

Pronóstico a largo plazo de pacientes con síncope de origen desconocido y asistolia prolongada inducida mediante test de basculación

Matías Pérez-Paredes, Francisco Picó Aracil, José G. Sánchez Villanueva, Rafael Florenciano Sánchez, Elena Expósito Ordóñez, Manuel González Ortega, Eva González Caballero, María Dolores Espinosa García, Luis Iñigo García y Juan A. Ruipérez Abizanda

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

paro cardíaco/ síncope/ pruebas de esfuerzo/ electrocardiografía

Introducción y objetivos. El pronóstico y el manejo terapéutico de los pacientes con síncope y asistolia prolongada durante el test de basculación es poco conocido. El propósito del presente trabajo fue estudiar la evolución clínica de un grupo de pacientes con síncope de origen desconocido, ausencia de cardiopatía estructural y test de basculación cardioinhibidor severo.

Métodos. Con tal objetivo seguimos prospectivamente a un grupo de 12 pacientes (6 mujeres y 6 varones, con una edad media de 31 ± 20 años) con síncope recurrente, ausencia de cardiopatía y test de basculación positivo con asistolia igual o superior a 3 segundos. Todos los pacientes fueron sometidos a dos nuevos tests, uno con medidas higiénico-dietéticas (sal y líquidos) y otro con tratamiento médico (25 mg/12 h de metoprolol). Siguiendo el resultado de éstos, 5 pacientes fueron dados de alta con medidas dietéticas y 5 con metoprolol. Dos pacientes que presentaron repetidamente respuesta cardioinhibidora severa fueron tratados con marcapasos bicameral definitivo.

Resultados. Tras un seguimiento medio de 34 ± 20 meses todos los pacientes continuaban vivos, siendo muy bajo el número de recurrencias (2 síncope y 2 presíncope). No se observó relación entre la presentación de recurrencias y el tratamiento aplicado.

Conclusiones. Concluimos que la asistolia prolongada como respuesta al test de basculación en pacientes con síncope recurrente de origen desconocido y ausencia de cardiopatía no confiere mal pronóstico, pudiéndose considerar benigna su evolución clínica a corto y medio plazo.

PROGNOSIS AND LONG-TERM FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH SYNCOPE OF UNKNOWN ORIGIN AND CARDIAC ASYSTOLE INDUCED BY HEAD-UP TILT TEST

Introduction and objectives. Prognosis and therapeutic assessment of patients with syncope and prolonged asystole during head-up tilt test remain unclear. The aim of the present study was to analyze the clinical evolution of patients with syncope of unknown origin, no heart disease and severe cardioinhibitory response induced by head-up tilt.

Methods. A prospective follow-up study was performed in 12 patients (6 male and 6 female, mean age 31 ± 20 years) with recurrent syncope, no heart disease and affected by severe cardioinhibitory syncope induced by head-up tilt test. This was defined as syncope or near-syncope induced by baseline or isoproterenol tilt with asystole of ≥ 3 seconds. All patients were re-tilted twice: with salt and fluid and with metoprolol (25 mg/b.i.d). According to the results of these tests, 5 patients were discharged with dietetic measures (salt & fluid) and 5 with metoprolol. In 2 patients who showed recurrent prolonged asystole a DDD pacemaker was implanted.

Results. After follow-up of 34 ± 20 months all patients are alive. The number of recurrences was small (2 syncopes and 2 near-syncopes). No relationship was observed between the number of syncopal recurrences and the applied treatment.

Conclusions. We conclude that prolonged asystole induced by head-up tilt test does not confer an adverse prognosis in patients with syncope of unknown origin and no heart disease, thus, the clinical evolution of these patients is benign.

Correspondencia: Dr. F. Picó Aracil.

Unidad de Hemodinámica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar. Murcia.

Recibido el 4 de noviembre de 1996.

Aceptado para su publicación el 7 de febrero de 1997.

