuencia cardiaca) o inactiva (únicamente detección). La edad media de los pacientes fue de 63 años. La tasa de recurrencia del síncope fue de 37% a un año y de 57% a los dos años en aquellos pacientes con el marcapasos en modo OFF, frente a un 25% a un año y 25% a los dos años en los pacientes con marcapasos en modo ON.

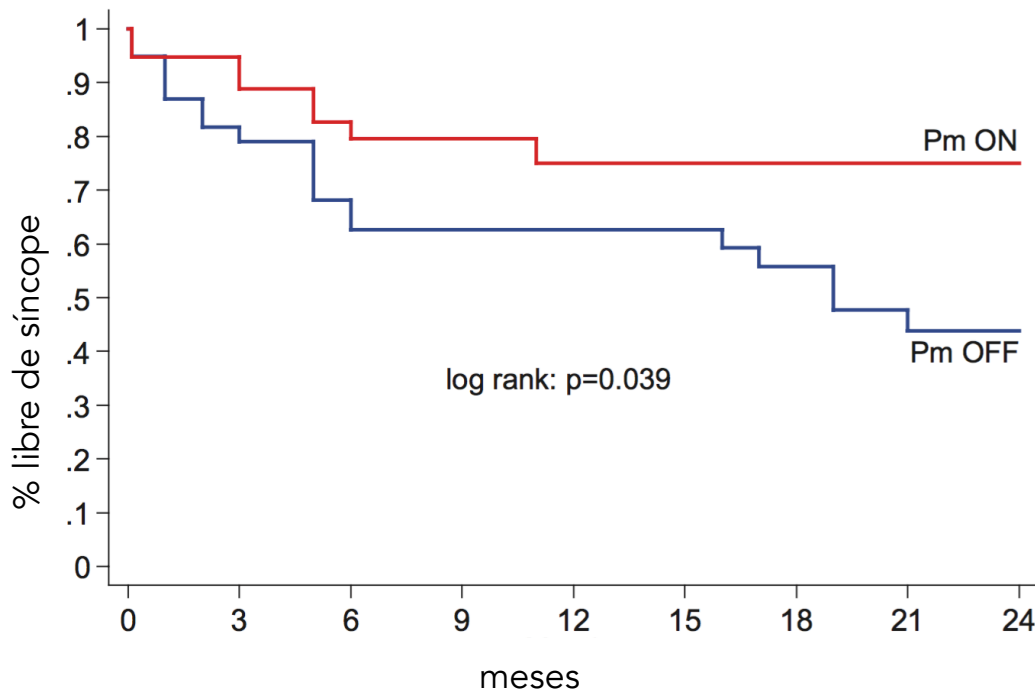


Figura 59. Curva Kaplan-Meier de la probabilidad de permanecer libre de recurrencias sincopales en los grupos con marcapasos modo ON y modo OFF. Estudio ISSUE 3. [77]

Es difícil la comparación de los resultados del estudio ISSUE-3 con los de otros estudios previos que también compararon marcapasos ON frente a marcapasos OFF por las grandes diferencias en el diseño de los mismos. Si en el estudio VPS II se hubieran incluido a los pacientes sólo con asistolia y síncope, la reducción del riesgo relativo de síncope se hubiera duplicado. El estudio SYNPACE, a pesar de que no fue capaz de demostrar un beneficio del marcapasos frente a placebo, mostró que el tiempo hasta la primera recurrencia sincopal fue mayor en los pacientes con marcapasos que habían presentado asistolia en la PMB. El estudio ISSUE-3 se focaliza en sujetos con síncope vasovagales y una edad media relativamente alta, quizás con intención de evitar la indicación de marcapasos permanentes en pacientes jóvenes, ya que en esta población la mayoría de episodios cursan con pródromos, no suelen acompañarse de traumatismos importantes y además, los datos de la historia natural muestran que en estos pacientes las recurrencias sincopales suelen disminuir al pasar a la edad adulta.

La estimulación con marcapasos demostró reducir el riesgo relativo de recurrencia en un 50%, pero todavía existían casos de recurrencia, por tanto, si la asistolia contara tanto deberían haberse reducido las recurrencias mucho más. En un subanálisis del estudio ISSUE 3 [133], en el que se tomaron datos conjuntos de ambas técnicas diagnósticas, la PMB y el HI, se observó que los pacientes con mayor recurrencia de síntomas fueron aquellos que habían presentado asistolia en el HI y un resultado negativo en la PMB.

De los 136 pacientes aleatorizados en el ensayo ISSUE-3, la PMB resultó positiva en 76 casos y negativa en 60. La respuesta cardioinhibidora se correspondió a asistolia en el HI con un valor predictivo positivo del 86%. En total, se implantó marcapasos a 52 pacientes (26 con PMB positiva y 26 con PMB negativa). La recurrencia del síncope ocurrió en 8 pacientes con PMB positiva y en un paciente con PMB negativa, con una tasa de riesgo de recurrencia a los 21 meses del seguimiento del 55% frente al 5%, ($p=0,004$) La tasa de recurrencia observada en los casos de PMB positiva fue similar a lo observado en el grupo control, en los que no se utilizó la estimulación cardíaca, y fue del 64% ($p=0,75$) El porcentaje de recurrencia fue similar entre aquellos pacientes con PMB positiva, independientemente de una respuesta con o sin asistolia (14 pacientes con asistolia frente a 12 pacientes sin asistolia) con una tasa de recurrencia a los 12 meses del 35% y a los 12 meses del 57%. La interpretación que nos dan los autores de este estudio es que probablemente aquellos con PMB negativa tienen menos componente de respuesta vasodepresora y un mayor predominio de la cardioinhibición, y por tanto, es en los que se puede esperar una mejor respuesta a la estimulación cardíaca en el episodio de síncope reflejo.[77]

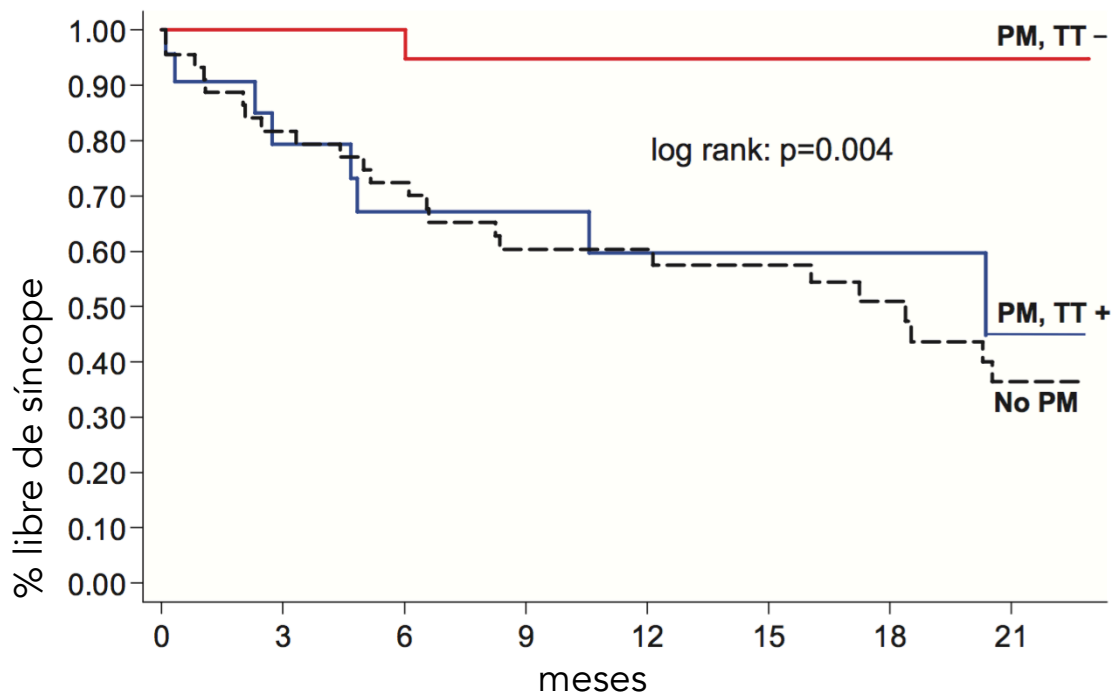


Figura 60. Curva Kaplan-Meier de la probabilidad de permanecer libre de recurrencias sincopales en los grupos con marcapasos modo ON con PMB positiva, modo ON y PMB negativa y marcapasos modo OFF. Subanálisis ISSUE 3. [133]

