

Test de mesa basculante: ¿es imprescindible para el tratamiento adecuado del síncope vasovagal? Argumentos en contra

Ricardo Ruiz Granell, Roberto García Civera, Salvador Morell Cabedo, Segismundo Botella Solana y Vicente López Merino

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

síncope vasovagal/ pruebas de esfuerzo

Desde la sistematización inicial realizada por Lewis en 1932 se ha avanzado enormemente en el conocimiento del síncope vasovagal. No obstante, aún persisten lagunas críticas en el conocimiento de este síndrome que afectan, fundamentalmente, al enfoque terapéutico de los pacientes. Así, no existen datos suficientes que permitan conocer la historia natural del proceso y, por tanto, se desconocen los marcadores útiles para identificar a los pacientes que puedan precisar un tratamiento específico o que podrían beneficiarse de él. No existe tampoco una prueba diagnóstica con una relación sensibilidad/especificidad suficiente como para poder disponer de un «patrón oro» en el diagnóstico del síncope vasovagal. Aunque las pruebas de basculación pueden suponer una valiosa ayuda para el diagnóstico su sensibilidad es, actualmente, desconocida. Los datos disponibles sobre la reproducibilidad de las pruebas de basculación son escasos y, a veces, contradictorios, especialmente en lo referente a las pruebas con resultado positivo. La escasa reproducibilidad de los resultados positivos encontrada en varios estudios lastraría enormemente, de confirmarse, la utilidad de las pruebas de basculación seriadas para la selección del tratamiento. No existen evidencias publicadas hasta el momento de la existencia de un tratamiento efectivo del síncope vasovagal ni de la superioridad de un enfoque determinado en la selección de éste. Por tanto, no se ha demostrado que la selección de tratamiento mediante el uso de las pruebas de basculación sea una alternativa superior a cualquier otra.

HEAD-UP TILT TEST: IS IT ESSENTIAL FOR AN APPROPRIATE TREATMENT OF VASOVAGAL SYNCOPE? ARGUMENTS AGAINST

The knowledge about vasovagal syncope has hugely grown since its initial description by Lewis in 1932. Nevertheless some critical gaps remain, affecting specially to the patient management. There are not enough data about the natural history of the process and, because of that, no useful markers are known to identify patients who need or would benefit from a specific treatment. A diagnostic test with a sensibility/specificity relationship good enough to be a diagnostic gold standard is lacking. Although tilt-table test can be helpful in diagnosis, its sensitivity is, nowadays, unknown. Available data about reproducibility of tilt test are scarce and sometimes contradictory, specially with positive tilt test results. Should the lack of reproducibility of positive results found by some authors be confirmed, the usefulness of serial tilt tests in selecting treatment would be seriously affected. No evidence about the existence of an effective treatment for vasovagal syncope has been published yet, not either about the advantage of an specific strategy in selecting it. Therefore, tilt test has not been proved to be a more useful tool in selecting therapy for patients with vasovagal syncope.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 374-382)

INTRODUCCIÓN

La selección del tratamiento para pacientes con síncope vasovagal tropieza con una serie de problemas relacionados, especialmente, con las lagunas de conocimiento que existen sobre varios aspectos de esta fre-

cuenta forma de síncope. En efecto, ni los datos epidemiológicos ni los pormenores de la historia natural son bien conocidos. Así mismo, no existe una prueba o conjunto de ellas que proporcionen el «patrón oro» para el diagnóstico y para establecer la sensibilidad y especificidad de otras pruebas diagnósticas. Por último, hasta la fecha no se han realizado estudios amplios, aleatorizados, controlados, frente a placebo o de supresión de tratamiento que avalen un tratamiento determinado.

Correspondencia: Dr. R. Ruiz Granell.
Avda. Blasco Ibáñez, 2, B16. 46010 Valencia.

En la medicina actual las recomendaciones para el manejo terapéutico de los pacientes deben estar basadas en evidencias. A continuación se revisarán distintos aspectos de los que se deriva que no existen *evidencias suficientes* para recomendar una determinada actitud terapéutica en los casos de síncope vasovagal, incluido el uso de la tabla basculante para la selección del tratamiento.

RECUERDO HISTÓRICO

En 1793, John Hunter hizo la que posiblemente sea la primera descripción de síncope vasovagal en una paciente a la que estaba sangrando. Llamó la atención de Hunter el vivo color escarlata de la sangre venosa de su paciente durante el episodio, producido, como se sabría más tarde, por la existencia de vasodilatación arterial y venoconstricción cutánea^{1,2}.

En 1867, Von Bezold y Hirt³ demostraron la posibilidad de inducir hipotensión y bradicardia de mecanismo reflejo mediante la inyección intracoronaria de alcaloides del *veratrum*. En 1937 y 1948, Jarisch et al^{4,5} determinan que el origen del reflejo se encuentra en receptores cardíacos situados en el ventrículo izquierdo. Multitud de estudios posteriores delimitan con mayor exactitud los componentes del arco de lo que se conocerá como reflejo de Bezold-Jarisch y que puede resumirse en la siguiente secuencia^{2,6,7}: *vía aferente*: estimulación de mecanorreceptores de la porción inferoposterior del ventrículo izquierdo (sobre todo en circunstancias de disminución del volumen ventricular y aumento de la contractilidad) → fibras vagales amielínicas tipo C → núcleo del tracto solitario del bulbo raquídeo. *Vía eferente*: aumento del tono vagal e inhibición de la actividad simpática vasoconstrictora → bradicardia e hipotensión.

