

## Revista Argentina de Cardiología Argentine Journal of Cardiology

JUNIO 2021 | Vol. 89 SUPL. 3

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

### Consenso Argentino para el Diagnóstico y Tratamiento del Síncope

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA



#### ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

#### **COMITÉ EDITOR**

RAÚL A. BORRACCI Universidad Austral, Buenos Aires

#### Director Adjunto JORGE THIERER

Instituto Universitario CEMIC, CABA

#### **Directores Asociados**

JOSÉ LUIS BARISANI JOSÉ LUIS BARISANI Hospital Presidente Perón, Buenos Aires DARÍO C. DI TORO Hospital Argerich, CABA MARÍA AMALIA ELIZARI

Instituto Cardiovascular Buenos Aires,

CLAUDIO C. HIGA Hospital Alemán, CABA LUCIANO LUCAS Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA WALTER M. MASSON Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

#### **Editor Consultor**

HERNÁN C. DOVAL Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

#### Delegado por la SAC

DAMIÁN HOLOWNIA Instituto Antonio Heluane Centro de Diagnóstico Médico, San Miguel de Tucumán, Tucumán

#### Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ Universidad de Buenos Aires

#### Vocales

BIBIANA DE LA VEGA Hospital Zenón Santillán, Tucumán JAVİER GUETTA Instituto Universitario CEMIC, CABA GUILLERMO E. LINIADO Hospital Argerich, CABA JORGE LOWENSTEIN Cardiodiagnóstico Investigaciones Médicas de Buenos Aires, CABA GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO Instituto Médico ENERI, CABA

Clínica La Sagrada Familia, CABA PABLO ROURA

Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, CABA JORGE C. TRAININI Universidad de Avellaneda, Buenos Aires MARIANO TREVISÁN

Sanatorio San Carlos, Bariloche, Río Negro

Consultor en Estadística, Buenos Aires JAVIER MARIANI Hospital El Cruce, Buenos Aires

Coordinación Editorial PATRICIA LÓPEZ DOWLING MARIELA ROMANO

#### COMITÉ HONORARIO

MARCELO V FLIZARI (ARGENTINA) GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA) JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

#### COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA) University of Perugia School of Medicine, Perugia ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU) Masonic Medical Research Laboratory BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU)

Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of BARANCHUK ADRIÁN (CANADÁ) Queen's University, Kingstor BAZÁN, MANUEL (CUBA) INCOR La Habana

BLANKSTEIN, RON Harvard Medical School (EEUU) BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)

Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona CABO SALVADOR, JAVIER Departamento de Ciencias de la Salud de la

Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of

CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona CHACHOUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)

Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, Paris DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU)

DEMARKA, ANI HONY N. (EL-UU)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARI, MARCELO (EE-UU)
Haward Medical School, Boston, MA
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)
Instituto Cardiológico. Quirónsalud-Teknon, Barcelona
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE-UU)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building,
Monneurodi PA

Wynnewood PA wysiniewodd, rharvey (EE.UU) Indiana University School of Medicine, Indianapolis FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)

University of Alberta, Edmonton, Alberta FERRARIO, CARLOS (EE.UU) Wake Forest University School of Medicine, Winston-

ROYAL BY MANCOS (GRAND RELAINA)
ROYAL BY MANCOS (GRAND RELAINA The Mount Sinai Medical Center, New York

FLATHER MARCUS (GRAN BRETAÑA)

GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA) Universidad Complutense de Madrid. Facultad de

JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA) Department of Cardiology, A Coruña University Hospital, La Coruña

KASKL ILIAN CARLOS (GRAN BRETAÑA) St George's University of London, Cardiovascular Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London Sciences Research Centre, Cranmer Terrai KHANDERIA, BIOY (EE. LUI)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU)
Duke University Medical Center, Durham
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación La Paz, Madrid LUSCHER, THOMAS (SUIZA) European Heart Journal, Zurich Heart House, Zürich, Switzerland MARZILLI, MARIO (ITALIA)

MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracio Department, Division of Cardiology,
University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
NANDA MANIA (EE ILII)

NANDA NAVIN (FF UU)

NANDA, NANDA (EE.OU) University of Alabama at Birmingham, Birmingham NEUBAUER, STEFAN University of Oxford and John Radcliffe Hospital (GRAN BRETAÑA

(GRAIN BRELIAWA MILSEN, DENNIS (NORUEGA) Department of Cardiology, Stavanger University Hospital, Stavanger PALACIOS, IGOR (EE.UU) Massachusetts General Hospital PANZA, JULIO (EE.UU)

MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC PICANO, EUGENIO (ITALIA) Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa PINSKI, SERGIO (EE.UU)

Cleveland Clinic Florida

Cleveland clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
SERRUYS, PATRICK W.
Imperial College (GRAN BRETAÑA)
SICOURI, SERGE (EE.UU)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
Libuscitis of Toronto, Ordario

University of Toronto, Ontario TOGNONI, GIANNI (ITALIA) Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti VENTURA, HÉCTOR (EE.UU)

Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)

University of Calgary, Calgary, Alberta ZIPES, DOUGLAS (FE UU) Indiana University School of Medicine, Indianapolis

#### SOCIEDAD ARGENTINA **DE CARDIOLOGÍA**

#### COMISIÓN DIRECTIVA

#### Presidente

ALEJANDRO R. HERSHSON

#### Presidente Electo

HÉCTOR R DESCHIE

#### Vicepresidente 1°

CLAUDIO R. MAJUL

#### Vicepresidente 2°

RODRIGO A. DE LA FABA

#### Secretario

RICARDO A. VILLARREAL

#### Tesorero

ENRIQUE FAIRMAN

#### Prosecretario

VERÓNICA I. VOLBERG

#### Protesorero

HÉCTOR R. GÓMEZ SANTA MARÍA

#### **Vocales Titulares**

BLANCA M. LOSADA MARIO J. SZEJFELD JULIO O. IBAÑEZ CLAUDIA M. CORTÉS

#### Vocal Suplentes

MARÍA D LUCONI DAMIÁN F HOLOWNIA RICARDO LEÓN DE LA FUENTE JORGE M. CASAS

#### **Presidente Anterior**

IOSÉ I NAVARRO ESTRADA

#### Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología. ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluída en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