En nuestro caso, aunque la muestra de pacientes con marcapasos es pequeña si se compara con el estudio ISSUE-3, sí podemos decir que representa adecuadamente lo que ocurre en la población global de pacientes con síncope neuromediado con la característica de recurrencia o perfil maligno. La edad media de los pacientes con marcapasos resultó ser mayor que la edad media de la población del estudio (65 ± 10 frente a 51 ± 19). De todos los pacientes con marcapasos hubo recurrencia de síncope en el 46% de los casos. En el 100% de los casos con síncope tras marcapasos el ECG basal se informó como normal, y también en el 100% de todos ellos la prueba de basculación resultó ser positiva, frente al 61% de casos de positividad en aquellos sin recurrencia. En los pacientes con síncope tras marcapasos en la fase de basculación se recogieron cifras de PAS más bajas y FC más elevada, y el comportamiento global de la FC puso de manifiesto una menor respuesta de taquicardia en los pacientes con síncope tras marcapasos, con una diferencia total de la FC entre la fase inicial y la fase de provocación

de 13 lpm frente a 36 lpm en el grupo sin recurrencia de síncope ($p=0,02$). No se observaron diferencias en cuanto a la respuesta o no con asistolia.

El SUP2 es un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional, recientemente publicado por Brignole et al, que analiza la respuesta a la estimulación con marcapasos en pacientes con síncope de perfil neuromediado denominado maligno, por su forma de presentación brusca, con TCE asociado y en pacientes con una edad media en torno a los 70 años. Aquellos pacientes con una respuesta positiva con asistolia detectada en cualquiera de las siguientes pruebas diagnósticas: MSC, PMB o HI, tenían indicación de marcapasos bicameral. De los 281 pacientes incluidos, se colocó marcapasos a 137 pacientes (49%) y se siguieron durante aproximadamente 26 meses. La recurrencia de síncope observada fue del 18%. Se observó en el seguimiento un menor número de recurrencias en aquellos pacientes en los que se utilizó la estimulación cardiaca independientemente de la respuesta de asistolia observada en el MSC, en la PMB o en el registro de HI. Tras 3 años de seguimiento la tasa de recurrencia de síncope fue similar en los 78 pacientes con MSC positivo, 38 con PMB positiva y 21 con asistolia en HI. La recurrencia de síncope fue más baja en los pacientes con PMB negativa (5% en 10 pacientes con PMB negativa frente a 24% en 61 pacientes con PMB negativa).[172, 173]

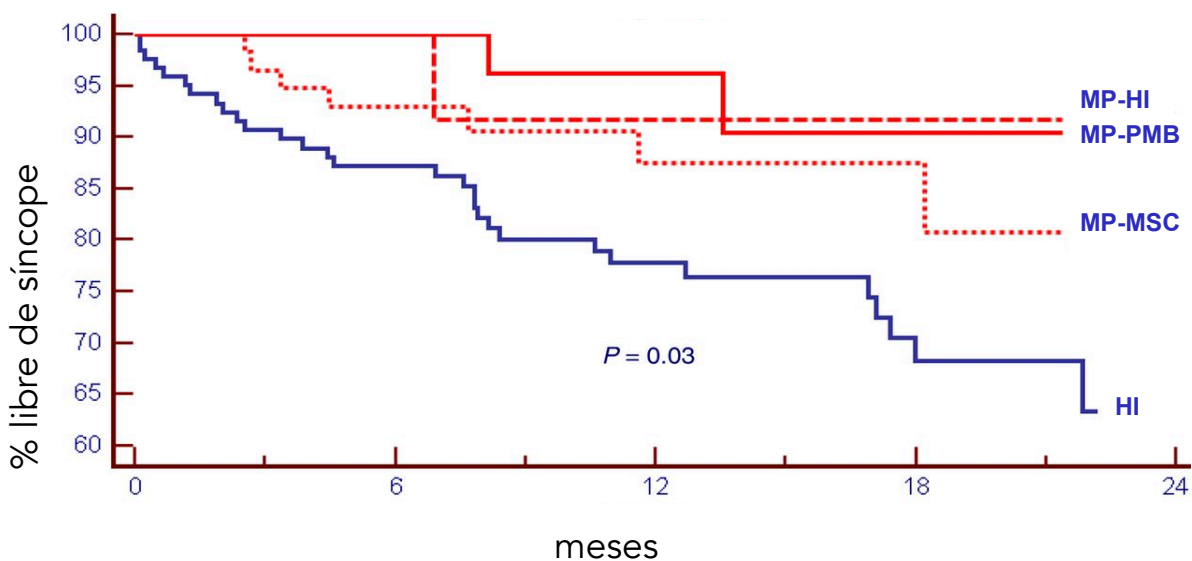


Figura 61. Curva Kaplan-Meier de la probabilidad de permanecer libre de recurrencias sincopales en los grupos con marcapasos y asistolia en HI, PMB o MSC y sin marcapasos. Abreviaturas: PM: pacemaker, marcamodo ON con PMB positiva, modo ON y PMB negativa y marcapasos modo OFF.[173]

En un estudio publicado en el año 2015 se describen los resultados de la prueba de basculación obtenidos en un grupo de personas con marcapasos por una indicación diferente a síncope neuromediado y cuadro de recurrencia sinopal. Se analizaron un total de 41 pacientes y el porcentaje de respuestas positivas fue del 54%, siendo la respuesta más frecuente la vasodepresora (72%). No se encontraron diferencias en la positividad de la prueba si se tenía en cuenta la edad, sexo o motivo de implantación de marcapasos.[174] Asimismo, en una serie de 8 pacientes con marcapasos y recurrencia de síncope, se comprobó que en todos los pacientes existía positividad en la PMB, con un 50% de respuestas de tipo vasodepresora.[175]

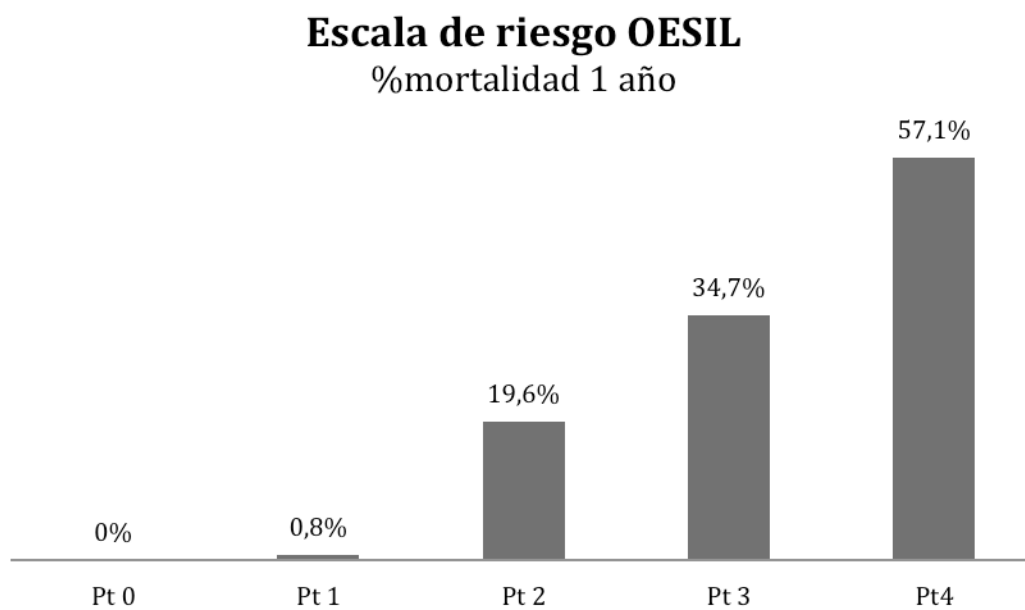
6.8. Morbimortalidad del síncope neuromediado.