(Rev Esp Cardiol 1997; 50: 314-319)

INTRODUCCIÓN

El test de basculación (TB) sobre tabla inclinada ha sido utilizado durante 40 años en el estudio de las respuestas hemodinámicas a los cambios en la posición y la postura. Sin embargo, ha sido en los últimos 10 años cuando se ha generalizado su uso clínico como herramienta para el diagnóstico del síncope mediado neurológicamente¹⁻⁵. Clásicamente se han distinguido tres tipos de respuesta asociados a la positividad de la prueba: respuesta vasodepresora, cuando la aparición de síntomas, síncope o presíncope se acompaña de caída significativa de la presión arterial; respuesta cardio-inhibidora, si cursa con bradicardia importante, y respuesta mixta si aparecen ambas⁶. Aunque la bradicardia sinusal suele ser la respuesta cardioinhibidora más frecuente, también pueden aparecer bloqueo auriculoventricular (AV) de grado variable y asistolia⁷⁻¹⁰. Esta última es la forma que más problemas clínicos ha planteado, ya que existe controversia tanto sobre su pronóstico como sobre la actitud terapéutica a seguir: tratamiento médico, implantación de marcapasos definitivo DDD o DDI o simplemente seguimiento sin tratamiento específico^{11,12}.

El propósito del presente trabajo fue estudiar la evolución clínica y el pronóstico de un grupo de pacientes con síncope recurrente de origen desconocido, ausencia de cardiopatía y test de basculación (TB) cardioinhibidor severo, a los que se indicaron diferentes tratamientos dependiendo del tipo y la gravedad de las respuestas en TB repetidos, así como de la propia experiencia del grupo investigador, y a los que se siguió durante un período medio de tiempo superior a 2 años.

MÉTODOS

Población de estudio

Doce pacientes, 6 mujeres y 6 varones, con una edad media de 31 ± 20 años con 2 o más síncope de origen desconocido y TB positivo cardioinhibidor severo fueron incluidos en el estudio. Se descartaron la cardiopatía estructural o la enfermedad neurológica como causantes de los síncope mediante una rigurosa anamnesis y exploración física, así como analítica completa, electrocardiograma, radiografía de tórax y masaje bilateral de seno carotídeo con monitorización electrocardiográfica continua. Cuando fue necesario se realizaron también ecocardiograma-Doppler en color, monitorización Holter de 24 h, electroencefalograma y tomografía axial computadorizada craneal.

Definiciones

Se definió el síncope como la pérdida súbita y transitoria de conciencia, con recuperación espontánea¹³ y TB positivo como la aparición de síncope o presínco-

pe en asociación con hipotensión, bradicardia o ambas. Se consideró *respuesta cardioinhibidora severa* la aparición de síncope junto asistolia igual o superior a 3 s; *respuesta cardioinhibidora no severa* la presencia de bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca inferior a 60 lat/min) o asistolia inferior a 3 s; *respuesta vasodepresora*, una caída de la presión sistólica basal ≥ 25 mmHg sin cambios o con incremento en la frecuencia cardíaca, y *respuesta mixta* la asociación de hipotensión y bradicardia, sin caída por debajo de 40 lat/min o con caída por debajo de 40 lat/min durante menos de 10 s¹⁴⁻¹⁶.

Protocolo del test de basculación

Se utilizó una tabla basculante manual con apoyo para pies y recorrido entre 0° y 80°. Todos los TB se realizaron con los pacientes en ayunas, obteniéndose el consentimiento informado de todos ellos. La frecuencia cardíaca se monitorizó continuamente, y fue registrada intermitentemente en un electrocardiógrafo de 3 canales. La presión arterial se obtuvo con un esfigmomanómetro a intervalos de 5 min (de forma continuada si aparecían síntomas prodrómicos). Tras 10 min de reposo en decúbito supino, los pacientes eran inclinados a 60° hasta la aparición de una respuesta positiva; en caso de no producirse ésta, se completaban 45 min, tras los cuales se procedía a colocar al paciente en decúbito supino. Tras 10 min de reposo, se basculaba de nuevo al paciente procediéndose a la inyección intravenosa de dosis crecientes de isoproterenol (2, 4 y 6 µg) a intervalos de 5 min, entre los cuales el paciente retomaba la posición supina y la presión arterial y la frecuencia cardíaca volvían a los valores basales. La especificidad y la reproducibilidad de este protocolo han sido descritas previamente^{3,17,18}.