#### **VOL 89 SUPLEMENTO 3 JUNIO 2021**

#### Dirección Científica y Administración

Azcuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

#### Consenso Argentino para el Diagnóstico y Tratamiento del Síncope Sociedad Argentina de Cardiología

#### SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

#### ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

**Director:** Dr. Maximiliano De Abreu<sup>MTSAC</sup> **Sub-Director:** Dr. Sebastián Peralta<sup>MTSAC</sup> **Secretario:** Dr. Mario Cesar Spennato<sup>MTSAC</sup>

#### Vocales

Dra. Laura Antonietti<sup>MTSAC</sup>
Dr. Fernando Garagoli
Dr. Ariel Kraselnik
Dr. Santiago Lynch
Dra. Paola Rojas
Dra. Milagros Seijo

#### Comité Asesor

Dr. Gustavo Giunta<sup>MTSAC</sup>
Dr. Ignacio Bluro<sup>MTSAC</sup>
Dr. Mariano Falconi<sup>MTSAC</sup>

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

# CONSENSO ARGENTINO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNCOPE Sociedad Argentina de Cardiología

#### Director

Claudio Militello $^{\mathrm{MTSAC}}$ 

#### Secretario

Nicolás Vecchio

#### Miembros del Comité de Redacción Definiciones, clasificación y fisiopatología Coordinación:

Gastón Albina<sup>MTSAC</sup>

#### Comité de Redacción

Gastón Albina<sup>MTSAC</sup> Francisco Bertolotti Gabriel Eidelman<sup>MTSAC</sup> Joaquín Jarma

#### Evaluación diagnóstica Coordinación:

Darío Di Toro $^{\rm MTSAC}$ , G. Aurora Ruiz $^{\rm MTSAC}$ 

#### Comité de Redacción

Darío Di Toro Analía Paolucci Valeria Piazza Santiago Sánchez Bustamante Mónica Rocchinotti G. Aurora Ruiz

#### Tratamiento Coordinación

David Doiny<sup>MTSAC</sup>

Mario Fitz  $Maurice^{MTSAC}$ 

#### Comité de Redacción

Pablo Agüero Fiama Caimi Guillermo Carnero David Doiny<sup>MTSAC</sup> Mario Fitz Maurice

Ricardo Speranza Rita Tepper

#### Temas especiales Comité de Redacción

Daniela Pastaro

#### Causas neurológicas Coordinación

Fabio Barroso

#### Comité de Redacción

Julieta Arena Fabio Barroso

#### Evaluación y manejo del paciente en la unidad de síncope

Comité de Redacción

Juan Cruz López Diez Iván Tello Santa Cruz

#### Miembros del Comité de Revisión

Andrés Bochoeyer<sup>MTSAC</sup> César Cáceres Monié<sup>MTSAC</sup> Marcelo Elizari Néstor Galizio<sup>MTSAC</sup> Hugo Grancelli<sup>MTSAC</sup> Carlos Labadet<sup>MTSAC</sup> Enrique Retyk<sup>MTSAC</sup>

 $\label{eq:continuous} \begin{array}{c} Eduardo\ Romano^{MTSAC}\\ Fernando\ Scazzuso\\ Alejandro\ Villamil^{MTSAC} \end{array}$ 

#### **AUTORES POR ÓRDEN ALFABÉTICO**

#### Dr. Pablo Agüero

Médico Cardiólogo Universitario UBA-SAC, Fellowship de Electrofisiología del Hospital Rivadavia

#### Dr. Gastón Albina<sup>MTSAC</sup>

Sub jefe de Electrofisiología y Arritmias. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)

#### Dra. Julieta Arena

Neuróloga, Sección de Movimientos Anormales, Departamento de Neurología, FLENI.

#### Dr. Fabio Barroso

Neurólogo, Jefe de la Sección de Enfermedades Neuromusculares, Departamento de Neurología. FLENI.

#### Dr. Francisco Bertolotti

Especialista en Electrofisiología. Hospital El Cruce Bs As, Hospital Español de La Plata

#### Dra. Fiama Caimi Martínez

Cardióloga - Sanatorio Privado San Gerónimo. Representante del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC).

#### Dr. Guillermo Carnero

Médico electrofisiólogo

Staff del Servicio de Electrofisiología. Hospital Universitario Fundación Favaloro

#### $\textbf{Dr. Dario Di Toro}^{\texttt{MTSAC}}$

Staff Electrofisiología Hospital Argerich y CEMIC.

#### Dr. David Doiny<sup>MTSAC</sup>

Médico Electrofisiólogo - Ex Director Consejo de Arritmias SAC. - Sanatorio Finochietto / FLENI

#### $\textbf{Dr. Gabriel Eidelman}^{\text{MTSAC}}$

Director del Consejo de Arritmias de la SAC.

#### **Dr. Mario Fitz Maurice** $^{\text{MTSAC}}$

Médico Cardiólogo Universitario Electrofisiólogo, Jefe Servicio de electrofisiología Hospital Rivadavia. Director curso superior de electrofisiología y arritmias SAC. Director Instituto Nacional de Arritmias INADEA.

#### Dr. Joaquin Jarma

Médico Staff de Unidad Coronaria del Sanatorio Anchorena San Martín.

Staff de Electrofisiología del grupo 4F

#### Dr. Juan Cruz López Diez

Jefe del Servicio de Electrofisiología del Hospital Militar Central. - Staff de Electrofisiología del Sanatorio Mater Dei y Trinidad Palermo

#### Dr. Claudio Militello<sup>MTSAC</sup>

Ex Director del Consejo de Arritmias de la SAC. Jefe de Electrofisiología de los Sanatorios Sagrado Corazón, Mater Dei, Trinidad Palermo y del Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento.

#### Dra. Analia Paolucci

Médica Especialista en Cardiología y Electrofisiología. Clínica San camilo.

#### Dra. Daniela Pastaro

Cardióloga Infantil . Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

#### Dra. Valeria Sabrina Piazza.

Médica Especialista en Cardiología - Sección Arritmias y Marcapasos- Hospital Churruca.