En 1932, Sir Thomas Lewis⁸ realiza la caracterización clínica y fisiopatológica del síncope vasodepresor o desmayo común, acuñando el término de síncope vasovagal, pues «la combinación de efectos vagales y vasomotores deberían justificar totalmente el término vasovagal», aunque matiza que «la causa del síncope es principalmente vasomotora y no vagal; aunque el vago acrecienta el cuadro clínico induciendo enlentecimiento conspicuo del corazón y manifestaciones gástricas». Lewis reconoce como desencadenantes tradicionales del síncope el dolor, el estrés emocional y la instrumentación médica, aunque posteriormente se han reconocido desencadenantes de muy diversa índole^{6,7}. En 1941, el propio Jarisch sugiere la existencia de relación entre el síncope vasovagal y el reflejo de Bezold-Jarisch⁹. Muchos datos posteriores han ido completando el mosaico de la fisiopatología de este tipo de síncope, incluyendo posibles variantes en el mecanismo aferente que incluyan receptores extracardíacos y del sistema nervioso central, cuya enumeración se aleja del propósito de esta controversia y que han sido revisados en diferentes publicaciones^{2,6,7,10-13}.

Así pues, los conocimientos sobre la clínica y los aspectos fisiopatológicos esenciales del síncope vasovagal típico no son recientes. Hasta hace unos pocos años, el síncope vasovagal era considerado un proceso benigno a cuyo diagnóstico se llegaba, fundamentalmente, ante una anamnesis sugerente y tras la exclusión de otras posibles causas. No obstante, siempre se ha echado en falta, incluso hoy día, la posibilidad de realizar un diagnóstico positivo, ya que no se ha encontrado ningún procedimiento diagnóstico de confirmación.

Las pruebas de basculación se han utilizado, con fines de investigación, desde los años 40¹⁴⁻¹⁹ y desde entonces se conoce la posibilidad de provocar síncope vasovagales durante la basculación, tanto en sujetos predispuestos como en sujetos aparentemente normales. A mediados de los años 80, dos grupos de trabajo procedentes del Westminster Hospital de Londres^{2,20-22} y de la Cleveland Clinic^{23,24}, ante el bajo rendimiento diagnóstico de los protocolos empleados para el diagnóstico del síncope, deciden incluir las pruebas de basculación en dichos protocolos, observando que un elevado porcentaje de pacientes con síncope de causa desconocida experimentan episodios sincopales o presincopales durante dichas pruebas. En estos trabajos iniciales se hace hincapié en la utilidad de la tabla basculante para descubrir cuadros sincopales de origen vasovagal y de presentación clínica atípica (ausencia de desencadenantes y de pródromos, escaso cortejo vegetativo, etc.) difíciles de sospechar por la historia clínica. La amplia utilización posterior de las pruebas de basculación ha permitido observar reacciones de bradicardia-hipotensión refleja en enfermedades aparentemente distantes del síncope vasovagal, como la enfermedad del nodo sinusal, el síndrome del seno carotídeo, los síncope situacionales, la hipotensión ortostática, el síncope postesfuerzo e incluso el síndrome de fatiga crónica^{10,25-29}. Todos estos cuadros, de los que se piensa comparten algunos mecanismos fisiopatológicos —especialmente el asa eferente— y que tienen en común que ofrecen un resultado positivo en las pruebas de basculación, se han ido englobando bajo la denominación de síncope neurocardiogénicos o cardioneurogénicos^{10-13,30}. Recientemente, un documento de expertos del ACC ha preferido denominarlos *síndromes sincopales mediados neuralmente*³⁰, mientras que Kapoor, en un conocido texto de cardiología, los engloba bajo el término *síndromes de inestabilidad vasomotora mediada por reflejos*¹².

PROBLEMÁTICA DE LAS PRUEBAS DE BASCULACIÓN

Metódica

Como se ha comentado, las series iniciales de basculación observaron un elevado porcentaje de episo-

TABLA 1
Incidencia de pruebas de basculación positivas en distintas series

Serie	Inclin. (°)	Tiempo (min)	Isoprot (µg/min)	Tipo pacientes	Positivos/totales (%)
Kenny et al ²⁰	40	60	No	Síncope de causa desconocida	10/15 (67)
De Mey et al ³²	15-85	1-7	No	Controles	7/35 (20)
Strasberg et al ³³	60	60	No	Síncope de causa desconocida	11/40 (28)
				Controles	0/10 (0)
Almqvist et al ³¹	70	10	1-5	Síncope de causa desconocida	4/15 (27)
				Síncope EEf positivo	1/9 (11)
				Controles	0/10 (0)
Pongiglione et al ³⁴	90	15	< 0,1/kg	Síncope de causa desconocida	16/20 (80)
Raviele et al ³⁵	60	60	No	Síncope de causa desconocida	15/30 (50)
				Controles	0/8 (0)
Fitzpatrick et al ³⁶	60	60	No	Síncope de causa desconocida	53/71 (75)
				Controles	2/27 (7)
				Síncope por bradiarritmias	5/34 (15)
Kapoor et al ³⁷	80	15	1-5	Síncope de causa desconocida	15/20 (75)
				Controles	22/40 (55)
Sheldon et al ³⁸	80	10	0, 2, 5	Síncope de causa desconocida	66/85 (78)
				Síncope de causa conocida	0/15 (0)
Fouad et al ³⁹	15-60	2-20	No	Síncope de causa desconocida	25/44 (57)
				Controles	3/18 (17)
Newman et al ⁴⁰	60	30	0,5-5	Controles	3/25 (12)
Morillo et al ⁴¹	60	30	Media 1,3	Síncope de causa desconocida	73/120 (61)
				Síncope de causa conocida	2/30 (7)
				Controles	2/30 (7)
Natale et al ⁴²	60	20	No	Controles	2/25 (8)
	70		No		2/25 (8)
	80		No		5/25 (20)
	70		Dosis baja*		1/25 (4)
			3		5/25 (20)
			5		14/25 (56)