6.8.1. Mortalidad en el síncope neuromediado.

En la población de Framingham, con más de 20 años de seguimiento, los pacientes con síncope presentaron un 31% de incremento del riesgo de muerte respecto a los pacientes sin síncope. Este riesgo fue el doble en los pacientes con síncope de perfil cardiogénico, independientemente de si los pacientes tenían o no antecedentes de cardiopatía. Los pacientes con síncope de causa no conocida también presentaron un aumento del riesgo de muerte respecto a los pacientes sin síncope. El grupo de pacientes con síncope de perfil neuromediado presentó un pronóstico similar al grupo control. [4] Suzuki et al analizaron a 912 pacientes con síncope durante una media de 3 años, encontrando unos resultados bastante similares al estudio de Framingham. [176]

Las investigaciones clínicas en pacientes con síncope han mostrado que los principales factores predictivos de una evolución desfavorable son la edad avanzada y la presencia de cardiopatía estructural asociada. El mal pronóstico de los pacientes se relaciona más con la severidad de la patología de base que con el síncope en sí mismo. En el estudio EGSYS-2 (European Evaluation of Syncope Guidelines 2 Study), en un total de 398 pacientes evaluados en un servicio de urgencias, se registró en el seguimiento a 2 años una mortalidad del 9,2%. En los pacientes fallecidos, un 82% tenían alteraciones basales en el ECG o una patología cardíaca documentada. La mortalidad fue significativamente mayor en aquellos pacientes con cardiopatía, siendo en este grupo la mortalidad del 18–33% frente al 0–12% en los pacientes sin cardiopatía y al 6% en los pacientes con síncope de origen desconocido. [31, 177] Otros factores relacionados con una peor evolución han sido el género masculino, la presencia de traumatismo durante el episodio, y a largo plazo comorbilidades como neoplasias, HTA, diabetes mellitus, tabaquismo, fibrilación auricular o enfermedades vasculares cerebrales. [177-180]

En el grupo de estudio OESIL los factores asociados a resultados adversos fueron la edad avanzada (edad > 65 años), una historia de enfermedad cardiovascular, episodio de síncope sin pródromos y un ECG anormal. En este estudio se propuso utilizar un score de riesgo para ayudar a la evaluación en urgencias. La mortalidad a 1 año siguiendo esta puntuación se estimó en 0% para una puntuación de 0; 0,8% para una puntuación de 1 punto; 19,6% para 2 puntos; 34,7% para 3 puntos; 57,1% para 4 puntos. [30]



Escala de riesgo OESIL [30]

	Puntuación
Edad > 65 años	1
Historia de enfermedad cardiovascular	1
Síncope sin pródromos	1
Electrocardiograma anormal	1

Una puntuación mayor o igual a dos puntos implica un riesgo incrementado de mortalidad cardiovascular.

Figura 62. Mortalidad observada en el estudio OESIL. [30]

En nuestro estudio el porcentaje de pacientes con una puntuación en la escala OESIL mayor de 2 fue bajo, ya que una de las condiciones para poder realizar el estudio de mesa basculante era descartar una cardiopatía de base que pudiera justificar el episodio de síncope. La puntuación en la escala OESIL de 4 puntos solo se dio en 4 del total de los pacientes evaluados, uno de los cuales falleció dentro del primer año de seguimiento y otro requirió marcapasos.

En nuestra cohorte hubo un total de 11 fallecimientos, de los cuales solo uno de los casos fue atribuido a muerte de causa cardíaca. La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes de edad > 65 años y en aquellos en los que constaba historia de cardiopatía previa. Los pródromos y la presentación como cuadro presíncopal se dieron con menos frecuencia en el grupo de mortalidad, y en estos, el porcentaje de alteraciones en el ecocardiograma fue mucho mayor (ecocardiograma normal en el 33% de los casos en el grupo de mortalidad frente al 92%, $p < 0,001$). En cuanto a los hallazgos en el ECG, cabe destacar en este punto que se trata en este caso de una población seleccionada con un alto porcentaje de ECG normal (88%). Aunque no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en lo que respecta a ECG normal frente a ECG anormal, si hubo un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de mortalidad con pérdida del ritmo normal, un 95% de los pacientes en el grupo de no fallecidos mantenían el ritmo sinusal frente al 72% en el grupo de fallecidos ($p > 0,001$).

6.8.2. Morbilidad en el síncope neuromediado.

Aunque la causa del síncope sea benigna, la morbilidad que puede causar es muy elevada y puede tener repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes. Un subestudio del FAST valoró el impacto en la calidad de vida de los pacientes con pérdida de conocimiento. Se analizaron un total de 468 pacientes, que rellenaron un cuestionario genérico de calidad de vida y otro específico del síncope. Los investigadores hallaron que estos pacientes presentaban un significativo deterioro psicosocial comparados con la población general, con un impacto adverso hasta en el 33% de las actividades de la vida diaria evaluadas, como por ejemplo conducir. Hallaron que los factores que se asociaban a una peor calidad de vida eran el sexo femenino, la presencia de múltiples recurrencias, la sintomatología de presíncope, mucha comorbilidad asociada y una reciente aparición de los síntomas. [61] La disminución de la calidad de vida de pacientes con síncope es comparable a una enfermedad crónica invalidante. Esto indica que, a pesar de su naturaleza intermitente, en el impacto sobre la vida diaria se comporta como una patología crónica. A pesar de que la calidad de vida mejora con el tiempo de evolución, esta puede ser francamente mala en pacientes con edad avanzada y mayor número de comorbilidades. [181]

Los traumatismos secundarios a un episodio de pérdida de conciencia son una de las principales complicaciones en sujetos con síncope. Entre los pacientes atendidos en urgencias por síncope, un 29% presentaron algún tipo de traumatismo, siendo severo en el 4,7% de los casos. La presencia y gravedad del traumatismo, aunque se asocia a una evolución más desfavorable, no permite orientar la etiología del episodio en el momento inicial. Se ha descrito una prevalencia de traumatismos más graves en los pacientes con síndrome del seno carotídeo y síncope situacionales en comparación con el síncope vasovagal. [182]

En un registro publicado en el año 2013 se analizó el pronóstico en pacientes atendidos en un hospital con el diagnóstico de síncope (37.017 pacientes con síncope frente a un grupo control). La edad de los pacientes fue de 47 años y la media de

seguimiento de 4,5 años. La tasa de mortalidad global al año fue similar entre los pacientes con síncope y el grupo control, pero se observó un incremento en el riesgo relativo de muerte al año en los subgrupos de edad de 26 a 44 años y de 45 a 74 años. En cuanto a la mortalidad a largo plazo, el grupo de pacientes con síncope presentó un mayor riesgo relativo que el grupo control, con una tasa de mortalidad del 8,2% vs el 7,7% respectivamente. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la tasa de hospitalización por razones cardiovasculares en los pacientes con síncope (26,5 por 1000 pacientes/año vs 15,3 por 1000 pacientes/año, $p < 0,0001$). De manera similar, hallaron un incremento en el riesgo de implante de un dispositivo de estimulación cardiaca en pacientes del grupo de síncope (4,2 por 1000 pacientes/año frente al 0,8 por 1000 pacientes/año, $p < 0,0001$) y de la tasa de ictus (6,8% frente al 5,0%. $p < 0,0001$). Éste es el primer estudio donde se analizó el factor pronóstico del síncope en una población aparentemente sana. A pesar de que no se pudo clasificar el síncope por etiología, al tratarse de un registro basado en el diagnóstico al alta, destaca claramente que la existencia de un episodio sincopal como un primer síntoma en pacientes por lo demás sanos, representa un aumento de riesgo de muerte por cualquier causa, de hospitalización por causa cardiovascular, de ictus y de implante de dispositivos de estimulación cardiaca. [153]