Regímenes terapéuticos empleados (medidas higiénico-dietéticas, metoprolol y estimulación bicameral permanente)

A todos los pacientes se les repitió el TB en dos ocasiones durante el ingreso: 1) con medidas preventivas dietéticas, como líquidos abundantes y utilización de sal en las comidas (no se prescribieron suplementos), y 2) con tratamiento con metoprolol a dosis de 25 mg/12 h. En todos los pacientes se realizaron los TB por ese orden, el segundo de ellos 48-72 h después del primero. Según el resultado de los TB repetidos, se instauró uno u otro tratamiento. Cinco pacientes negativizaron la prueba con medidas dietéticas y con metoprolol, siendo dados de alta con el primero de los regímenes. Tres pacientes que negativizaron el TB únicamente con metoprolol y dos que no lo negativizaron (pero en los que ya no se indujo respuesta cardioinhibidora severa) fueron dados de alta con el betabloqueante. En 2 pacientes se decidió implantar marcapa-

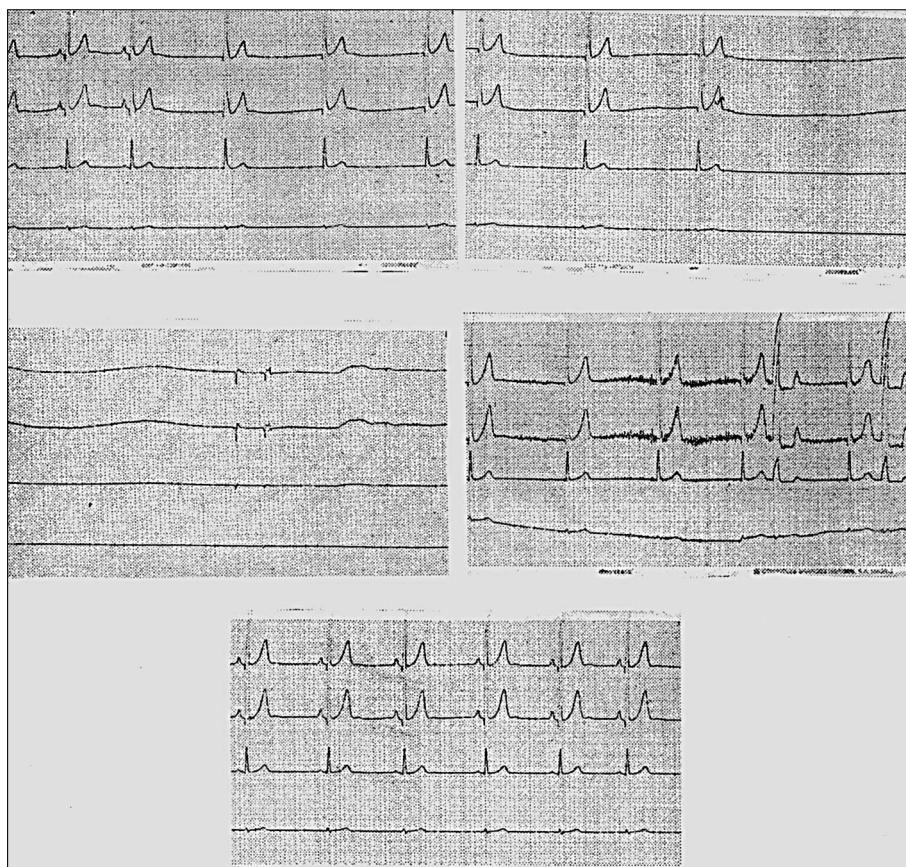


Fig. 1. Registro electrocardiográfico del caso 11 en el momento de la positividad del test de basculación (TB). Se observa el inicio de un ritmo de escape ventricular, seguido de una asistolia de 22 s. Posteriormente, tras la administración de atropina y puñopercusión torácica, se inicia de nuevo ritmo ventricular, recuperando finalmente el ritmo sinusal.