#### Dra. Mónica Rocchinotti

Médica del Hospital Militar Central - Jefa de Clínica de la Carrera Universitaria de Electrofisiología de la UNLP

#### Dr. Santiago Sánchez Bustamante

Médico Especialista en Cardiología - Hospital Italiano de Buenos Aires

#### Dr. Ricardo Speranza

Servicio de Electrofisiología y Dispositivos Cardíacos. Hospital Nacional Prof. A. Posadas

#### Dr. Iván A. Tello Santacruz

Médico Especialista en Cardiología - Staff de Electrofisiología - Hospital Británico de Buenos Aires

#### Dra. Rita Beatriz Tepper

Cardióloga. Médica de planta de la División Cardiología del Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Sección Síncope y Sección Cardio-Oncología, CABA.

#### Dr. Nicolás Vecchio

Especialista Universitario en Cardiología y Electrofisiología - Staff de Electrofisiología del Sanatorio de la Trinidad Palermo, Sanatorio Sagrado Corazón e Instituto de Trasplantes y Alta Complejidad

#### MIEMBROS DEL COMITÉ DE REVISIÓN POR ÓRDEN ALFABÉTICO

#### Dr. Andrés Bochoeyer<sup>MTSAC</sup>

Jefe del Servicio de Electrofisiología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutierrez - Ex director del Consejo de Arritmias de la SAC

#### Dr. César Cáceres Monié<sup>MTSAC</sup>

Jefe de electrofisiología del Hospital Británico de Buenos Aires. Ex director del consejo de Arritmias de las SAC. Ex director del curso superior de electrofisiología de la SAC . Ex presidente de distrito conurbano Norte de la SAC

#### Dr. Marcelo Elizari

Miembro Titular Academia Nacional de Medicina - Emeritus Fellow, American College of Cardiology

#### Dr. Nestor Oscar Galizio<sup>MTSAC</sup>

Director de la División de Electrofisiología. Hospital Universitario Fundación Favaloro - Director de la Carrera de Electrofisiología Cardiaca. Universidad René G Favaloro

#### $\textbf{Dr. Hugo Grancelli}^{\text{MTSAC}}$

Jefe del Servicio de Cardiología del Sanatorio Trinidad Palermo.

#### $\textbf{Dr. Carlos Labadet}^{\text{MTSAC}}$

Jefe de Electrofisiología del Hospital Dr. Cosme Argerich, CEMIC y Sanatorio Mendez

#### Dr. Erique Retyk<sup>MTSAC</sup>

Jefe del Servicio de Electrofisiología. Hospital Eva Perón, San Martín, Prov. de Bs. As.

#### Dr. Eduardo Romano

Cardiólogo Universitario. Especialista en Medicina Interna - Miembro fundador Equipo Interdisciplinario Disautonomía Htal de Clínicas. UBA

#### Dr. Fernando A. Scazzuso<sup>MTSAC</sup>

Jefe de Electrofisiología y Arritmias. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)

#### $\textbf{Dr. Alejandro Villamil}^{\text{MTSAC}}$

Médico Cardiólogo. Electrofisiólogo. Jefe de las secciones de Electrofisiología y Dispositivos de los Hospitales El Cruce, F. Santojanni y de la Clínica Sagrada Familia.



#### **VOL 89 SUPLEMENTO 3 JUNIO 2021**

# Índice

			ón
2.	Defi	nicion	es, clasificación y fisiopatología
	2.1		ción
	2.2		cación y fisiopatología
		2.2.1	Síncope reflejo o neuromediado
		2.2.2	Síncope por hipotensión ortostática
		2.2.3	Síndromes de intolerancia ortostática
		2.2.4	Síncope cardíaco
	2.3		miología
	2.4	Pronó	stico e impacto sobre en la calidad de vida
2	Freel		. dia
3.			n diagnóstica
	3.1		Picanéstica del gineana, Fa gineana?
			Diagnóstico del síncope. ¿Es síncope?
			Síncope en el servicio de urgencias
		3.1.3	Interrogatorio. Examen físico. Laboratorio. Registro electrocardiográfico
	2.2	3.1.4	Estratificación inicial del riesgo
	3.2		Pruebas básicas de la función autonómica
		3.Z.I	
			3.2.1.1 Maniobra de Valsalva
			3.2.1.2 Respiración profunda
			3.2.1.3 Bipedestación
			3.2.1.4 Maniobra de hand grip
		222	3.2.1.5 Monitorización ambulatoria o domiciliaria la presión arterial
		3.2.2	Métodos de Inducción
			3.2.2.1 Masaje del seno carotídeo
			3.2.2.2 Bipedestación activa
		222	3.2.2.3 Tilt test
		3.2.3	Monitorización electrocardiográfica (invasiva y no invasiva)
			3.2.3.1 Monitorización intrahospitalaria
			3.2.3.2 Monitorización con registro Holter
			3.2.3.3 Aplicaciones para <i>smartphone</i>
			3.2.3.4 Detectores de eventos
			3.2.3.5 Criterios diagnósticos
			3.2.3.6 Filmación del episodio
		224	3.2.3.7 Video electroencefalograma y ECG simultáneo
		3.2.4	Identificación de la enfermedad de base
			3.2.4.1 Ecocardiografía. Ecocardiografía de esfuerzo
		2 2 E	
		5.2.5	Pruebas de inducción para síncope arrítmico
			3
			3.2.5.3 Prueba de adenosina
4	Trata	mienta	<b>)</b> 2
₹.	4.1		pios generales del tratamiento del síncope
	4.1		niento del síncope reflejo o neuromediado
	4.2	/1 2 1	Formación y modificaciones del estilo de vida
			Maniobras de contrapresión
			Entrenamiento con basculación
			Tratamiento farmacológico
		7.∠.⊤	- 11 a tall 11 to 1 a l 11 l a coloque o