Inclin.: grados de inclinación de la tabla basculante; isoproterenol: dosis de isoproterenol en µg/min; min: minutos; *dosis inicial de 1 µg/min, ajustando para elevar la frecuencia cardíaca un 20% sobre la basal.

dios sincopales al someter a la prueba a pacientes con síncope de causa desconocida. En un intento de mejorar la sensibilidad, Almqvist et al, en 1989, propusieron la utilización del isoproterenol³¹. Desde entonces, se han publicado un gran número de estudios sobre la utilización de las pruebas de basculación en controles y en el diagnóstico del síncope. Algunas de ellas se encuentran recogidas en la **tabla 1**^{19,21,31-42}. Como se observa en dicha tabla, existen casi tantas metodicas como grupos de trabajo: la inclinación de la tabla basculante oscila entre 40 y 90°; la duración del test, entre 1 y 60 minutos; la utilización del isoproterenol es variable y, cuando se utiliza, las dosis no son homogéneas. Tampoco la definición de respuesta positiva ha sido uniforme en todas las series. Más aún, algunos grupos han preconizado el uso de distintos fármacos, como la nitroglicerina^{43,44}, el edofronio⁴⁵ o la supresión de esmolol⁴⁶, cuyo uso dista de estar estandarizado. El gran número de variantes metodológicas para la realización de las pruebas de basculación conlleva una gran variabilidad de resultados y la consiguiente difi-

cultad para comparar los obtenidos por distintos investigadores. Recientemente, el ACC ha emitido, en forma de documento de consenso³⁰, unas recomendaciones para la realización estandarizada de estas pruebas de provocación.

Sensibilidad

La sensibilidad de las pruebas de basculación debería definirse como la proporción de aquellos pacientes con síncope vasovagal conocido que presentan una prueba positiva⁴⁷. Conocer esta proporción es harto difícil, puesto que no disponemos de un «patrón oro» para el diagnóstico de este tipo de síncope. De hecho, existe la opinión de que lo más próximo a un «patrón oro» disponible en la actualidad son, precisamente, las pruebas de basculación³⁰. Pero para conocer la sensibilidad de éstas, el único que puede ser utilizado es el diagnóstico basado en los criterios clínicos clásicos. Existen pocos estudios clínicos sobre el resultado de pruebas de tabla basculante en pacientes con síncope

vasovagal típico; en ellos, la sensibilidad oscila entre el 20 y el 83%^{36,48-50}. En nuestro medio, Moya et al⁵⁰ 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.

En la **tabla 1** se exponen los porcentajes de pruebas positivas en distintas series de pacientes con síncope de causa desconocida, que oscilan entre el 27 y el 80%. Como puede verse en la **tabla 1**, la proporción de pruebas positivas tiende a aumentar con su duración, con el grado de inclinación de la tabla y con el uso y la dosis de isoproterenol. Depende, pues, en gran parte de la metodología empleada. Estos porcentajes son frecuentemente referidos como sensibilidad de la prueba, lo que es erróneo puesto que no existe una referencia estándar para el diagnóstico de síncope vasovagal, vasodepresor o neurocardiogénico^{30,47}. Este hecho no desdice de la *utilidad* de la prueba para descubrir a sujetos propensos a presentar este tipo de síncope.

Un problema añadido sobreviene, a nuestro juicio, al englobar bajo un mismo epígrafe —el de síncope neurocardiogénico— distintos cuadros sincopales que, si bien probablemente comparten una vía final común (el asa eferente del reflejo, que produce bradicardia e hipotensión), nacen de distintos mecanismos aferentes. Cabe la posibilidad de que la sensibilidad de las pruebas de basculación sea distinta para las diferentes subformas del síndrome, por lo que la falta de homogeneidad de las series podría confundir los resultados.

Especificidad

La proporción de sujetos sin la enfermedad en quienes el resultado de la prueba es negativo define la especificidad de la prueba. De los resultados obtenidos en controles y en pacientes con síncope de causa conocida y distinta al síncope vasovagal (**tabla 1**) se han estimado especificidades entre el 100 y el 44%, dependiendo esta variación en gran parte de factores metodológicos. Así, del mismo modo que inclinaciones de la tabla por debajo de 60° hacen disminuir la «sensibilidad»³⁶, valores por encima de 70° pueden hacer descender la especificidad, especialmente si se utiliza isoproterenol^{42,47}. El uso de éste, sobre todo a dosis elevadas, parece ejercer el mismo efecto^{37,42,47}. En la serie de controles publicada por Natale et al⁴² los estudios a 60 y 70° sin isoproterenol y a 70° con dosis bajas de isoproterenol (guiadas por el incremento en la frecuencia cardíaca) presentaron una especificidad entre el 92 y el 96%. El soporte pélvico (sillín) en la tabla puede hacer que descienda la especificidad hasta el 33%³⁶. También la manipulación y la instrumentación vascular pueden hacer disminuir la especificidad^{18,51,52}. Por otra parte, algunos autores han señalado que la susceptibilidad a las pruebas de basculación

TABLA 2
Reproducibilidad de los resultados de pruebas de basculación

Serie	Tiempo	Reproducibilidad	
		Resultado positivo	Resultado negativo
Sheldon et al ⁵⁵	1-6 semanas	66%	85%
Grubb et al ⁵⁶	3-7 días	92%	86%
De Buitelir et al ⁵⁷	Inmediata	57%	94%
Brooks et al ⁵⁸	1 días	31%	92%
Morillo et al ⁴¹	Inmediata	82%	93%
Ruiz et al ⁵⁹	10 días	55%	84%

puede depender de la edad del sujeto, siendo los ancianos^{53,54} y los jóvenes³⁶ menos susceptibles a las reacciones sincopales.

Así pues, de nuevo se hace necesaria cierta unificación de la metodología para poder analizar con ciertas garantías los resultados.