El papel de la PMB en la epilepsia también ha sido evaluado. En un estudio retrospectivo se analizó el resultado en la PMB, la recurrencia de síncope y el tratamiento utilizado en un total de 107 pacientes evaluados de forma consecutiva con el diagnóstico de epilepsia y con refractariedad estando bajo tratamiento anticonvulsivo. Se observó que hasta un 33% de los pacientes habían sido diagnosticados de forma errónea como epilepsia y que en hasta el 20% de ellos se podían encontrar ambos procesos patológicos, el síncope reflejo y la epilepsia. La recurrencia se dio en el 55% de los casos, pero fue significativamente menor en el grupo diagnosticado erróneamente de epilepsia (42% frente 64%; $p = 0,039$). [183]

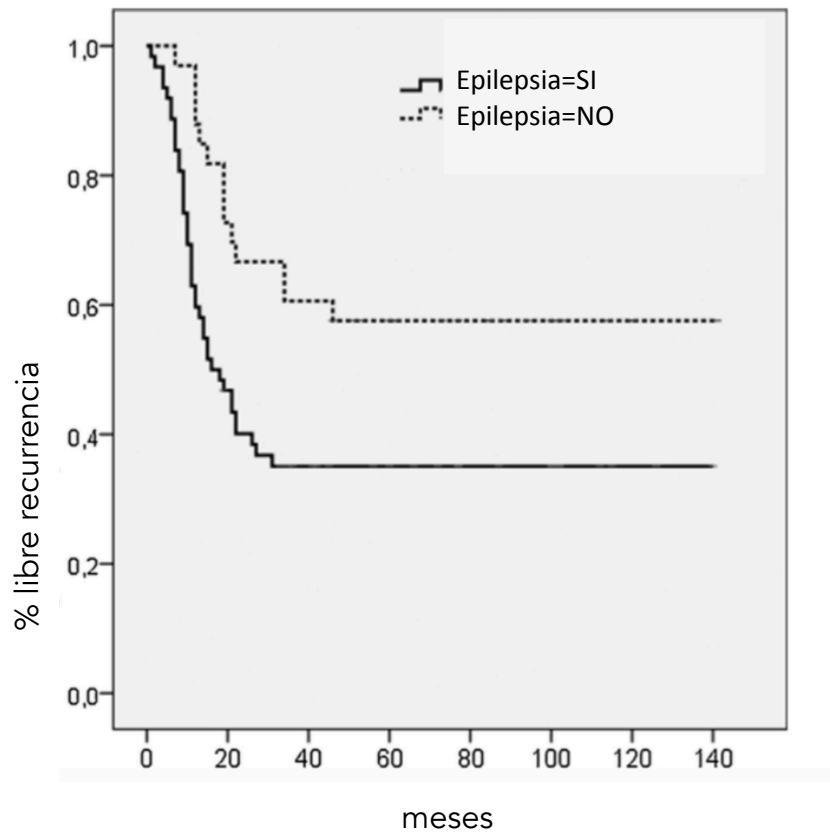


Figura 63. Curva Kaplan-Meier de la probabilidad de permanecer libre de recurrencias sincopales según el diagnóstico de epilepsia.[183]

En nuestra serie se confirmaron en el seguimiento un total de 20 casos con el diagnóstico de epilepsia. La tasa de respuestas positivas en la PMB fue significativamente menor en el grupo del diagnóstico de epilepsia (40% frente al 65%, $p=0,03$), sin otros datos de diferenciación en el tipo de respuesta o en las variaciones hemodinámicas durante la prueba.

6.9. Limitaciones de la PMB

En el año 2000, al mismo tiempo que la PMB se constituía como una prueba diagnóstica habitual para el manejo del síncope y entraba además, a formar parte de las recomendaciones de las guías terapéuticas internacionales, empezaron a surgir las primeras evidencias de sus limitaciones diagnósticas. La serie de estudios conocidos ahora como ISSUE, en los que se analizan pacientes con síncope neuromediado, lanzó su primera publicación en el año 2001. En el primero de estos estudios (ISSUE-1) se observó que aproximadamente la mitad de los pacientes con síncope recurrente y evidencia de asistolia o bradicardia en el seguimiento mediante holter implantable (HI) tenían como antecedente una PMB con un resultado negativo, demostrando de esta forma la escasa correlación entre los resultados de la PMB y el mecanismo de los episodios sincopales espontáneos. Es decir, la PMB no siempre podía inducir síncope en aquellos pacientes con una tendencia a una respuesta refleja ni tampoco podía predecir adecuadamente el tipo de respuesta durante el síncope. Desde entonces, las publicaciones sobre síncope neuromediado y estudio mediante HI han sido muchas y han dejado establecido que el valor diagnóstico de aquello que queda registrado en un síncope espontáneo es superior a lo que se obtiene en un episodio provocado, como es el caso del estudio de mesa de basculación. [114, 184, 185].

La importancia clínica de las respuestas hemodinámicas observadas en la prueba de basculación tampoco está aclarada.[52] El reflejo vasovagal visto en una prueba de mesa basculante puede reflejar la predisposición de un paciente dado al síncope vasovagal, sin embargo, la respuesta fisiológica real en la prueba de la mesa basculante puede diferir de episodios clínicos experimentados de forma espontánea. Una prueba positiva no indica necesariamente que el síncope se deba a una causa vasovagal, y la interpretación de los resultados y su relación con la causa del síncope siempre debe realizarse teniendo en cuenta la presentación clínica. El mecanismo de síncope durante la prueba de la mesa basculante parece ser diferente en los controles (resultados falsos positivos) si se realiza una comparación con los pacientes con antecedentes de síncope vasovagal. Esto se puso

de manifiesto en un estudio que comparó un grupo control de ocho pacientes con una PMB positiva, otro grupo de ocho personas con una prueba de mesa basculante negativa, y 15 pacientes con antecedente de síncope neuromediado.[186] Por otra parte, el síncope vasovagal tampoco se puede excluir mediante una prueba de mesa basculante negativa. La monitorización mediante HI de pacientes con síncope recurrente con una prueba de mesa basculante negativa a menudo demuestran bradicardia y / o asistolia en asociación con síncope [26, 128]

El papel de la PMB en investigación para el conocimiento de los mecanismos que subyacen tras el SNM ha sido esencial, pero en realidad se desconoce su valor como herramienta diagnóstica al no existir un “patrón oro” que permita establecer con claridad su sensibilidad y especificidad, muy influidas además por la selección de pacientes y por el protocolo utilizado. En pacientes con perfil de síncope claramente reflejo o neuromediado la sensibilidad llega a ser del 78 al 92% y en pacientes sin historia de síncope se demuestra una especificidad del 87-92%.[129, 134] En el metanálisis publicado por Forleo et al se demostró que la PMB era capaz de diferenciar los pacientes con síncope de los controles con una OR de 12. Sin embargo, la PMB tiende a fracasar en otras poblaciones con un menor componente de mecanismo reflejo. La PMB resultó positiva en el 51-56% de los pacientes con síncope de características atípicas, en el 30-36% de pacientes con síncope de origen desconocido y en el 45-47% de síncope de perfil cardiogénico.[130, 131] [187]

La tasa de falsos negativos estimada es del 14-30%, pero puede ser mayor dependiendo del protocolo utilizado y la edad del paciente, siendo la verdadera tasa de falsos negativos difícil de determinar. En general, el síncope vasovagal no puede excluirse mediante una PMB negativa. En la monitorización ambulatoria con HI de los pacientes con síncope recurrente y una PMB negativa a menudo se demuestra bradicardia o asistolia en asociación con el cuadro clínico de síncope. [26, 128] Es decir, el estudio con HI puede ayudar al diagnóstico de la causa del síncope al proporcionar el medio para captar los episodios espontáneos. [127]