	4.2.4.2 Agonistas alfa
	4.2.4.3 Betabloqueantes
	4.2.4.4 Otros fármacos
4.2	4.2.4.5 Tratamientos con nuevos fármacos para subgrupos específic
4.3	
	4.3.1 Formación y medidas en el estilo de vida
	4.3.2 Hidratación e ingesta de sal adecuadas
	4.3.3 Maniobras de contrapresión
	4.3.4 Medidas de compresión abdominal y medias compresivas
	4.3.6 Tratamiento farmacológico
	4.3.7 Manejo del tratamiento hipotensor
11	Estimulación cardíaca
4.4	4.4.1 Estimulación cardíaca del síncope reflejo
	4.4.2 Estimulación cardíaca del síndrome del seno carotídeo
	4.4.3 Estimulación cardíaca del sindionie del seno carotideo
	adenosinaadenosina
	4.4.4 Elección del modo de estimulación
45	Arritmias cardíacas como causa primaria de síncope
7.5	4.5.1 Disfunción intrínseca sinoauricular
	4.5.2 Alteración del sistema de conducción auriculoventricular
	4.5.3 Bloqueo de rama y síncope de causa desconocida
	4.5.4 Taquicardia paroxística supraventricular
	4.5.5 Taquicardia ventricular
4.6	
	medad cardiovascular
	4.6.1 Síncope de causa desconocida en pacientes con alto riesgo de muerto
	súbita cardíaca
	4.6.2 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
	4.6.3 Miocardiopatía hipertrófica
	4.6.4 Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho
	4.6.5 Canalopatías. Trastornos arritmogénicos hereditarios
5. Tema	as especiales
5.1	Síncope en pacientes con comorbilidades y fragilidad
	Síncope en niños y adolescentes
	as neurológicas
6 Cauc	
	Trastornos neurológicos con hinotensión ortostática
6.1	
	Trastornos neurodegenerativos centrales
6.1	Trastornos neurodegenerativos centrales
6.1	Trastornos neurodegenerativos centrales  6.2.1 Falla autonómica pura  6.2.2 Enfermedad de Parkinson
6.1 6.2	Trastornos neurodegenerativos centrales  6.2.1 Falla autonómica pura  6.2.2 Enfermedad de Parkinson  6.2.3 Atrofia multisistémica
6.1 6.2 6.3	Trastornos neurodegenerativos centrales  6.2.1 Falla autonómica pura  6.2.2 Enfermedad de Parkinson  6.2.3 Atrofia multisistémica  Neuropatías periféricas
6.1 6.2 6.3 6.4	Trastornos neurodegenerativos centrales 6.2.1 Falla autonómica pura
6.1 6.2 6.3 6.4 6.5	Crisis epilépticas Trastornos cerebrovasculares
6.1 6.2 6.3 6.4	Trastornos neurodegenerativos centrales
6.1 6.2 6.3 6.4 6.5	Trastornos neurodegenerativos centrales
6.1 6.2 6.3 6.4 6.5	Trastornos neurodegenerativos centrales 6.2.1 Falla autonómica pura
6.1 6.2 6.3 6.4 6.5	Trastornos neurodegenerativos centrales
6.1 6.2 6.3 6.4 6.5	Trastornos neurodegenerativos centrales  6.2.1 Falla autonómica pura

#### **Abreviaturas**

ACV	Accidente cerebrovascular	MCH	Miocardiopatía hipertrófica
ΑV	Aurículo-ventricular	MSC	Masaje del seno carotídeo
BAV	Bloqueo aurículo-ventricular	PA	Presión arterial
BNP	Péptido natriurético cerebral	PAS	Presión arterial sistólica
CDI	Cardiodesfibrilador implantable	PAD	Presión arterial diastólica
ECG	Electrocardiograma	PTC	Pérdida transitoria de la conciencia
EEG	Electroencefalograma	SNA	Sistema nervioso autónomo
EEF	Estudio electrofisiológico	SQTL	Síndrome de QT largo
FC	Frecuencia cardíaca	TV	Taquicardia ventricular
HCT	Hipoperfusión cerebral transitoria	TAC	Tomografía axial computada
НО	Hipotensión ortostática	RMN	Resonancia magnética nuclear
HTA	Hipertensión arterial		

#### Consenso Argentino para el Diagnóstico y Tratamiento del Síncope Sociedad Argentina de Cardiología

#### 1. INTRODUCCIÓN

Las guías de prácticas clínicas y los consensos de expertos son documentos que tienen como objetivo presentar a la comunidad científica las evidencias relevantes disponibles sobre un tema en particular.

Tienen como propósito colaborar con los médicos en la evaluación de los beneficios y los riesgos de diferentes procedimientos diagnósticos y terapéuticos respecto de una patología en especial.

Suelen ser de suma utilidad al momento de valorar un paciente con una patología específica, ya que proporcionan en forma resumida y compacta una actualización del tema específico con las correspondientes estrategias para la toma de decisiones.

Es así que, si bien estos documentos no intentan reemplazar el criterio propio de cada médico, son extremadamente útiles para el manejo clínico cotidiano.

El síncope es un problema médico común que afecta a un porcentaje elevado de la población en algún momento de la vida. Si bien puede tener una evolución benigna, también puede ser la causa de lesiones serias o relacionarse con eventos cardíacos letales.

La población que presenta un síncope es heterogénea, por lo que el pronóstico varía significativamente según su causa y con dependencia de las comorbilidades asociadas.

De esta manera, la evaluación del síncope y la correspondiente estratificación del riesgo asociada con él es tan importante como desafiante.

A nivel internacional, se han publicado guías para el manejo general del síncope, que son sometidas a completas revisiones periódicas.

En el año 2012, la Sociedad Argentina de Cardiología elaboró y publicó el primer Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento del Síncope.

Este año, desde el Área de Normas y Consensos de la SAC se decidió realizar un nuevo documento con el objetivo de renovar el anterior.

Sobre la base de la evidencia disponible y a las necesidades y posibilidades del medio local, un conjunto de expertos en síncope elaboró este nuevo consenso.

Se constituyó un grupo de tareas multidisciplinario en el que, además de cardiólogos con amplia experiencia en el tema, se incluyeron especialistas en neurología, que aportaron su óptica en el abordaje de esta entidad tan compleja. Destacamos además que un representante de Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC) fue parte del comité de redacción.

El objetivo buscado fue unificar criterios y conductas en busca de racionalizar y optimizar recursos diagnósticos y terapéuticos así como establecer pautas para el seguimiento clínico de los pacientes con síncope, de acuerdo a la realidad académica y socio-económica de nuestro país.

El resultado es un extenso y completo documento que incorporó múltiples aspectos relacionados con el síncope. Destacamos, además, que se triplicó el número de citas bibliográficas incorporadas respecto de la edición anterior.

El nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de cada opción diagnóstica o terapéutica en particular se determinaron de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las Tablas 1 y 2.