TABLA 1
Características generales de la población

Caso	Sexo	Edad (años)	Asistolia (s)	Tipo de TB	Minuto del TB (+)
1	M	65	15	Basal	2
2	V	70	3	Basal	40
3	V	13	6	Basal	2
4	M	21	10	Basal	6
5	V	15	6	Basal	3
6	M	57	3	Basal	25
7	M	17	8	Basal	5
8	M	27	4	Isop.	—
9	V	21	38	Basal	40
10	M	10	4	Basal	2
11	V	25	22	Basal	20
12	V	31	7,5	Basal	4

TB: test de basculación; Isop.: isoproterenol.

sos bicameral definitivo por falta de respuesta a los tratamientos anteriores, junto a persistencia de respuestas cardioinhibidoras severas en los TB repetidos. Este protocolo de actuación fue utilizado durante varios años en nuestro laboratorio para pacientes con TB positivo, de forma que se realizaba en todos los casos en los que los recursos humanos y el tiempo disponible lo permitían. En algunas ocasiones, incluso se repetían las pruebas de basculación con otros fármacos

en un afán de encontrar el más idóneo para cada paciente¹⁵.

Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos bien mediante visita personal al hospital o bien mediante contacto telefónico cada 6 meses. En ninguno de ellos se modificó el tratamiento indicado al alta hospitalaria.

RESULTADOS

Hallazgos clínicos

De los 12 pacientes estudiados, 6 eran mujeres y 6 varones, con una edad media de 31 ± 20 años (rango, 10-70 años). Todos habían sufrido al menos dos síncope y tenían un TB positivo cardioinhibidor severo basal (11 pacientes) o con isoproterenol (1 paciente), con asistolias comprendidas entre 3 y 38 s (media, $10,5 \pm 10$ s) (fig. 1). Se produjo la respuesta positiva a los $13,6 \pm 14$ min de iniciado el test (rango, 2-40 min) en los estudios basales y con una dosis de 2 μ g en el paciente al que se indujo asistolia con isoproterenol. Ninguno de ellos presentó evidencia de cardiopatía estructural ni de enfermedad neurológica. Las características clínicas se resumen en la tabla 1.

Recurrencias durante el seguimiento

Tras 34 ± 20 meses de seguimiento, todos los pacientes continuaban vivos y la tasa de recurrencia de síntomas había sido baja, registrándose únicamente 4 nuevos acontecimientos: 2 síncope, uno en un paciente portador de marcapasos definitivo y el otro en un paciente sin tratamiento específico y 2 presíncope abortados con medidas preventivas (decúbito supino y Trendelenburg inmediatamente después de iniciarse los síntomas prodrómicos) en un paciente sin tratamiento específico y en otro que estaba tomando metoprolol, respectivamente (tabla 2).

DISCUSIÓN

Desde hace unos años el TB se ha convertido en una herramienta útil y muy difundida en la evaluación del paciente con síncope de origen desconocido¹⁻¹⁸. 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^{6,14-19}. Recientemente, el Grupo Cooperativo Europeo para el estudio del Síncope Vasovagal (VASIS) ha propuesto una nueva clasificación, que varía sólo ligeramente de la anterior, distinguiendo dos tipos de respuesta cardioinhibidora²⁰. Sin duda alguna, la respuesta hemodinámica al TB que más problemas ha planteado al médico, pese a ser relativamente poco frecuente, es la forma cardioinhibidora severa, es decir, aquella que cursa con asistolia prolongada y que en ocasiones requiere iniciar maniobras de resucitación cardiopulmonar.

El principal hallazgo de nuestro estudio ha sido mostrar que tras un seguimiento medio superior a dos años, la evolución clínica de este grupo de pacientes ha sido excelente, sin que se produzca ninguna muerte y habiéndose constatado un bajo porcentaje de recurrencias (alrededor del 30%).