La reproducibilidad de la prueba también ha sido cuestionada. Se trata de una

prueba con una reproducibilidad estimada del 71-87%, de tal manera que, tras un resultado positivo la segunda prueba se negativiza en hasta el 50% de los casos se haya instaurado o no tratamiento. La reproducibilidad de los resultados negativos es algo mayor (80-100%). El tipo de respuesta observada en la PMB no predice el mecanismo del SNM espontáneo, por lo que su papel para orientar el tratamiento también es escaso.[188]

7. CONCLUSIONES

7. Conclusiones

- 7.1. La prueba de mesa basculante (PMB) es útil para predecir la recurrencia de episodios sincopales en el seguimiento de pacientes con antecedente de síncope de perfil neuromediado o síncope de origen desconocido en ausencia de cardiopatía estructural.
- 7.2. Se estudiaron un total de 305 pacientes sin evidencia de cardiopatía estructural y con antecedente de síncope de perfil neuromediado de la provincia de Castellón y se realizó un seguimiento adecuado hasta el final del estudio. La posibilidad de recurrencia del síncope en estos pacientes fue elevada.
- 7.3. Los resultados de la PMB en base a la categorización del tipo de respuesta obtenida siguiendo la clasificación VASIS no sirven para predecir la recurrencia de episodios de síncope en el seguimiento. La asistolia (respuesta VASIS 2 B) no predice una mayor recurrencia de síncope en el seguimiento a largo plazo ni se asocia a una mayor mortalidad ni a una mayor probabilidad de indicación de marcapasos.
- 7.4. El resultado de la PMB puede predecir la respuesta clínica a una futura implantación de marcapasos en el seguimiento, con un mayor porcentaje de éxito de dicha terapia en el grupo de pacientes en el que la prueba resultó ser negativa.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. Bibliografía

1. Task Force for the D., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009)*. Eur Heart J, 2009. 30(21): p. 2631-71.
2. Brignole, M., et al., *Management of syncope referred urgently to general hospitals with and without syncope units*. Europace, 2003. 5(3): p. 293-8.
3. Disertori, M., et al., *Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals*. Europace, 2003. 5(3): p. 283-91.
4. Soteriades, E.S., et al., *Incidence and prognosis of syncope*. N Engl J Med, 2002. 347(12): p. 878-85.
5. Brignole, M., et al., *Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope*. Eur Heart J, 2001. 22(15): p. 1256-306.
6. Cooper, P.N., et al., *Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for management of transient loss of consciousness*. Ann Intern Med, 2011. 155(8): p. 543-9.
7. Strickberger, S.A., et al., *AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: in collaboration with the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society*. Circulation, 2006. 113(2): p. 316-27.
8. Lempert, T., M. Bauer, and D. Schmidt, *Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia*. Ann Neurol, 1994. 36(2): p. 233-7.
9. Brignole, M., et al., *Task force on syncope, European Society of Cardiology. Part 2. Diagnostic tests and treatment: summary of recommendations*. Europace, 2001. 3(4): p. 261-8.
10. Brignole, M., et al., *Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope--update 2004*. Europace, 2004. 6(6): p. 467-537.
11. Moya-i-Mitjans, Á., et al., *Síncope*. Revista Española de Cardiología, 2012. 65(08): p. 755-765.
12. Civera, R.G., *Síncope: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. 2008: NGR Editorial.
13. Larsen, B. and N.A. Lassen, *Regulation of cerebral blood flow in health and disease*. Adv Neurol, 1979. 25: p. 7-22.

14. Wayne, H.H., *Syncope. Physiological considerations and an analysis of the clinical characteristics in 510 patients*. Am J Med, 1961. 30: p. 418-38.
15. Ganzeboom, K.S., et al., *Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006. 17(11): p. 1172-6.
16. Serletis, A., et al., *Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives*. Eur Heart J, 2006. 27(16): p. 1965-70.
17. Wieling, W., K.S. Ganzeboom, and J.P. Saul, *Reflex syncope in children and adolescents*. Heart, 2004. 90(9): p. 1094-100.
18. Savage, D.D., et al., *Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study*. Stroke, 1985. 16(4): p. 626-9.
19. Ammirati, F., F. Colivicchi, and M. Santini, *Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial - the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio)*. Eur Heart J, 2000. 21(11): p. 935-40.
20. Blanc, J.J., et al., *Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period*. Eur Heart J, 2002. 23(10): p. 815-20.
21. Alboni, P., et al., *Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease*. J Am Coll Cardiol, 2001. 37(7): p. 1921-8.
22. Morag, R.M., et al., *Do patients with a negative Emergency Department evaluation for syncope require hospital admission?* J Emerg Med, 2004. 27(4): p. 339-43.
23. Baron-Esquivias, G., et al., *Epidemiological characteristics and diagnostic approach in patients admitted to the emergency room for transient loss of consciousness: Group for Syncope Study in the Emergency Room (GESINUR) study*. Europace, 2010. 12(6): p. 869-76.
24. Garcia Civera, R., et al., *[Syncope: epidemiological characteristics of a hospital series]*. Med Clin (Barc), 1989. 92(18): p. 684-90.
25. Kapoor, W.N., *Evaluation and outcome of patients with syncope*. Medicine (Baltimore), 1990. 69(3): p. 160-75.
26. Moya, A., et al., *Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope*. Circulation, 2001. 104(11): p. 1261-7.
27. Sarasin, F.P., et al., *Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study*. Am J Med, 2001. 111(3): p. 177-84.

28. Sheldon, R., et al., *Syncope and structural heart disease: historical criteria for vasovagal syncope and ventricular tachycardia*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010. 21(12): p. 1358-64.
29. Mereu, R., A. Sau, and P.B. Lim, *Diagnostic algorithm for syncope*. Auton Neurosci, 2014. 184: p. 10-6.
30. Colivicchi, F., et al., *Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score*. Eur Heart J, 2003. 24(9): p. 811-9.
31. Del Rosso, A., et al., *Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score*. Heart, 2008. 94(12): p. 1620-6.
32. Rogers, G. and N. O'Flynn, *NICE guideline: transient loss of consciousness (blackouts) in adults and young people*. Br J Gen Pract, 2011. 61(582): p. 40-2.
33. Kapoor, W.N., et al., *A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope*. N Engl J Med, 1983. 309(4): p. 197-204.
34. Silverstein, M.D., et al., *Patients with syncope admitted to medical intensive care units*. JAMA, 1982. 248(10): p. 1185-9.
35. Freed, L.A., et al., *Gender differences in presentation, management, and cardiac event-free survival in patients with syncope*. Am J Cardiol, 1997. 80(9): p. 1183-7.
36. Moya, A., et al., *Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block*. Eur Heart J, 2011. 32(12): p. 1535-41.
37. Krahn, A.D., et al., *Predictive value of presyncope in patients monitored for assessment of syncope*. Am Heart J, 2001. 141(5): p. 817-21.
38. Kapoor, W.N., et al., *Diagnostic and prognostic implications of recurrences in patients with syncope*. Am J Med, 1987. 83(4): p. 700-8.
39. Malik, P., M.L. Koshman, and R. Sheldon, *Timing of first recurrence of syncope predicts syncopal frequency after a positive tilt table test result*. J Am Coll Cardiol, 1997. 29(6): p. 1284-9.
40. Grubb, B.P., *Pathophysiology and differential diagnosis of neurocardiogenic syncope*. Am J Cardiol, 1999. 84(8A): p. 3Q-9Q.
41. Grubb, B.P., et al., *Cerebral vasoconstriction during head-upright tilt-induced vasovagal syncope. A paradoxical and unexpected response*. Circulation, 1991. 84(3): p. 1157-64.
42. Sheldon, R.S., et al., *Age of first faint in patients with vasovagal syncope*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006. 17(1): p. 49-54.