#### 2. DEFINICIONES, CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

#### 2.1 Definición

El síncope se define como la pérdida transitoria de la conciencia (PTC) de comienzo rápido, corta duración y con recuperación espontánea y completa. Esta definición fue aceptada hace más de 15 años y no sufrió variaciones a lo largo del tiempo. (1) El mecanismo primario que genera el síncope es la hipoperfusión cerebral transitoria (HCT). (2)

#### 2.2 Clasificación y fisiopatología

La PTC es una entidad muy prevalente, por lo que es motivo frecuente de consulta al servicio de emergencias. Abarca una serie de patologías que se caracterizan por desconexión del entorno, real o aparente, asociada, en general, con pérdida del tono postural, falta de respuesta y amnesia respecto del período de inconsciencia.

Es importante destacar que el concepto de recuperación espontánea diferencia al síncope de la parada cardíaca. Descartadas las causas por traumatismo cráneo-encefálico, los dos principales diagnósticos diferenciales que deben realizarse de las PTC no traumáticas son el síncope y determinados trastornos neurológicos específicos.

Tabla 1. Grados de evidencia

# Clase I Evidencia y/o acuerdo global de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo Clase II Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento Clase IIa El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia Clase IIb La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión Clase III Evidencia o acuerdo global de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial

Tabla 2. Niveles de recomendaciones

Grados de recomendación. Definición			
Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos con distribución aleatoria o metaanálisis		
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico con distribución aleatoria o de grandes estudios sin distribución aleatoria		
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, práctica habitual		

De tal manera, algunas entidades neurológicas pueden presentarse con PTC o cuadros paroxísticos que, en ocasiones, cursan con pérdida del tono o la conciencia transitorios y episódicos. La relación entre el síncope y diferentes cuadros neurológicos, así como los posibles diagnósticos diferenciales se abordan en la sección 6.

Con menos frecuencia, el seudosíncope psicógeno y el síncope psicógeno real secundario a hiperventilación representan un verdadero reto diagnóstico, y su aceptación como causa primaria debe ser de exclusión.

Si bien el interrogatorio puede ser confuso ciertas características ayudan a su diagnóstico. Habitualmente, la frecuencia de episodios suele ser exageradamente elevada (incluso varios por día) como así también su duración, donde los pacientes permanecen inmóviles en el suelo durante largos minutos.

Es importante remarcar que el antecedente de enfermedad psiquiátrica no debe sesgar hacia el diagnóstico de seudosíncope psicógeno. (3)

Las caídas inexplicadas que ocurren frecuentemente en ancianos es otro diagnóstico diferencial que considerar. El síncope puede clasificarse en dos grandes grupos etiológicos: síncope cardíaco y síncope por alteración autonómica; se incluyen en este último el síncope reflejo o neuromediado con todas sus variantes y el síncope por hipotensión ortostática. (4)

### Síncope por alteración autonómica 2.2.1 Síncope reflejo o neuromediado

Bajo esta denominación se incluye una serie de trastornos que comparten una misma fisiopatología, caracterizada por la falla transitoria de los mecanismos autonómicos del control cardiovascular. (5)

La fisiopatología general del síncope reflejo se suele sintetizar como una activación del reflejo de Bezold-Jarish con la consecuente vasodilatación o bradicardia que llevan a la HCT. Un cese súbito del flujo sanguíneo cerebral de solo 6-8 s puede producir una pérdida completa de la conciencia. Una presión arterial sistólica (PAS) de 50-60 mmHg en el corazón genera una PAS de 30-45 mmHg en el cerebro en posición erecta lo cual, causa la pérdida de la conciencia y consecuentemente del tono postural. (6, 7)

La presión arterial (PA) sistémica está determinada por el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica total, con lo cual una caída en cualquiera de estos dos factores puede generar síncope. A menudo, ambos mecanismos actúan conjuntamente, aunque con distintos grados de intensidad.

Hay distintas formas de clasificar al síncope neuromediado.

Según el mecanismo que predomine, se puede clasificar al síncope reflejo como *vasomotor* cuando predomina la caída de la presión arterial; *cardioinhibitorio*, cuando predomina la bradicardia; y *mixto*, cuando ambos mecanismos participan en forma simultánea.

Como se describe en la Figura 1, el síncope reflejó también se puede clasificar de acuerdo con el desencadenante, lo cual tiene implicancia clínica en el diagnóstico y el tratamiento:

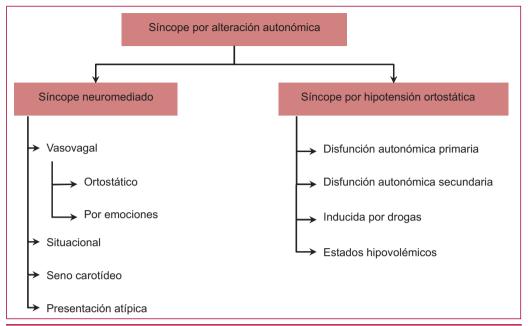


Fig. 1. Se describen los diferentes tipos de síncopes por alteración autonómica según se definen como neuromediados o por hipotensión ortostática.

- Vasovagal: Incluye al ortostático y al síncope por emociones que sean consecuencia de miedo, pánico a la instrumentación, fobia a la sangre, etc. Habitualmente, tiene síntomas prodrómicos de activación autonómica (sudor, sensación de calor o frío, náuseas, palidez).
- Situacional: Es aquel que se produce en situaciones específicas, como micción, risa, estornudo, tos, estimulación gastrointestinal (tragar, defecar). En todos estos, interviene la activación de mecanorreceptores locales como vía aferente del arco reflejo.
- Síncope del síndrome del seno carotídeo: Se produce por compresión de dicho seno. En su forma espontánea, es poco frecuente, pero en su forma provocada adquiere importancia como causa del síncope en el anciano. El diagnóstico del síndrome requiere la reproducción de los síntomas espontáneos durante el masaje del seno carotídeo o una pausa mayor de 6 s en pacientes que tengan síncope de origen desconocido compatible con un mecanismo reflejo. (8)
- Presentación atípica: Este término se emplea para describir el síncope reflejo que se presenta por desencadenantes no identificados o, aparentemente, sin desencadenantes y tiene una presentación atípica, como, por ejemplo, la ausencia de pródromos.