Un problema adicional para la determinación de la especificidad viene nuevamente de la mano de la incapacidad actual para detectar positivamente, antes de la realización de la prueba de basculación, a los sujetos predispuestos a padecer síncope vasovagales y que podrían ser incluidos en estudios de controles antes de presentar episodios clínicos de síncope⁴⁷.

Reproducibilidad

Diversos grupos han estudiado la reproducibilidad a corto y medio plazo de los resultados en las pruebas en mesa basculante^{32,35,41,55-62}. En la **tabla 2** se exponen los resultados de algunas de estas series. Aunque la concordancia general de los resultados es relativamente buena, llama la atención el hecho de que los resultados negativos son, excepto en la serie de Grubb et al⁵⁶, francamente más reproducibles (84-94%) que los resultados positivos (31-92%). En la serie de de Buitelir et al⁵⁷, el 86% de los resultados no reproducibles en la segunda prueba fueron resultados inicialmente positivos. Es interesante destacar que en la serie de Brooks et al⁵⁸ los resultados positivos reproducibles correspondieron a pacientes con un tiempo de evolución más prolongado y con mayor número de episodios sincopales en sus antecedentes.

Algunos autores^{63,64}, en estudios que han utilizado seriamente las pruebas de basculación para seleccionar el tratamiento, han destacado el hecho de la aparente disminución de resultados positivos con el tiempo, disminución que es independiente de la intervención terapéutica sobre los pacientes. Como comentaremos posteriormente, un hecho similar se ha observado en los estudios de seguimiento de pacientes con síncope, tras una prueba de basculación positiva.

Indudablemente, la reproducibilidad –en especial de los resultados positivos– de una prueba que va a ser utilizada como método de selección de un tratamiento es un elemento crítico. Si el resultado negativo en un segundo estudio, tras administrar tratamiento, va a considerarse como prueba de efecto terapéutico beneficioso debe tenerse un elevado índice de certeza de que los resultados positivos son reproducibles.

TRATAMIENTO DEL SÍNCOPE VASOVAGAL

Selección de los pacientes

El síncope vasovagal es una de las formas de síncope más frecuentes en la población general^{6,7}, si bien su incidencia real es desconocida. Esto se debe, fundamentalmente, a la ausencia de estudios epidemiológicos, al amplio espectro clínico del síndrome, que hace difícil su definición concreta, a la ausencia de criterios positivos de diagnóstico y, probablemente, al hecho de que las formas típicas de presentación aislada –frecuentemente catalogadas como *lipotimias* tanto por médicos como por pacientes– no lleven al paciente a la búsqueda de atención médica y sean infracomunicadas en las encuestas. Los pacientes con formas típicas de síncope vasovagal (existencia de desencadenantes conocidos, pródromos, cortejo vegetativo, etc.) de presentación clínica esporádica no suelen consultar por este problema, salvo cuando los episodios se hacen muy frecuentes o especialmente intensos. En el otro extremo del espectro se encuentran los pacientes con síncope de presentación brusca, sin desencadenantes ni manifestaciones prodrómicas, asociado muchas veces a lesión corporal durante el episodio sincopal. Estos casos suelen ser estudiados en centros especializados y es en este grupo en el que las pruebas con tabla basculante han demostrado tener una mayor utilidad diagnóstica. El grupo del Westminster Hospital denominó a estos cuadros como *síncope vasovagal maligno*², término que con los años ha ido cayendo en desuso. Las implicaciones terapéuticas en unos casos y en otros son bien distintas, por lo que la forma de presentación clínica, la frecuencia de los episodios y la gravedad de las consecuencias deberían tenerse en cuenta a la hora de decidir qué pacientes deben ser tratados, hechos que no se han tenido presentes en muchos ensayos terapéuticos publicados.

Por otra parte, la historia natural del síncope vasovagal tampoco es bien conocida. Se sospecha que su presentación clínica ocurre en forma de episodios arracimados con intervalos más o menos prolongados libres de síntomas, pero no existen, hasta la fecha, estudios concluyentes al respecto. De confirmarse este hecho, debería ser tenido en cuenta en el diseño de ensayos terapéuticos. Las recurrencias tras el diagnóstico en pacientes no tratados han sido poco estudiadas. Recientemente, algunos autores han encarado este

tema, encontrando tasas de recurrencia muy variables, entre el 67% en un seguimiento medio de 2,8 años y el 8,9% en un seguimiento medio de 16 meses, probablemente debido a la falta de homogeneidad de las series⁶⁵⁻⁶⁸. No obstante, algunos hallazgos merecen ser destacados: a) la recurrencia sincopal tras la prueba basculante diagnóstica es infrecuente, con una probabilidad acumulada (Kaplan-Meier) de estar libre de episodios sincopales al año entre el 72 y el 93%^{66,68}; b) las recurrencias suelen ocurrir en los primeros meses⁶⁷; c) la mayoría de pacientes con recidivas sintomáticas (78%) no experimentan síncope, sino episodios presincopales⁶⁷; d) los datos anteriores hacen pensar que el simple encuentro clínico en el que se establece el diagnóstico tiene efectos terapéuticos, probablemente debidos a la reafirmación del paciente al conocer el buen pronóstico de su enfermedad y al aprendizaje de maniobras elusivas del síncope^{66,67}, y e) el riesgo de recurrencias puede determinarse de forma sencilla, antes de las pruebas en tabla basculante, utilizando datos de la historia clínica, siendo el número previo de episodios sincopales, su frecuencia y la duración de la historia sincopal los mejores predictores de recurrencia^{66,67}. En el estudio de Sheldon et al⁶⁶ se comprobó que, aunque el riesgo de recurrencia siempre aumenta con el número previo de episodios sincopales, la tasa de aumento es mucho mayor si los síntomas previos ocurrieron en un corto período de tiempo. Entre los pacientes de Natale et al⁶⁷, los mejores predictores de recurrencia fueron una historia previa de más de 10 episodios sincopales y una frecuencia superior a 2 síncope mensuales.