43. Sumner, G.L., et al., *Recent history of vasovagal syncope in a young, referral-based population is a stronger predictor of recurrent syncope than lifetime syncope burden.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2010. 21(12): p. 1375-80.
44. Brignole, M., et al., *A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals.* Eur Heart J, 2006. 27(1): p. 76-82.
45. D'Ascenzo, F., et al., *Incidence, etiology and predictors of adverse outcomes in 43,315 patients presenting to the Emergency Department with syncope: an international meta-analysis.* Int J Cardiol, 2013. 167(1): p. 57-62.
46. Baron-Esquivias, G., et al., *Long-term outcome of patients with asystole induced by head-up tilt test.* Eur Heart J, 2002. 23(6): p. 483-9.
47. Task Force, m., et al., *Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders.* Europace, 2009. 11(5): p. 671-87.
48. Alboni, P., M. Alboni, and G. Bertorelle, *The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation?* Clin Auton Res, 2008. 18(4): p. 170-8.
49. Mosqueda-Garcia, R., et al., *The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope.* Circulation, 2000. 102(23): p. 2898-906.
50. Hargreaves, A.D. and A.L. Muir, *Lack of variation in venous tone potentiates vasovagal syncope.* Br Heart J, 1992. 67(6): p. 486-90.
51. Manyari, D.E., et al., *Abnormal reflex venous function in patients with neuromediated syncope.* J Am Coll Cardiol, 1996. 27(7): p. 1730-5.
52. Cooke, W.H. and V.A. Convertino, *Association between vasovagal hypotension and low sympathetic neural activity during presyncope.* Clin Auton Res, 2002. 12(6): p. 483-6.
53. Vaddadi, G., et al., *Persistence of muscle sympathetic nerve activity during vasovagal syncope.* Eur Heart J, 2010. 31(16): p. 2027-33.
54. Vaddadi, G., et al., *Recurrent postural vasovagal syncope: sympathetic nervous system phenotypes.* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2011. 4(5): p. 711-8.
55. Estrin, J.A., et al., *The Bezold reflex: a special case of the left ventricular mechanoreceptor reflex.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1979. 76(8): p. 4146-50.
56. Dickinson, C.J., *Fainting precipitated by collapse-firing of venous baroreceptors.* Lancet, 1993. 342(8877): p. 970-2.
57. Goldstein, D.S., et al., *Circulatory control mechanisms in vasodepressor syncope.* Am Heart J, 1982. 104(5 Pt 1): p. 1071-5.

58. Kuhn, D.M., W.A. Wolf, and W. Lovenberg, *Review of the role of the central serotonergic neuronal system in blood pressure regulation*. Hypertension, 1980. 2(3): p. 243-55.
59. Theodorakis, G.N., et al., *Central serotonergic responsiveness in neurocardiogenic syncope: a clomipramine test challenge*. Circulation, 1998. 98(24): p. 2724-30.
60. Alboni, P., et al., *Role of the serotonergic system in the genesis of vasovagal syncope*. Europace, 2000. 2(2): p. 172-80.
61. van Dijk, N., et al., *High diagnostic yield and accuracy of history, physical examination, and ECG in patients with transient loss of consciousness in FAST: the Fainting Assessment study*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008. 19(1): p. 48-55.
62. Sheldon, R.S., et al., *2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope*. Heart Rhythm, 2015. 12(6): p. e41-63.
63. Sheldon, R., et al., *Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history*. Eur Heart J, 2006. 27(3): p. 344-50.
64. Sheldon, R., et al., *Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patients with syncope*. Circulation, 1996. 93(5): p. 973-81.
65. Brignole, M., et al., *Prospective multicentre systematic guideline-based management of patients referred to the Syncope Units of general hospitals*. Europace, 2010. 12(1): p. 109-18.
66. Mtinangi, B.L. and R. Hainsworth, *Increased orthostatic tolerance following moderate exercise training in patients with unexplained syncope*. Heart, 1998. 80(6): p. 596-600.
67. Moya, A., et al., *Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine versus placebo*. J Am Coll Cardiol, 1995. 25(1): p. 65-9.
68. Di Girolamo, E., et al., *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(5): p. 1227-30.
69. Sheldon, R., et al., *Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope*. Circulation, 2006. 113(9): p. 1164-70.
70. van Dijk, N., et al., *Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial)*. J Am Coll Cardiol, 2006. 48(8): p. 1652-7.
71. Guzman, J.C., L.V. Armaganijan, and C.A. Morillo, *Treatment of neurally mediated reflex syncope*. Cardiol Clin, 2013. 31(1): p. 123-9.

72. Vaddadi, G., S.J. Corcoran, and M. Esler, *Management strategies for recurrent vasovagal syncope*. Intern Med J, 2010. 40(8): p. 554-60.
73. Kaufmann, H., D. Saadia, and A. Voustianiouk, *Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind, randomized, crossover study*. Ann Neurol, 2002. 52(3): p. 342-5.
74. Romme, J.J., et al., *Effectiveness of midodrine treatment in patients with recurrent vasovagal syncope not responding to non-pharmacological treatment (STAND-trial)*. Europace, 2011. 13(11): p. 1639-47.
75. Liao, Y., et al., *alpha-Adrenoceptor agonists for the treatment of vasovagal syncope: a meta-analysis of worldwide published data*. Acta Paediatr, 2009. 98(7): p. 1194-200.
76. Brignole, M., et al., *Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope*. Eur Heart J, 2006. 27(9): p. 1085-92.
77. Brignole, M., et al., *Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial*. Circulation, 2012. 125(21): p. 2566-71.
78. Kerr, S.R., et al., *Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls*. Arch Intern Med, 2006. 166(5): p. 515-20.
79. Brown, K.A., et al., *Carotid sinus reflex in patients undergoing coronary angiography: relationship of degree and location of coronary artery disease to response to carotid sinus massage*. Circulation, 1980. 62(4): p. 697-703.
80. Freeman, R., et al., *Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome*. Clin Auton Res, 2011. 21(2): p. 69-72.
81. Wieling, W., J.H. Dambrink, and C. Borst, *Cardiovascular effects of arising suddenly*. N Engl J Med, 1984. 310(18): p. 1189.
82. Borst, C., et al., *Mechanisms of initial blood pressure response to postural change*. Clin Sci (Lond), 1984. 67(3): p. 321-7.
83. Dambrink, J.H. and W. Wieling, *Circulatory response to postural change in healthy male subjects in relation to age*. Clin Sci (Lond), 1987. 72(3): p. 335-41.
84. Garcia Civera, R., et al., *[Diagnostic accuracy of a protocol in the evaluation of unexplained syncope]*. Rev Esp Cardiol, 2001. 54(4): p. 425-30.
85. Garcia-Civera, R., et al., *Selective use of diagnostic tests inpatients with syncope of unknown cause*. J Am Coll Cardiol, 2003. 41(5): p. 787-90.