#### 2.2.2 Síncope por hipotensión ortostática

La hipotensión ortostática (HO) es una causa muy frecuente de síncope. (9) Su forma de presentación clínica puede ser muy diversa, y su prevalencia varía del 6% al 35% en las distintas series, según la edad y la presencia de comorbilidades asociadas. (10-14)

El mecanismo fisiopatológico que media la HO se caracteriza por una acumulación excesiva de volumen sanguíneo en la circulación esplácnica y de los miembros inferiores. En bipedestación, esta situación genera una caída del retorno venoso y, por consiguiente, del gasto cardíaco, lo cual conduce al síncope. En condiciones normales el SNA genera una respuesta compensadora que modifica el tono vascular, la frecuencia y la contractilidad cardíaca. Sin embargo, en algunos individuos esta respuesta es deficiente o inadecuada al ser incapaces las fibras simpáticas cardiovasculares de aumentar la resistencia vascular total en ortostatismo. (15,16) Esta falla en los mecanismos de respuesta puede aparecer como consecuencia de una disfunción autonómica primaria o secundaria asociados a estados hipovolémicos o como efecto secundario de la utilización de determinados fármacos.

Clasificación de la hipotensión ortostática:

- Hipotensión ortostática clásica: Se refiere a la caída progresiva y sostenida de la PAS >20 mmHg o de la presión arterial diastólica (PAD) >10 mmHg, como así también a una caída de la PAS <90 mmHg, dentro de los 3 primeros minutos de una prueba de bipedestación activa o pasiva con mesa basculante (tilt test).</li>
- Hipotensión ortostática tardía o retardada: el fallo de los mecanismos adaptativos suele ser gradual, por lo que tiene como resultado una caída progresiva de la PAS >20 mmHg (o 30 mmHg en los pacientes hipertensos)

que aparece en los 3-7 min de realizada la prueba ortostática. Es común en personas de edad avanzada que toman diuréticos o vasodilatadores.

- Hipotensión ortostática inicial: Se define como una caída inicial transitoria de la PAS >40 mmHg, o de la PAD >20 mmHg, con recuperación luego de los 30 s. El mecanismo de esta forma de ortostatismo involucra un desajuste entre la caída repentina del retorno venoso y la respuesta vasoconstrictora compensatoria, y suele estar relacionada con estados de desacondicionamiento físico. (16)
- Hipotensión ortostática neurogénica: Representa un subtipo de HO debido a una disfunción en el sistema nervioso autónomo (SNA), y no únicamente a la presencia de gatillos ambientales. Puede ser consecuencia de un daño tanto en el centro como en la periferia. (17, 18)
  - Desde un punto de vista clínico, podemos diferenciar varios tipos de HO:
- Inducida por la ingesta de fármacos: Secundario al uso de vasodilatadores o diuréticos, ingesta de alcohol, drogas antidepresivas con efecto central, fenotiazina, etc.
- Secundaria a estados hipovolémicos: Depleción de volumen secundaria a baja ingesta de líquido o por aumento de las pérdidas insensibles (vómito, diarrea), cuadros hemorrágicos.
- Hipotensión ortostática por causa neurológica:
  - ✓ Disfunción autonómica generada por trastornos neurodegenerativos: atrofia multisistémica, enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy, falla autonómica pura.
  - ✓ *Disfunción autonómica secundaria*: Diabetes, amiloidosis, lesión de la médula espinal, neuropatía autonómica autoinmune o para neoplásica.

En cuanto al pronóstico de la HO, si bien muchas veces representa un estado oligosintomático y subdiagnosticado, su presencia se ha visto asociada en forma independiente a un aumento en el riesgo de mortalidad, y de la incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y al desarrollo de fibrilación auricular. (19, 20)

#### 2.2.3 Síndrome de intolerancia ortostática (síndrome de taquicardia postural ortostática)

El síndrome de intolerancia ortostática hace referencia a un conjunto de síntomas frecuentes, recurrentes o persistentes, que aparecen con la bipedestación y mejoran al sentarse o con el decúbito. Estos síntomas pueden estar acompañados de cambios hemodinámicos, incluido un descenso de la presión arterial, que generalmente no cumple con los criterios de ortostatismo, o un incremento de la frecuencia cardíaca (FC) (>30 lpm). (19) Esta última puede ser compensatoria o, en ocasiones, inapropiada, que alcanza valores de frecuencia mayores que los 120 lpm en respuesta a la bipedestación. Dentro de los síntomas más frecuentes se destacan: mareos, visión borrosa, palpitaciones, temblores, debilidad generalizada, intolerancia al ejercicio o fatiga compensatoria. La presencia de síncope como forma de presentación es relativamente infrecuente. (20, 21)

#### 2.2.4 Síncope cardíaco (Figura 2) Síncope por trastornos del ritmo

Es la forma más frecuente de síncope cardíaco. El mecanismo fisiopatológico primario está mediado por la caída del gasto cardíaco. Como factores concurrentes intervinientes se describen la función ventricular, el origen de la

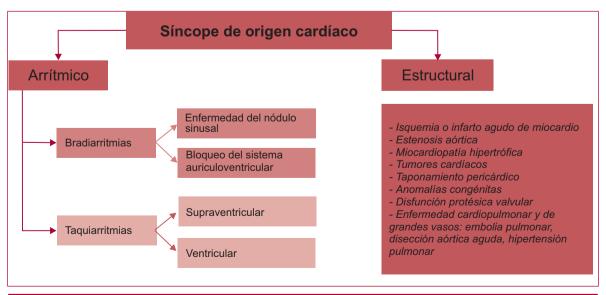


Fig. 2. Se describen los diferentes tipos de síncopes de origen cardíaco según se definen como arrítmico o estructural.

arritmia (supraventricular o ventricular), la frecuencia cardíaca baja o alta, la posición al momento de la arritmia (de pie o sentado), la activación del reflejo de Bezold-Jarish y el ajuste de la compensación vascular que median los reflejos de vasoconstricción por activación de barorreceptores. (22)

#### Enfermedad del nódulo sinusal

El síncope se produce como consecuencia de pausas prolongadas secundarias a la disminución del automatismo sinusal o por alteraciones de la conducción sinoauricular. En ambos casos asociados a un mecanismo de escape ineficiente. (23)

Entre las causas, se incluyen patologías orgánicas del nódulo sinusal, respuestas secundarias a fármacos (bloqueantes de los receptores beta, de los canales de calcio o inhibición selectiva de la corriente If) alteraciones neurovegetativas, como el aumento del tono vagal, respuestas inmunes secundarias a miocardiopatía chagásica crónica o dilatada idiopática. (24)

#### Bloqueo aurículo-ventricular (BAV)

Se debe considerar la forma de presentación (aguda, crónica o paroxística), la localización anatómica del bloqueo y su etiopatogenia suelen ser orientadores para el manejo. El BAV adquirido de segundo grado tipo Mobitz II, de alto grado o completo son causas frecuentes y graves de síncope.