Básicamente han sido tres las principales cuestiones que han suscitado este tipo de pacientes: 1) ¿existe relación entre esta forma de presentación del síncope mediado neurológicamente y la muerte súbita, como algunos autores apuntaron hace unos años?²¹⁻²³; 2) ¿cuál es su evolución clínica y pronóstico?^{12,24-27}, y 3) ¿qué régimen terapéutico debe emplearse, estimulación bicameral, tratamiento médico o simplemente ninguno?²⁸⁻³⁵.

Aunque algunos autores relacionaron la muerte súbita con el síncope vasovagal²¹ e incluso se acuñó el término de *síncope vasovagal maligno*²² para aquellos casos clínicos que se presentaban sin factores desencadenantes, ni pródromos y con asistolia prolongada²³; actualmente, según nuestro conocimiento, no hay descrito en la bibliografía médica ningún caso de síncope de etiología vasovagal con evolución a muerte súbita.

TABLA 2
Tratamiento aplicado, seguimiento y recurrencias durante el mismo

Caso	Tratamiento al alta	Seguimiento (meses)	Nuevos episodios (síncope o presíncope)
1	DDD	50	1
2	Metoprolol	44	0
3	—	61	1
4	Metoprolol	53	0
5	Metoprolol	62	0
6	DDD	48	0
7	Metoprolol	15	0
8	—	24	0
9	—	24	1
10	—	14	0
11	—	4	0
12	Metoprolol	10	1

DDD: implantación de marcapaso DDD.

En 1988, Milstein et al²³ alertaban sobre la posibilidad de evolución fatal de pacientes con síncope mediado neurológicamente. Dicha afirmación se basaba en un estudio de 6 pacientes que tras ser resucitados de muerte súbita, presentaron TB positivo, ausencia de cardiopatía (menos uno de los pacientes, que tenía antecedentes de infarto de miocardio) y estudio electrofisiológico negativo. Sin embargo, en este trabajo se equiparaba el concepto de muerte súbita al de síncope cardioinhibidor con asistolia más o menos prolongada, lo que según nuestro punto de vista es un error importante. En los pacientes con asistolia prolongada de nuestra serie no se ha producido ningún fallecimiento durante el seguimiento. Recientemente, Dhala et al²⁸ han demostrado que la presencia de asistolia severa durante el TB (> 5 s) no sólo no confiere mal pronóstico, sino que tampoco predice la recurrencia de síntomas en el tiempo.

Las opciones terapéuticas en el síncope mediado neurológicamente han sido numerosas²⁹⁻³⁷, y se han propuesto entre otros los siguientes fármacos: la disopiramida³⁰, bloqueantes betaadrenérgicos³¹, teofilinas³², verapamilo³³, fluoxetina³⁴, escopolamina transdérmica³⁵, etc. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos no son concluyentes debido a que no son aleatorios, ni controlados con placebo²⁹. De hecho, los pocos estudios controlados publicados no han referenciado diferencias significativas entre los fármacos ensayados (disopiramida³⁶, etilefrina³⁷, atenolol³⁸, clonidina³⁸ y escopolamina³⁸) y el placebo. Sólo un estudio publicado recientemente, que comparó atenolol con placebo, demostró una mejoría significativa de los síntomas con el betabloqueante³⁹. En cuanto al papel de la estimulación cardíaca en la prevención del síncope mediado neurológicamente, también existe controversia actualmente⁴⁰⁻⁴². Aunque algunos autores