86. Bass, E.B., et al., *The duration of Holter monitoring in patients with syncope. Is 24 hours enough?* Arch Intern Med, 1990. 150(5): p. 1073-8.
87. Brignole, M., et al., *Implantable loop recorder: towards a gold standard for the diagnosis of syncope?* Heart, 2001. 85(6): p. 610-2.
88. Krahn, A.D., et al., *Use of the implantable loop recorder in patients with unexplained syncope.* Minerva Cardioangiol, 2003. 51(1): p. 21-7.
89. Krahn, A.D., et al., *The use of monitoring strategies in patients with unexplained syncope-role of the external and implantable loop recorder.* Clin Auton Res, 2004. 14 Suppl 1: p. 55-61.
90. Moya, A., et al., *Reproducibility of electrocardiographic findings in patients with suspected reflex neurally-mediated syncope.* Am J Cardiol, 2008. 102(11): p. 1518-23.
91. Azocar, D., et al., *Syncope and bundle branch block. Diagnostic yield of a stepped use of electrophysiology study and implantable loop recorders.* Rev Esp Cardiol, 2011. 64(3): p. 213-9.
92. Brignole, M., et al., *Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope.* Eur Heart J, 2006. 27(18): p. 2232-9.
93. Deharo, J.C., et al., *An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or adenosine triphosphate test.* J Am Coll Cardiol, 2006. 47(3): p. 587-93.
94. Kenny, R.A., et al., *Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope.* Lancet, 1986. 1(8494): p. 1352-5.
95. Abi-Samra, F., et al., *The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the workup of syncope of unknown origin.* Pacing Clin Electrophysiol, 1988. 11(8): p. 1202-14.
96. Benditt, D.G., et al., *Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology.* J Am Coll Cardiol, 1996. 28(1): p. 263-75.
97. Abboud, F.M., *Neurocardiogenic syncope.* N Engl J Med, 1993. 328(15): p. 1117-20.
98. Accurso, V., et al., *Predisposition to vasovagal syncope in subjects with blood/injury phobia.* Circulation, 2001. 104(8): p. 903-7.
99. Brignole, M., et al., *Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome.* Am J Cardiol, 1991. 68(10): p. 1032-6.

100. Almquist, A., et al., *Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope*. N Engl J Med, 1989. 320(6): p. 346-51.
101. Oribe, E., et al., *Syncope: the diagnostic value of head-up tilt testing*. Pacing Clin Electrophysiol, 1997. 20(4 Pt 1): p. 874-9.
102. Grubb, B.P. and D. Kosinski, *Tilt table testing: concepts and limitations*. Pacing Clin Electrophysiol, 1997. 20(3 Pt 2): p. 781-7.
103. Mallat, Z., et al., *Prediction of head-up tilt test result by analysis of early heart rate variations*. Circulation, 1997. 96(2): p. 581-4.
104. Morillo, C.A., et al., *Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol*. Am Heart J, 1995. 129(5): p. 901-6.
105. Bartoletti, A., et al., *'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope*. Europace, 2000. 2(4): p. 339-42.
106. Parry, S.W., et al., *'Front-loaded' head-up tilt table testing: validation of a rapid first line nitrate-provoked tilt protocol for the diagnosis of vasovagal syncope*. Age Ageing, 2008. 37(4): p. 411-5.
107. Del Rosso, A., et al., *Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope*. Am Heart J, 1998. 135(4): p. 564-70.
108. Zaidi, A., et al., *Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause*. J Am Coll Cardiol, 2000. 36(1): p. 181-4.
109. Petersen, M.E., T.R. Williams, and R. Sutton, *Psychogenic syncope diagnosed by prolonged head-up tilt testing*. QJM, 1995. 88(3): p. 209-13.
110. Heitterachi, E., et al., *Blood pressure changes on upright tilting predict falls in older people*. Age Ageing, 2002. 31(3): p. 181-6.
111. Podoleanu, C., et al., *Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study*. J Am Coll Cardiol, 2006. 48(7): p. 1425-32.
112. Brignole, M., et al., *Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope*. J Am Coll Cardiol, 2002. 40(11): p. 2053-9.
113. Krediet, C.T., et al., *Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing*. Circulation, 2002. 106(13): p. 1684-9.
114. Krahn, A.D., et al., *Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy*. Circulation, 2001. 104(1): p. 46-51.

115. Kurbaan, A.S., et al., *Usefulness of tilt test-induced patterns of heart rate and blood pressure using a two-stage protocol with glyceryl trinitrate provocation in patients with syncope of unknown origin.* Am J Cardiol, 1999. 84(6): p. 665-70.
116. Brignole, M., et al., *New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge.* Vasovagal Syncope International Study. Europace, 2000. 2(1): p. 66-76.
117. Kurbaan, A.S., et al., *Age and hemodynamic responses to tilt testing in those with syncope of unknown origin.* J Am Coll Cardiol, 2003. 41(6): p. 1004-7.
118. McGavigan, A.D. and S. Hood, *The influence of sex and age on response to head-up tilt-table testing in patients with recurrent syncope.* Age Ageing, 2001. 30(4): p. 295-8.
119. Leman, R.B., E. Clarke, and P. Gillette, *Significant complications can occur with ischemic heart disease and tilt table testing.* Pacing Clin Electrophysiol, 1999. 22(4 Pt 1): p. 675-7.
120. Kenny, R.A., et al., *Syncope Unit: rationale and requirement - the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by the Heart Rhythm Society.* Europace, 2015.
121. Leitch, J., et al., *Neurally mediated syncope and atrial fibrillation.* N Engl J Med, 1991. 324(7): p. 495-6.
122. Fitzpatrick, A.P., et al., *Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope.* J Am Coll Cardiol, 1991. 17(1): p. 125-30.
123. Forleo, C., et al., *Head-up tilt testing for diagnosing vasovagal syncope: a meta-analysis.* Int J Cardiol, 2013. 169(4): p. e49-50.
124. Raviele, A., et al., *Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study.* Am J Cardiol, 1990. 65(20): p. 1322-7.
125. Sheldon, R., J. Splawinski, and S. Killam, *Reproducibility of isoproterenol tilt-table tests in patients with syncope.* Am J Cardiol, 1992. 69(16): p. 1300-5.
126. de Buitelir, M., et al., *Immediate reproducibility of the tilt-table test in adults with unexplained syncope.* Am J Cardiol, 1993. 71(4): p. 304-7.
127. Sheldon, R., S. Rose, and M.L. Koshman, *Comparison of patients with syncope of unknown cause having negative or positive tilt-table tests.* Am J Cardiol, 1997. 80(5): p. 581-5.
128. Sumiyoshi, M., et al., *Response to head-up tilt testing in patients with situational syncope.* Am J Cardiol, 1998. 82(9): p. 1117-8, A9.
129. Sutton, R. and M. Brignole, *Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis.* Eur Heart J, 2014.

130. Raviele, A., et al., *Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope*. Am J Cardiol, 1995. 76(4): p. 267-72.
131. Ungar, A., et al., *Diagnosis of neurally mediated syncope at initial evaluation and with tilt table testing compared with that revealed by prolonged ECG monitoring. An analysis from the Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3)*. Heart, 2013. 99(24): p. 1825-31.
132. Brignole, M., et al., *Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 1993. 22(4): p. 1123-9.
133. Brignole, M., et al., *Benefit of pacemaker therapy in patients with presumed neurally mediated syncope and documented asystole is greater when tilt test is negative: an analysis from the third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3)*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014. 7(1): p. 10-6.
134. Furukawa, T., et al., *Effect of clinical triggers on positive responses to tilt-table testing potentiated with nitroglycerin or clomipramine*. Am J Cardiol, 2011. 107(11): p. 1693-7.
135. Flevari, P., et al., *Recurrent vasovagal syncope: comparison between clomipramine and nitroglycerin as drug challenges during head-up tilt testing*. Eur Heart J, 2009. 30(18): p. 2249-53.
136. Perez-Paredes, M., et al., *[Long-term prognosis of patients with syncope of unknown origin in prolonged asystole induced by the head-up tilt test]*. Rev Esp Cardiol, 1997. 50(5): p. 314-9.
137. Carvalho, M.S., et al., *Prognostic Value of a Very Prolonged Asystole during Head-Up Tilt Test*. Pacing Clin Electrophysiol, 2015. 38(8): p. 973-979.
138. Sun, B.C., J.A. Emond, and C.A. Camargo, Jr., *Characteristics and admission patterns of patients presenting with syncope to U.S. emergency departments, 1992-2000*. Acad Emerg Med, 2004. 11(10): p. 1029-34.
139. Del Rosso, A., et al., *Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients*. Am J Cardiol, 2005. 96(10): p. 1431-5.
140. Martin, T.P., B.H. Hanusa, and W.N. Kapoor, *Risk stratification of patients with syncope*. Ann Emerg Med, 1997. 29(4): p. 459-66.
141. Ungar, A., et al., *Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments*. J Am Geriatr Soc, 2006. 54(10): p. 1531-6.
142. Ganzeboom, K.S., et al., *Prevalence and triggers of syncope in medical students*. Am J Cardiol, 2003. 91(8): p. 1006-8, A8.
143. Perez-Paredes, M., et al., *Head-up tilt test in patients with high pretest likelihood of neurally mediated syncope: an approximation to the "real sensitivity" of this testing*. Pacing Clin Electrophysiol, 1999. 22(8): p. 1173-8.