El electrocardiograma (ECG) permite separar dos grupos con características clínicas particulares que orientan al diagnóstico y a la conducta terapéutica: 1) BAV con complejo QRS angosto y 2) BAV con complejo QRS ancho. (24)

El cuadro clínico resultante y los síntomas subyacentes van a depender del automatismo de los marcapasos subsidiarios, en general más inestables, como el ritmo del nodo AV (aurículo-ventricular) o el idioventricular.

#### **Taquiarritmias**

El síncope puede asociarse a taquiarritmias ventriculares o menos frecuentemente supraventriculares.

Cuando el síncope se presenta en el contexto de una taquicardia paroxística supraventricular, suele producirse al inicio. La conciencia suele recuperarse, antes de que la taquicardia se interrumpa, en respuesta a la compensación vascular. (25)

Las taquicardias ventriculares monomórficas suelen asociarse a cardiopatía estructural (isquémica o no isquémica). Las taquicardias ventriculares polimórficas, pueden manifestarse como consecuencia de canalopatías cardíacas (QT largo o corto, síndrome de repolarización precoz maligno, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular catecolaminérgica, etc.), isquemia miocárdica o efecto proarrítmico de algunas drogas. (26) Este último puede ser por efecto primario o directo (principalmente como efecto adverso de drogas antiarrítmicas), o indirecto como resultado de alteraciones metabólicas, cambios autonómicos, prolongación del intervalo QT (antiarrítmicos, vasodilatadores, psicotrópicos, antimicrobianos, antihistamínicos no sedantes).

En el síndrome de QT largo (SQTL) congénito, la *torsades de pointes* se produce por un aumento brusco adrenérgico, la excitación o un estímulo auditivo como principales causas.

#### Síncope por cardiopatía estructural

En este caso, el síncope se produce cuando la demanda circulatoria supera la capacidad limitada del corazón de incrementar el gasto cardíaco (estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica [MCH] obstructiva, mixoma, cardiopatías congénitas, enfermedad o taponamiento del pericardio, tromboembolia o hipertensión pulmonar, anomalías coronarias, etc.). Pero también suelen clasificarse dentro de este grupo los síncopes que se presentan en el contexto de ciertas miocardiopatías de diferentes etiologías que en última instancia predisponen a un síncope arrítmico.

#### 2.3 Epidemiología

El síncope es un motivo de consulta habitual en consultorio y a los servicios de emergencia, donde representa el 1% de todas las consultas. El síncope reflejo es el mecanismo más frecuente y, dentro de este, el vasovagal representa el 60% de las consultas. (27) Es muy prevalente en la juventud, con predominio en mujeres. El primer episodio suele producirse entre los 10 y los 30 años.

Se describe un incremento en la incidencia y recurrencia de síncope con la edad, desde 5,7 episodios por cada mil pacientes entre los 60 y 69 años, al 11% en mayores de 70. (28) Datos de nuestro país estiman una prevalencia de síncope en la población general del 18,5%, sin embargo, solo el 55% de las personas consultan al médico como consecuencia de este. (29)

#### 2.4 Pronóstico e impacto en la calidad de vida

Aunque rara vez el síncope puede llevar a la muerte, frecuentemente genera inseguridad y ansiedad, en especial cuando se presenta en forma brusca e inesperada, lo que expone al paciente a traumatismos de menor o mayor gravedad. Este cuadro de ansiedad debe ser abordado en forma multidisciplinaria. La recurrencia del síncope es variable, pero en el caso de episodios vasovagales es elevada, alcanza el 30% a los 3 años. (30, 31)

Por otro lado, teniendo en cuenta las variadas posibilidades diagnósticas y los diferentes pronósticos, se corre el riesgo de sobreactuar en pacientes con causas benignas, con el consiguiente aumento de los costos en salud, o de infravalorar causas potencialmente graves.

El pronóstico está en relación con las comorbilidades del paciente y se asocia en forma directa con la presencia de cardiopatía estructural.

En general, el síncope reflejo suele tener un buen pronóstico. (32) Sin embargo, en presencia de cardiopatía estructural o enfermedad eléctrica primaria el síncope debe ser interpretado como un signo de alarma y obliga a tomar conducta, ya que puede estar precediendo a una muerte súbita. (33)

Los pacientes afectados con hipotensión ortostática representan un espectro de pacientes diverso con un peor pronóstico, en especial en aquellos en que se documenta una disautonomía primaria o secundaria a otra enfermedad.

#### 3. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

#### 3.1 Evaluación inicial

#### 3.1.1 Diagnóstico del síncope. ¿Es síncope?

El abordaje de un paciente con síncope representa un verdadero desafío, ya que, además de la necesidad de realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas que presentan PTC, se deben distinguir distintos mecanismos fisiopatológicos que lo desencadenan y hacen que, según su etiología, varíe el pronóstico a corto y largo plazo.

Por lo tanto, los objetivos principales de nuestra evaluación inicial estarán orientados a reconocer con rapidez las causas más graves y potencialmente letales.

Es necesario en primera instancia poder determinar si hubo o no PTC, y si esta se debe a un episodio sincopal. Para poder definir que hubo PTC deben estar presentes cuatro características específicas: la duración corta, el control motor anormal, la falta de respuesta y la amnesia respecto del momento de la inconsciencia. En el caso de que no se respete alguna de estas características, el enfoque diagnóstico deberá orientarse hacia otras entidades como seudosíncope psicógeno o caídas.

En segunda instancia, debe discriminarse si la PTC se debe a HCT o a otro mecanismo.

El principal diagnóstico diferencial del síncope se presenta con la epilepsia (ver sección 6, "Causas neurológicas"). En ocasiones, el interrogatorio inicial no es categórico para separar ambas entidades. En ese caso, la evaluación neurológica se iniciará en forma paralela a la del síncope.