Todos estos datos de la historia natural deberían tenerse en cuenta al analizar o diseñar estudios terapéuticos, dado que, si los resultados inmediatos obtenidos mediante pruebas de basculación seriadas pueden estar sesgados por la reproducibilidad de éstas, los resultados obtenidos del seguimiento de los pacientes pueden estar confundidos por variaciones no bien conocidas de la historia natural. Urge, pues, la realización de estudios a gran escala de seguimiento y reproducibilidad de los hallazgos clínicos en estos pacientes que permitan, por un lado, sentar los criterios de identificación de pacientes propensos a la recurrencia y susceptibles de ser tratados y, por otro, conocer los detalles de la historia natural que podrían confundir los resultados de los ensayos terapéuticos.

Selección del tratamiento

La bibliografía acerca del tratamiento del síncope vasovagal o neurocardiogénico es abundantísima, en especial en los últimos años. Se han propuesto, esencialmente, dos tipos de tratamiento: con marcapasos y farmacológico. La utilidad de los marcapasos en estos pacientes ha sido muy controvertida. Algunos autores han defendido su uso^{46,69-71}, mientras otros han comu-

nicado su inutilidad^{72,73}, aunque parece que, en general, la efectividad de la implantación de marcapasos es muy cuestionable^{74,75}. Entre los fármacos ensayados para el tratamiento de estos síncope encontramos grupos muy diversos: betabloqueantes^{35,46,65,70,72,76-85}, escopolamina^{35,76,78,86}, etilefrina³⁵, pseudoefedrina⁸⁷, efedrina⁶⁵, teofilina^{65,72}, disopiramida^{65,70,72,76,88,89}, clonidina⁷⁸, corticoides^{46,76,79,80}, fluoxetina⁹⁰, sertralina⁹¹, metilfenidato⁹², etc. En general, estos ensayos tienen algunas características comunes: a) se tratan grupos reducidos de pacientes; b) la selección de tratamiento se hace generalmente por la respuesta en pruebas de basculación; c) la efectividad del tratamiento se define en muchos casos por la negativización de la prueba de basculación; d) son ensayos no controlados, es decir, no existe grupo placebo, no suelen ser aleatorizados, ciegos, ni hay estudio de supresión de tratamiento; e) se concluye que el fármaco ensayado es efectivo, y f) si hay estudio de seguimiento de los pacientes las tasas de recurrencia son similares a las descritas, en otros estudios, en pacientes sin tratamiento (como se ha visto anteriormente).

Son pocos los estudios publicados en los que la asignación de tratamiento se realiza de forma aleatorizada frente a placebo. Brignole et al⁹³ estudiaron a 30 pacientes con dos pruebas de basculación positivas, asignando a 15 de ellos a tratamiento con placebo y tratando a los otros 15 con fármacos elegidos en función de los resultados de pruebas seriadas de basculación. En un seguimiento medio de 10 ± 7 meses no se observaron diferencias en la tasa de recurrencias entre ambos grupos (el 20% en los pacientes tratados y el 27% en el grupo placebo). La probabilidad actuarial de encontrarse libre de síntomas a los 20 meses fue del 70% en los tratados y del 67% en el grupo placebo. Estos autores encuentran incierta la utilidad de las pruebas de basculación para la selección de tratamiento. Morillo et al⁶³ estudiaron a 22 pacientes con 2 pruebas de basculación positivas, sometiendo a 11 a tratamiento con disopiramida y a los otros 11 a tratamiento con placebo. Una primera prueba de basculación con placebo o disopiramida intravenosos fue positiva en el 75% y el 60%, respectivamente. Tras la administración oral del tratamiento asignado, una nueva prueba de basculación fue positiva en el 18% del grupo placebo y en el 27% de los tratados con disopiramida. Estos autores destacan el hecho de la disminución en el tiempo de la incidencia de pruebas positivas, independientemente de la intervención. También las recurrencias en el seguimiento fueron infrecuentes de forma independiente al tratamiento asignado. En nuestro medio, Moya et al⁶⁴ se cuestionan, en un elegante trabajo, la utilidad de las pruebas de basculación para la selección de tratamiento. En su estudio analizan en 30 pacientes, mediante pruebas de basculación seriadas y de forma aleatorizada, cruzada y a doble ciego, los efectos de la etilefrina frente a placebo. La

tasa de pruebas negativas con tratamiento fue del 43%, frente al 50% de las pruebas con placebo. Pero el hallazgo tal vez más interesante de su estudio es también la disminución de la tasa de positivos con el tiempo, independiente del grupo de tratamiento. Así, la primera prueba fue positiva en los 30 pacientes, la segunda, en 20 y la tercera, en tan sólo 12 pacientes. Estos hallazgos cuestionan la reproducibilidad de las pruebas de basculación y destacan la necesidad de estudios controlados a gran escala⁶⁴. Otros estudios han comunicado la aparente falta de efectividad frente al placebo de la escopolamina, usando como criterio la negativización de la prueba de basculación⁹⁴, o del tratamiento con bloqueadores betaadrenérgicos frente a la ausencia de medicación, tomando como referencia las recurrencias en el seguimiento⁹⁵. Curiosamente, en este último estudio las recidivas durante el seguimiento fueron más frecuentes en el grupo tratado (33%) que en el no tratado (28%)⁹⁵. Únicamente Mahanonda et al⁹⁶ han encontrado una mayor efectividad del atenolol frente al placebo, referida a un mes de seguimiento, tras el cual los pacientes tratados con atenolol referían, subjetivamente, «encontrarse mejor».