propugnan su utilización en los casos de síncope con acusado predominio cardiointibidor⁴⁰, la mayoría no han encontrado utilidad en su uso^{11,41,42}. Sin embargo, es posible que pueda ser útil en casos seleccionados de pacientes con síncope sin pródromos o en los que el pródromo es muy corto, ya que parece ser que la entrada del marcapasos puede prolongarlo y, por tanto, evitar caídas y traumatismos, e incluso abortar alguno de los síncope convirtiéndolos en presíncope. En nuestra serie, la evolución clínica de los pacientes no sometidos a tratamiento específico (salvo adiestramiento en el reconocimiento de síntomas premonitorios y recomendación de ingerir abundantes líquidos y sal en las comidas) fue la misma que la de los pacientes tratados con metoprolol. Por su parte, la implantación de marcapasos definitivo no logró evitar la recurrencia de nuevos episodios. Los dos pacientes a los que se colocaron marcapasos fueron de los primeros en ser estudiados, cuando tanto nuestro grupo como los demás autores teníamos menos experiencia con este tipo de enfermos. Posteriormente, no hemos vuelto a implantar ninguno, pese a que algún paciente volvió a presentar un resultado positivo cardiointibidor severo en TB repetidos durante el seguimiento. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio multicéntrico europeo⁴³ (VASIS), *marcapasos frente a no tratamiento*, en pacientes con TB positivo cardiointibidor, cuyos resultados estarán disponibles en 1 o 2 años y que aportará importante información para el tratamiento de estos enfermos.

Es importante señalar que el protocolo empleado para el tratamiento de estos pacientes y el tratamiento elegido en cada caso únicamente obedeció a la línea de trabajo seguida en nuestra unidad durante varios años y a la experiencia acumulada durante ellos^{8,9,12,15,35}. De tal forma que del presente estudio no se debe extraer la consecuencia de que los TB repetidos permiten seleccionar de forma inequívoca el tratamiento en cada caso. Nosotros, al igual que otros autores^{37,44}, estamos de acuerdo en que varios factores como el desconocimiento actual de la sensibilidad real de la prueba, su baja reproducibilidad, la diversidad de agentes provocadores utilizados, etc., influyen en los resultados de los TB repetidos (con y sin tratamiento) y, por tanto, hacen no asumibles las conclusiones que de ellos se deriven. Por el contrario, lo que se pretendió fue estudiar la evolución clínica y el pronóstico a corto y medio plazo de un grupo de pacientes con síncope vasovagal y TB positivo con asistolia prolongada, que seguían diferentes tratamientos o recomendaciones, independientemente del criterio o del protocolo que se utilizó en su indicación.

Existen varias limitaciones en nuestro estudio. La primera de todas es el pequeño número de pacientes incluidos en él, aunque debe mencionarse que este es un tipo de paciente poco habitual y, por tanto, difícil de seleccionar para su estudio. Por otro lado, el trata-

miento que se administró a los pacientes no fue aleatorio ni controlado con placebo, por lo que debemos ser cautos en las conclusiones que se obtengan de él, al menos en cuanto a la terapéutica a emplear. El presente trabajo no comparó la evolución de pacientes con TB positivo con asistolia frente a los que presentaron TB positivo sin asistolia. Esto fue así por que la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes con síncope vasovagal y TB positivo con respuesta no cardio-inhibidora severa es bien conocido, existiendo en la bibliografía múltiples referencias al respecto^{29,36-38,44-46}. De hecho, la tasa de recidivas de episodios sincopales y presincopales en nuestra serie es similar a la de otras series^{29,36-38,44-46}, con y sin tratamiento, que comunican un porcentaje de nuevos episodios entre el 10% y el 30%.

CONCLUSIONES

Concluimos que la asistolia prolongada como respuesta al TB en pacientes con síncope recurrente de origen desconocido y ausencia de cardiopatía no confiere mal pronóstico, y que su evolución clínica a corto y medio plazo puede considerarse benigna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986; 1: 1.325-1.354.
2. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Vardas P, Kenny RA, Travill CM, Ingram A et al. The incidence of malignant vasovagal syndrome in patients with recurrent syncope. *Eur Heart J* 1991; 12: 389-394.
3. Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, Chen My, Chen XC, Hansen R et al. Provocation of bradycardia and hypotension by Isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989; 320: 346-351.
4. Strasberg B, Rechavia E, Sagie A, Kujiec J, Mayer A, Sclarhky S et al. The head-up tilt table test in patients with syncope of unknown origin. *Am Heart J* 1989; 118: 923-927.
5. Picó F, Pérez-Paredes M, Sánchez JG, González M, González E, Expósito E et al. Adenosine and Isoproterenol-tilt table testing in patients with unexplained syncope: a randomized, cross-over study [resumen]. *PACE* 1996; 19: 710.
6. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 125-130.
7. Grubb B, Temeszy-Armos P, Hahn H, Elliot L. Utility of upright tilt-table testing in the valuation and management of syncope of unknown origin. *Am J Med* 1991; 90: 6-10.
8. Picó Aracil F, Salas Nieto J, López Candel J, Campos Peris JV, Ruiz Ros JA, De la Morena G et al. Interés de la prueba de ortostatismo sobre plano inclinado (tilt) en el diagnóstico del síncope vasovagal maligno: resultados preliminares [resumen]. *Rev Esp Cardiol* 1989; 42 (Supl 2): 42.
9. López Candel J, Picó F, De la Morena G, García García J, Ruipérez JA, Jaén E et al. Diagnóstico del síncope vasovagal maligno y valoración farmacológica mediante el test de inclinación [resumen]. *Rev Esp Cardiol* 1992; 45 (Supl 1): 11.