144. Moya A, P.M.G., Sagrista J, Mont L, Rius T, Soler Soler J, *Análisis de las respuestas a la prueba en tabla basculante en función de las características clínicas de los episodios sincopales en pacientes sin cardiopatía aparente.* . Rev Esp Cardiol, 1993. 46: p. 214-9.
145. Sagrista-Sauleda, J., et al., *Reproducibility of sequential head-up tilt testing in patients with recent syncope, normal ECG and no structural heart disease.* Eur Heart J, 2002. 23(21): p. 1706-13.
146. Sra, J.S., et al., *Unexplained syncope evaluated by electrophysiologic studies and head-up tilt testing.* Ann Intern Med, 1991. 114(12): p. 1013-9.
147. Garcia-Civera, R., et al., *Significance of tilt table testing in patients with suspected arrhythmic syncope and negative electrophysiologic study.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2005. 16(9): p. 938-42.
148. Noormand, R., et al., *Age and the Head-Up Tilt Test Outcome in Syncope Patients.* Res Cardiovasc Med, 2015. 4(4): p. e27871.
149. Kochiadakis, G.E., et al., *Autonomic nervous system changes in vasovagal syncope: is there any difference between young and older patients?* Pacing Clin Electrophysiol, 2004. 27(10): p. 1371-7.
150. Kochiadakis, G., et al., *Cardiac autonomic disturbances in patients with vasovagal syndrome: comparison between iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and heart rate variability.* Europace, 2012. 14(9): p. 1352-8.
151. Jardine, D.L., et al., *Autonomic control of vasovagal syncope.* Am J Physiol, 1998. 274(6 Pt 2): p. H2110-5.
152. Jardine, D.L., et al., *Sympatho-vagal responses in patients with sleep and typical vasovagal syncope.* Clin Sci (Lond), 2009. 117(10): p. 345-53.
153. Ruwald, M.H., et al., *Prognosis among healthy individuals discharged with a primary diagnosis of syncope.* J Am Coll Cardiol, 2013. 61(3): p. 325-32.
154. Fitzpatrick, A.P., et al., *Effect of patient characteristics on the yield of prolonged baseline head-up tilt testing and the additional yield of drug provocation.* Heart, 1996. 76(5): p. 406-11.
155. Linzer, M., et al., *Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope.* J Clin Epidemiol, 1991. 44(10): p. 1037-43.
156. Sau, A., et al., *A long-term follow-up of patients with prolonged asystole of greater than 15s on head-up tilt testing.* Int J Cardiol, 2016. 203: p. 482-5.
157. Brignole, M., et al., *A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope.* Am J Cardiol, 1992. 70(3): p. 339-42.

158. Morillo, C.A., et al., *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(7): p. 1843-8.
159. Grimm, W., et al., *Syncope recurrence can better be predicted by history than by head-up tilt testing in untreated patients with suspected neurally mediated syncope*. Eur Heart J, 1997. 18(9): p. 1465-9.
160. Benditt, D.G., et al., *Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope: rationale and proposed protocols*. Pacing Clin Electrophysiol, 1991. 14(10): p. 1528-37.
161. Maloney, J.D., et al., *Malignant vasovagal syncope: prolonged asystole provoked by head-up tilt. Case report and review of diagnosis, pathophysiology, and therapy*. Cleve Clin J Med, 1988. 55(6): p. 542-8.
162. Dhala, A., et al., *Relevance of asystole during head-up tilt testing*. Am J Cardiol, 1995. 75(4): p. 251-4.
163. Matthews, I.G., M. Norton, and A.F. Jaafar, *The longest pause*. Heart, 2013. 99(9): p. 670-1.
164. Milstein, S., et al., *Cardiac asystole: a manifestation of neurally mediated hypotension-bradycardia*. J Am Coll Cardiol, 1989. 14(7): p. 1626-32.
165. Fitzpatrick, A., et al., *Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by head-up 60 degrees tilt*. Pacing Clin Electrophysiol, 1991. 14(1): p. 13-9.
166. Fitzpatrick, A.P., et al., *Recurrent symptoms after ventricular pacing in unexplained syncope*. Pacing Clin Electrophysiol, 1990. 13(5): p. 619-24.
167. Connolly, S.J., et al., *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(1): p. 16-20.
168. Sutton, R., 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(3): p. 294-9.
169. Ammirati, F., et al., *Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial*. Circulation, 2001. 104(1): p. 52-7.
170. Connolly, S.J., et al., *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(17): p. 2224-9.

171. Raviele, A., et al., *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(19): p. 1741-8.
172. Brignole, M., et al., *Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study*. Europace, 2015.
173. Brignole, M., et al., *Assessment of a standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope*. Eur Heart J, 2015. 36(24): p. 1529-35.
174. Haarmark, C., J.K. Kanters, and J. Mehlsen, *Tilt-table testing of patients with pacemaker and recurrent syncope*. Indian Pacing Electrophysiol J, 2015. 15(4): p. 193-8.
175. Keim, M.W., et al., *[Neurocardiogenic syncope in patients with implanted pacemakers]*. Dtsch Med Wochenschr, 1999. 124(33): p. 953-7.
176. Suzuki, M., S. Hori, and N. Aikawa, *Application of the recent American practice resources for risk stratification system for patients presenting to a Japanese emergency department because of syncope*. Int Heart J, 2007. 48(4): p. 513-22.
177. Ungar, A., et al., *Early and late outcome of treated patients referred for syncope to emergency department: the EGSYS 2 follow-up study*. Eur Heart J, 2010. 31(16): p. 2021-6.
178. Alshekhlee, A., et al., *Incidence and mortality rates of syncope in the United States*. Am J Med, 2009. 122(2): p. 181-8.
179. Costantino, G., et al., *Short- and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study*. J Am Coll Cardiol, 2008. 51(3): p. 276-83.
180. Gabayan, G.Z., et al., *Predictors of short-term (seven-day) cardiac outcomes after emergency department visit for syncope*. Am J Cardiol, 2010. 105(1): p. 82-6.
181. van Dijk, N., et al., *Quality of life within one year following presentation after transient loss of consciousness*. Am J Cardiol, 2007. 100(4): p. 672-6.
182. Bartoletti, A., et al., *Physical injuries caused by a transient loss of consciousness: main clinical characteristics of patients and diagnostic contribution of carotid sinus massage*. Eur Heart J, 2008. 29(5): p. 618-24.
183. Rangel, I., et al., *The usefulness of the head-up tilt test in patients with suspected epilepsy. Seizure*, 2014. 23(5): p. 367-70.
184. Farwell, D.J., N. Freemantle, and A.N. Sulke, *Use of implantable loop recorders in the diagnosis and management of syncope*. Eur Heart J, 2004. 25(14): p. 1257-63.

185. Edvardsson, N., et al., *Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry*. *Europace*, 2011. 13(2): p. 262-9.
186. Leonelli, F.M., et al., *False positive head-up tilt: hemodynamic and neurohumoral profile*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. 35(1): p. 188-93.
187. Petix, N.R., et al., *Nitrate-potentiated head-up tilt testing (HUT) has a low diagnostic yield in patients with likely vasovagal syncope*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2014. 37(2): p. 164-72.
188. Kapoor, W.N., *Using a tilt table to evaluate syncope*. *Am J Med Sci*, 1999. 317(2): p. 110-6.