Así pues, los escasos estudios controlados existentes ponen en duda tanto la utilidad de las pruebas de basculación para guiar el tratamiento como la efectividad de los tratamientos ensayados. Son necesarios estudios bien diseñados, con un elevado número de pacientes, para ir conociendo todas estas lagunas que hemos comentado. Los estudios VASIS^{97,98} intentarán cubrir parte de este conocimiento, aunque sus resultados aún pueden tardar unos años en ver la luz.

CONCLUSIONES

Desde la sistematización inicial llevada a cabo por Lewis en 1932 se ha avanzado ampliamente en el conocimiento del síncope vasovagal. No obstante, aún persisten lagunas críticas en el conocimiento de este síndrome que afectan, de manera fundamental, al enfoque terapéutico de los pacientes. Así, no existen datos suficientes que permitan conocer la historia natural del proceso y, por tanto, se desconocen los marcadores útiles para identificar a los pacientes que puedan precisar un tratamiento específico o que podrían beneficiarse de él. No existe tampoco una prueba diagnóstica con una relación sensibilidad/especificidad suficiente como para poder disponer de un «patrón oro» en el diagnóstico del síncope vasovagal. Aunque las pruebas de basculación pueden suponer una valiosa ayuda para el diagnóstico, su sensibilidad es, actualmente, desconocida. Los datos disponibles sobre la reproducibilidad de las pruebas de basculación son escasos y, a veces, contradictorios, en especial en cuanto a las pruebas con resultado positivo. La escasa reproducibilidad de los resultados positivos encontrada en varios estudios lastimaría enormemente, de confirmarse, la utilidad de las

pruebas de basculación seriadas para la selección del tratamiento. Por último, no existen evidencias hasta el momento de la existencia de un tratamiento efectivo del síncope vasovagal ni de la superioridad de un enfoque determinado en la selección de éste.

En resumen, el hecho no es que las pruebas de basculación no sea útiles o necesarias para la selección del tratamiento en el síncope vasovagal, sino que no existen evidencias de que lo sean.

BIBLIOGRAFÍA

- Llavador J, Morell S, Muñoz J, Ros D, Sanjuán R. Síncope. Concepto y evolución histórica. En: García Civera R, Sanjuán R, Cosín J, López Merino V, editores. Síncope. Barcelona: MCR, 1989; 3-9.
- Sutton R, Fitzpatrick A. Valor diagnóstico de las pruebas con tabla basculante. En: García Civera R, Sanjuán R, Cosín J, López Merino V, editores. Síncope. Barcelona: MCR, 1989; 135-140.
- Von Bezold A, Hirt L. Über die physiologischen wirkungen des essigsäuren Veratrin. Untersuchungen aus dem physiologischen laboratorium in Würzburg 1867; 1: 75-156.
- Jarisch A, Henze C. Über blutdrucksenkung durch chemische erregung depressorischer nerven. Nauyn-Schmiedebergs Archiv für experimentale Pathologie und Pharmacologia 1937; 187: 706-730.
- Jarisch A, Zotterman Y. Depressor reflexes from the heart. Acta Physiol Scand 1948; 16: 31-51.
- García Civera R, Ruiz Granell R, Sanjuán R, Morell S, Fenollar JV, Burguera MA et al. Síncope vasovagal. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev Esp Cardiol 1993; 46: 648-658.
- García Civera R, Ruiz Granell R, Cosín J, López Merino V. Síncope vasovagal. En: García Civera R, Sanjuán R, Cosín J, López Merino V, editores. Síncope. Barcelona: MCR, 1989; 177-198.
- Lewis T. A lecture on vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism: with comments on Gower's and Nothnangel's syndrome. Br Med J 1932; 1: 873-876.
- Jarish A. Vasovagale syncope. Z Kreisl Forsch 1941; 23: 267-279.
- Kosinski D, Grubb BP, Temesy-Armos P. Pathophysiological aspects of neurocardiogenic syncope: current concepts and new perspectives. PACE 1995; 18: 716-724.
- Sutton R, Petersen MEV. The clinical spectrum of neurocardiogenic syncope. J Cardiovasc Electrophysiol 1995; 6: 569-576.
- Kapoor WN. Syncope and Hypotension. En: Braunwald E, editor. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine (5.^a ed.). Filadelfia: WB Saunders Co., 1997; 863-876.
- Abboud FM. Neurocardiogenic syncope. N Engl J Med 1993; 328: 1.117-1.120.
- Hellebrandt FA, Franseen EB. Physiologic study of vertical stance in man. Physiol Rev 1943; 23: 220-225.
- Grabyel A, McFarland RA. The use of the tilt table in aviation medicine. J Aviation Med 1941; 12: 194-211.
- McMichael J, Sharpey-Schafer EP. Cardiac output in man by the direct Fick method: effects of posture, venous pressure change, atropine and adrenaline. Br Heart J 1944; 6: 33-40.
- Allen SC, Taylor CL, Hall VE. A study of orthostatic insufficiency by the tiltboard method. Am J Physiol 1945; 143: 11-20.
- Stevens P. Cardiovascular dynamics during orthostasis and the influence of vascular instrumentation. Am J Cardiol 1966; 17: 211-218.
- Bridgen W, Howard S, Sharpey-Schafer EP. Postural changes in peripheral blood-flow of normal subjects with observations on vasovagal fainting reactions as results of tilting, the lordotic posture, pregnancy and spinal anaesthesia. Clin Sci 1950; 9: 79-91.
- Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. Lancet 1986; 1: 1.352-1.354.
- Tavill CM, Sutton R, Vardas P, Ingram A. Incidence of malignant vasovagal syndrome in patients presenting with syncope. New Trends In Arrhythmias 1988; 4: 769-774.
- Fitzpatrick A, Theodorakis G, Vardas PTI, 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.
- Abi-Samra F, Maloney JD, Fouad-Tarazi FM, Castle LW. Head-up tilt testing: an important tool in the work-up of recurrent syncope of unknown etiology [resumen]. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 126.
- Abi-Samra F, Maloney JD, Fouad-Tarazi FM, Castle LW. The usefulness of head-up tilt testing and hemodynamic investigations in the workup of syncope of unknown origin. PACE 1988; 11: 1.202-1.214.
- Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla ATI. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. Am J Cardiol 1991; 68: 1.032-1.036.
- McIntosh S, Da Costa D, Kenny RA. Outcome of an integrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncope in elderly patients referred to a «syncope» clinic. Age Ageing 1993; 22: 53-58.
- Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Lolli G, Oddone DTI et al. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1.130-1.134.
- Rowe PC, Bou-Halaigah I, Kan JS, Calkins HTI. Is neurally mediated hypotension an unrecognized cause of chronic fatigue? Lancet 1995; 345: 623-624.
- Bou-Halaigah I, Rowe PC, Kan J, Calkins HTI. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. JAMA 1995; 274: 961-967.
- Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB et al. ACC Expert Consensus Document. Tilt table for assessing syncope. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 263-275.
- Almqvist 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.
- De Mey C, Enterling D. Variant responses impair the usefulness of passive upright tilt in drug research. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1988; 10: 57-64.
- Strasberg B, Rechavia E, Sagie A, Kusnec J, Mager A, Sclarovsky S et al. The head-up tilt table test in patients with syncope of unknown origin. Am Heart J 1989; 118: 923-927.
- Pongiglione G, Fish FA, Strasburger JF, Benson DW Jr. Heart rate and blood pressure response to upright tilt in young patients with unexplained syncope. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 165-170.
- Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Delise P, Bonso A, Piccolo E. Usefulness of head-up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. Am J Cardiol 1990; 65: 1.322-1.327.
- Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 125-130.
- Kapoor WN, Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol. A nonspecific test. Ann Intern Med 1992; 116: 358-363.
- Sheldon R, Killam S. Methodology of isoproterenol-tilt table testing in patients with syncope. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 773-779.
- Fouad FM, Sitthisook S, Vanerio G, Maloney J III, Okabe M, Jaeger F et al. Sensitivity and specificity of the tilt table test in young patients with unexplained syncope. PACE 1993; 16: 394-400.