10. García Civera R, Ruiz Granell R, Sanjuan Máñez R, Morell Cabedo S, Fenollar Aparicio JV, Burguera Pérez MA et al. Síncope vasovagal. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 648-658.
11. Sra JS, Jazayeri MR, Avitall B, Dhala A, Deshpande S, Blanck Z et al. Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med* 1993; 328: 1.085-1.090.
12. Picó F, Pérez-Paredes M, Martínez J, Florenciano R, Sánchez JG, Expósito E et al. Prolonged asystole in the tilt test: an special issue? [resumen]. *Cardiostimolazione* 1994; 12: 232.
13. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency rooms patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982; 73: 15-23.
14. Benditt D, Remole S, Balin S, Dunnigan A, Asso A, Milstein S. Tilt table testing for evaluation of neurally mediated syncope. Rationale and proposed protocols. *PACE* 1991; 14: 1.528-1.537.
15. López Candel J, Picó Aracil F, Sánchez Muñoz JJ, De la Morena G, Martínez Sánchez J, Salas Nieto J et al. Síncope Vasovagal maligno. Diagnóstico y ensayo terapéutico basado en el test de ortostatismo (test de tilt). *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 28-33.
16. Pongiglione G, Fish FA, Strasburger JF, Benson DW. Heart rate and blood pressure response to upright tilt in young patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 165-170.
17. Waxman MB, Yao L, Cameron DA, Wald RW, Roseman J. Iso-proterenol induction of vasodepressor-type reaction in vasodepressor-prone persons. *Am J Cardiol* 1989; 63: 58-65.
18. Sheldon RS, Killam SB, Splawinski J. Reproducibility of isoproterenol-tilt table test. *PACE* 1991; 14 (parte 2): 662.
19. Ruiz GA, Scaglione J, González-Zuelgaray J, López C. Reproducibility of head-up tilt test in patients with syncope. *Clin Cardiol* 1996; 19: 215-220.
20. Sutton R, Petersen M, Brignole M, Raviele A, Menozzi C, Giani P. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Card Pacing Electrophysiol* 1992; 3: 180-183.
21. Engel GL. Psychologic stress, vasodepressor (vasovagal) syncope, and sudden death. *Ann Intern Med* 1978; 89: 403-412.
22. Maloney J, Jaeger FJ, Fouad-Tarazi F, Morris H. Malignant vasovagal syncope: prolonged asystole provoked by head-up tilt. *Cleve Clin J Med* 1988; 55: 542-548.
23. Milstein S, Buetikofer J, Lesser J, Goldenberg IF, Benditt DG, Gornick C et al. Cardiac asystole: a manifestation of neurally mediated hypotension-bradycardia. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1.626-1.632.
24. Brignole M, Menizzi C, Gianfranchi L, Bottoni N, Lolli G. The clinical and prognosis significance of the asystole response during the head-up tilt test. *Eur J Card Pacing Electrophysiol* 1992; 2: 109-113.
25. Grubb BP, Temesy-Armos P, Moore J, Wolfe D, Hahn H, Elliot L. Head-upright tilt table testing in evaluation and management of the malignant vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 1992; 69: 904-908.
26. Menozzi C, Brignole M, Lolli G, Bottoni N, Oddone D, Gianfranchi L et al. Follow-up of asystole episodes in patients with cardioinhibitory, neurally mediated syncope and VVI pacemaker. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1.152-1.155.
27. Ellis CG, Youard JL, Whitlock RML, Smith WM. How prevalent is prolonged asystole with tilt-table testing and what happens to these patients? [resumen]. *Eur Heart J* 1996; 17: 580.
28. Dhala A, Natale A, Sra J, Deshpande S, Blanck Z, Jazayeri MR et al. Relevance of asystole during head-up tilt testing. *Am J Cardiol* 1995; 75: 251-254.
29. Morillo CA, Ellenbogen K, Klein G. Head-up tilt testing: the balance of evidence [carta]. *Br Heart J* 1995; 73: 583.
30. Milstein S, Buetikofer J, Dunningan A, Benditt D, Gornick C, Reyes WJ. Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotension-bradycardia. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1.339-1.344.
31. Abi-Samra FM, Davidson NM, Gohn DC, Vicent KA. Long-term effectiveness of beta blockers for the treatment of recurrent vasodepressor syncope. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 339-342.
32. Nelson S, Stanley M, Love C, Schaal SF. Autonomic and hemodynamic effects of oral theophylline in patients with vasodepressor syncope. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2.425-2.429.
33. Wolfe DA, Grubb BP, Temesy-Armos PN, Samoil D, Kosinsky DJ, Brewster PS. Usefulness of verapamil in preventing upright tilt induced (vagally mediated) hypotension and bradycardia. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 172-175.
34. Grubb BP, Wolfe D, Samoil D, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliot L. Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistant upright tilt induced syncope. *PACE* 1993; 16: 458-464.
35. Pérez-Paredes M, Picó F, Ruipérez JA, Martínez J, Florenciano R, Ruiz F et al. Uso de la Escopolamina Transdérmica en la prevención del síncope neurocardiogénico inducido mediante test de basculación. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 480-485.
36. Morillo CA, Leitch JW, Yee R, Klein GJ. A placebo controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993; 25: 65-69.
37. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagristá-Sauleda J, Carné X, Rius T, Mont LL et al. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 65-69.
38. Fitzpatrick AP, Ahmed R, Williams S, Travill C, Sutton R. A randomized trial of medical therapy for vasodepressor vasovagal syncope. *Eur J Card Pacing Electrophysiol* 1991; 2: 43-48.
39. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kanghakate C, Wansanit K, Kulchot B, Nademanee K et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results. *Am Heart J* 1995; 130: 1.250-1.253.
40. Petersen MEV, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick AP, Ingram A, Williams T, Sutton R. Permanent pacing for cardioinhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J* 1994; 71: 274-281.
41. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagristá J, Mont LL, Rius T, Soler-Soler J. Response to dual chamber pacing in patients with syncope and positive tilt test with cardioinhibitory response [resumen]. *PACE* 1993; 16: 936.
42. Petersen ME, Price D, Williams T, Jensen N, Riff K, Sutton R. Short AV delay VDD pacing does not prevent vasovagal syncope in patients with cardioinhibitory vasovagal syndrome. *PACE* 1994; 17: 882-891.
43. VASIS Group. Is dual chamber pacing efficacious in treatment of neurally mediated tilt positive cardioinhibitory syncope? Pacemaker versus no therapy: a multicentre randomized study. *Eur J Card Pacing Electrophysiol* 1993; 2: 169-172.
44. Morillo CA, Klein GJ, Gersch BJ. Can serial tilt testing be used to evaluate therapy in neurally mediated syncope? *Am J Cardiol* 1996; 77: 521-523.
45. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Lolli G, Bottoni N, Oddone D. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992; 70: 339-342.
46. Ruiz GA, Peralta A, González-Zuelgaray J, Duce E. Evolution of patients with clinical neurocardiogenic (vasovagal) syncope not subjected to specific treatment. *Am Heart J* 1995; 130: 345-350.