40. Newman D, Lurie K, Rosenqvist M, Washington C, Schwartz J, Scheinman MM. Head-up tilt testing with and without isoproterenol infusion in healthy subjects of different ages. *PACE* 1993; 16: 715-721.
41. Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995; 129: 901-906.
42. Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* 1995; 92: 54-58.
43. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Menozzi C, Brignole M, Dinelli M et al. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1994; 127: 103-111.
44. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995; 76: 267-272.
45. Lurie KG, Dutton J, Mangat R, Newman D, Eisenberg S, Scheinman M. Evaluation of edrophonium as a provocative agent for vasovagal syncope during head-up tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1.286-1.290.
46. Ovadia M, Thoele D. Esmolol tilt testing with esmolol withdrawal for the evaluation of syncope in the young. *Circulation* 1994; 89: 228-235.
47. Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med* 1994; 97: 78-88.
48. Waxman MB, Yao L, Cameron DA, Wald RW, Roseman J. Isoproterenol induction of vasodepressor-type reaction in vasodepressor-prone persons. *Am J Cardiol* 1989; 63: 58-65.
49. Calkins H, Kadish A, Sousa J, Rosenheck S, Morady F. Comparison of responses to isoproterenol and epinephrine during head-up tilt in suspected vasodepressor syncope. *Am J Cardiol* 1991; 67: 207-209.
50. Moya i Mitjans A, Permanyer Miralda G, Sagristá Sauleda J, Mont Gibrau L, Rius Gelabert 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: 214-219.
51. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Intravenous cannulation alters the specificity of head-up tilt testing for vasovagal syncope in elderly patients. *Age Ageing* 1994; 23: 317-319.
52. De-Jong-de-Vos-van-Steenwijk CC, Wieling W, Johannes JM, Harms MP, Kuis W, Wesseling KH. Incidence and hemodynamic characteristics of near-fainting in healthy 6- to 16-year old subjects. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1.615-1.621.
53. Lipsitz LA, Marks ER, Koestner J, Jonsson PV, Wei JY. Reduced susceptibility to syncope during postural tilt in old age. Is beta-blockade protective? *Arch Intern Med* 1989; 149: 2.709-2.712.
54. Sheldon R. Effects of aging on responses to isoproterenol tilt-table testing in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1994; 74: 459-463.
55. Sheldon R, Splawinski J, Killam S. Reproducibility of isoproterenol tilt-table tests in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1.300-1.305.
56. Grubb BP, Wolfe D, Temesy Armos P, Hahn H, Elliott L. Reproducibility of head upright tilt table test results in patients with syncope. *PACE* 1992; 15: 1.477-1.481.
57. De Buitelir M, Grogan EW Jr, Picone MF, Casteen JA. Immediate reproducibility of the tilt-table test in adults with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1993; 71: 304-307.
58. Brooks R, Ruskin JN, Powell AC, Newell J, Garan H, McGovern BA. Prospective evaluation of day-to-day reproducibility of upright tilt-table testing in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1.289-1.292.
59. Ruiz GA, Scaglione J, Gonzalez Zuelgaray J. Reproducibility of head-up tilt test in patients with syncope. *Clin Cardiol* 1996; 19: 215-220.
60. Chen XC, Chen MY, Remole S, Kobayashi Y, Dunnigan A, Milstein S et al. Reproducibility of head-up tilt-table testing for eliciting susceptibility to neurally mediated syncope in patients without structural heart disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 755-760.
61. Fish FA, Strasburger JF, Benson DW Jr. Reproducibility of a symptomatic response to upright tilt in young patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1992; 70: 605-609.
62. Blanc JJ, Mansourati J, Maheu B, Boughaleb D, Genet L. Reproducibility of a positive passive upright tilt test at a seven-day interval in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1993; 72: 469-471.
63. Morillo CA, Leitch JW, Yee R, Klein GJ. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1.843-1.848.
64. Moya A, Permanyer Miralda G, Sagristá Sauleda J, Carné X, Rius T, Mont L 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: 65-69.
65. Natale A, Sra J, Dhala A, Wase A, Jazayeri M, Deshpande S et al. Efficacy of different treatment strategies for neurocardiogenic syncope. *PACE* 1995; 18: 655-662.
66. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patients with syncope. *Circulation* 1996; 93: 973-981.
67. Natale A, Geiger MJ, Maglio C, Newby KH, Dhala A, Akhtar M et al. Recurrence of neurocardiogenic syncope without pharmacologic interventions. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1.001-1.003.
68. 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.
69. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Ahmed R, Williams T, Sutton R. Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by head-up 60 degrees tilt. *PACE* 1991; 14: 13-19.
70. 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 syndrome. *Am J Cardiol* 1992; 69: 904-908.
71. Petersen ME, 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.
72. 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.
73. Petersen ME, Price D, Williams T, Jensen N, Riff K, Sutton R. Short AV interval VDD pacing does not prevent tilt induced vasovagal syncope in patients with cardioinhibitory vasovagal syndrome. *PACE* 1994; 17: 882-891.
74. Benditt DG, Petersen M, Lurie KG, Grubb BP, Sutton R. Cardiac pacing for prevention of recurrent vasovagal syncope. *Ann Intern Med* 1995; 122: 204-209.
75. Sra JS, Akhtar M. Cardiac pacing during neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 751-760.
76. Grubb BP, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L. Utility of upright tilt-table testing in the evaluation and management of syncope of unknown origin. *Am J Med* 1991; 90: 6-10.
77. Blanc JJ, Corbel C, Mansourati J, Genet L. Evaluation du traitement betabloquant dans les syncopes vasovagales reproduites par le test d'inclinaison. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84: 1.453-1.457.
78. López Candel J, Picó Aracil F, Sánchez Muñoz JJ, De la Morena G, Martínez Sánchez J, Salas J et al. Síncopa vasovagal maligna: diagnóstico y ensayo terapéutico basado en el test de ortostatismo (test de TILT). *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 28-33.
79. Balaji S, Oslizlok PC, Allen MC, McKay CA, Gillette PC. Neurocardiogenic syncope in children with a normal heart. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 779-785.
80. Scott WA, Pongiglione G, Bromberg BI, Schaffer MS, Deal BJ, Fish FA et al. Randomized comparison of atenolol and fludrocortisone acetate in the treatment of pediatric neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1995; 76: 400-402.

81. Cox MM, Perlman BA, Mayor MR, Silberstein TA, Levin E, Pringle L et al. Acute and long-term beta-adrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1.293-1.298.
82. Sra JS, Murthy VS, Jazayeri MR, Shen YH, Troup PJ, Avitall B et al. Use of intravenous esmolol to predict efficacy of oral beta-adrenergic blocker therapy in patients with neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 402-408.
83. Muller G, Deal BJ, Strasburger JF, Benson DW Jr. Usefulness of metoprolol for unexplained syncope and positive response to tilt testing in young persons. *Am J Cardiol* 1993; 71: 592-595.
84. Jhamb DK, Singh B, Sharda B, Kaul U, Goel P, Talwar KK et al. Comparative study of the efficacy of metoprolol and verapamil in patients with syncope and positive head-up tilt test response. *Am Heart J* 1996; 132: 608-611.
85. Cohen MB, Snow JS, Grasso V, Lehnert L, Goldner BG, Jadonath RL et al. Efficacy of pindolol for treatment of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1995; 130: 786-790.
86. Pérez Paredes M, Picó Aracil F, Ruipérez Abizanda JA, Martínez Sánchez J, Florenciano Sánchez R, Ruiz Martínez F et al. Uso de la escopolamina transdérmica en la prevención del síncope neurocardiográfico inducido mediante test de basculación. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 480-485.
87. Strieper MJ, Campbell RM. Efficacy of alpha-adrenergic agonist therapy for prevention of pediatric neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 594-597.
88. Milstein S, Buetikofer J, Dunnigan A, Benditt DG, Gornick C, Reyes WJ. Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt-induced hypotension-bradycardia. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1.339-1.344.
89. Kelly PA, Mann DE, Adler SW, Fuenzalida CE, Reiter MJ. Low dose disopyramide often fails to prevent neurogenic syncope during head-up tilt testing. *PACE* 1994; 17: 573-576.
90. Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L. Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistant upright tilt induced syncope. *PACE* 1993; 16: 458-464.
91. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Kip K, Brewster P. Use of sertraline hydrochloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 490-494.
92. Grubb BP, Kosinski D, Mouhaffel A, Pothoulakis A. The use of methylphenidate in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope. *PACE* 1996; 19: 836-840.
93. 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.
94. Lee TM, Su SF, Chen MF, Liau CS, Lee YT. Usefulness of transdermal scopolamine for vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 1996; 78: 480-482.
95. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Effect of beta blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol* 1996; 78: 536-539.
96. Mahanonda N, Bhuripanyo K, Kangkagate 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.
97. VASIS Group. Double-blind randomized study of etilefrine versus placebo in patients with tilt-induced recurrent vasovagal syncope. *Eur J Card Pacing Electrophysiol* 1993; 2: 164-168.
98. VASIS Group. Is dual-chamber pacing efficacious in treatment of neurally mediated tilt positive cardioinhibitory syncope?. Pacemaker vs no therapy: a multicenter randomized study. *Eur J Card Pacing Electrophysiol* 1993; 2: 169-172.