Otras causas neurológicas, como el síndrome de robo de la subclavia y el ataque de isquemia transitoria en el terreno carotídeo o vértebro-basilar, suelen presentar signos de foco.

#### 3.1.2 Síncope en el servicio de emergencias

El objetivo principal de la evaluación del síncope en el servicio de emergencias es determinar quiénes son los pacientes que requerirán hospitalización.

El criterio para hospitalizar a un paciente que ingresa por síncope está basado en la causa subyacente y el riesgo de eventos cardiovasculares tempranos asociados.

La tasa de hospitalización de los pacientes con síncope es muy variable, pero tiende a ser elevada, sin embargo, la mortalidad es relativamente baja (alrededor del 0,8% a los 30 d), la mitad de estos eventos se producen fuera del hospital. (34, 35)

En general, se suelen hospitalizar un elevado porcentaje de pacientes con síncope de bajo riesgo, lo que genera una ineficaz utilización de los recursos hospitalarios y expone al paciente a complicaciones relacionadas con una internación innecesaria. (36)

La internación cobra sentido si el paciente presenta una causa subyacente que podrá ser tratada en forma aguda o tiene predictores de riesgo de eventos cardiovasculares mayores.

Cuando el síncope se produce en el contexto de una cardiopatía aguda, esta es la que determina el procedimiento que seguir y el pronóstico a corto plazo.

Algunas de las patologías subyacentes cardiovasculares y no cardiovasculares pueden identificarse después de una evaluación inicial en un servicio de emergencias. (36)

Se pueden definir grupos de riesgo con características bien diferenciadas. Los pacientes de alto riesgo, que son los que presentan mayor probabilidad de que el síncope haya sido de causa cardíaca. Aquí se incluyen los que exhiben enfermedad cardíaca estructural y trastornos eléctricos primarios, ambos factores de riesgo para muerte súbita y mortalidad total en pacientes que padecen un cuadro sincopal. (4,37)

Los pacientes de bajo riesgo son aquellos con síncopes reflejos, hipotensivos no reflejos y pacientes sin cardiopatía. Los pacientes con riesgo intermedio, que son los más difíciles de definir, dado que tienen características de ambos grupos y que son los candidatos ideales para ser evaluados en unidades de síncope (ver sección 7, "Evaluación y manejo del paciente en la unidad de síncope").

La evaluación básica de un paciente que ingresa por síncope a un servicio de emergencias incluye un interrogatorio exhaustivo sobre las características del síncope, la realización de un examen físico detallado, un laboratorio y electrocardiograma de 12 derivaciones. (36)

#### ¿A quiénes tenemos que hospitalizar?

Los pacientes que se encuadren en alguno de los enunciados siguientes deberán permanecer hospitalizados para estudios posteriores y eventuales tratamientos:

- Cualquier enfermedad potencialmente grave que coexista y requiera la hospitalización del paciente.
- Lesiones asociadas como consecuencia del síncope.
- Necesidad de otras pruebas urgentes o tratamiento que no se puedan realizar en la unidad de observación (monitorización, ecocardiografía, prueba de esfuerzo, estudio electrofisiológico [EEF], angiografía, interrogación de dispositivo de estimulación, etc.).
- Necesidad de tratamiento del síncope.

Los pacientes que requerirán observación (idealmente en una unidad de síncope) son aquellos con las siguientes afecciones:

- Cardiopatía estructural estable conocida.
- Enfermedad crónica grave.
- Síncope durante el ejercicio.
- Síncope en supinación o sedestación.
- Síncope sin pródromos.
- Palpitaciones en el momento del síncope.
- Bradicardia sinusal inadecuada o bloqueo sinoauricular.
- Sospecha de mal funcionamiento del dispositivo o intervención inadecuada.
- Complejo QRS preexcitado.
- Taquiarritmia supraventricular o fibrilación auricular.
- ECG compatible con trastorno arritmogénico heredado.
- ECG compatible con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho.

En definitiva cada servicio de emergencias deberá buscar dentro de sus posibilidades, las herramientas diagnósticas con las que cuenta a la hora de evaluar el riesgo y plantear algoritmos de manejo de cada paciente para lograr la optimización de los recursos.

#### 3.1.3 Interrogatorio. Examen físico. Laboratorio. Registro electrocardiográfico

El interrogatorio es una poderosa herramienta diagnóstica, existe acuerdo en que una correcta anamnesis, en conjunto con el examen físico y el electrocardiograma, son imprescindibles para establecer el mecanismo del síncope. (38-40)

Se debería realizar una detallada anamnesis sobre los episodios previos y el actual, así como el relato de testigos presenciales. Es fundamental evaluar la existencia de pródromos (síntomas vegetativos, palpitaciones, dolor precordial, etc.); la posición en la cual se encontraba el paciente o si estaba realizando alguna actividad en particular (reposo, ejercicio físico, bipedestación prolongada); si hubo movimientos anormales, convulsiones, mordedura de lengua o pérdida del control de esfínteres; la duración del episodio y la forma de recuperación (síntomas neurológicos focales, dolor torácico).

Se deben relevar antecedentes personales de enfermedades cardiovasculares o neurológicas, medicación, presencia de factores de riesgo cardiovasculares, síncopes previos y su evolución temporal, edad de inicio y características de episodios previos. Además, los antecedentes familiares de muerte súbita, síncope o cardiopatía.

Si bien se reconoce la importancia del interrogatorio en el proceso diagnóstico, este presenta algunas limitaciones:

- Suele aportar pocos detalles en los pacientes ancianos.
- Ante la frecuente imposibilidad de constatar efectivamente el mecanismo actuante durante el episodio sincopal, la etiología de algunos episodios se ha definido por el mismo interrogatorio (por ejemplo, síncopes situacionales).
- En ocasiones, la descripción de los episodios no es característica de una etiología determinada o puede variar entre diferentes episodios de un mismo paciente con síncopes reiterados.

Se han propuesto distintos scores diagnósticos basados en el interrogatorio como el Calgary Syncope Symptom Score, que mostró una buena sensibilidad y especificidad en las cohortes de derivación y validación. Sin embargo, cuando se evaluó su performance en un estudio posterior, la especificidad bajó considerablemente manteniendo sólo una aceptable sensibilidad. (39, 40) Un metaanálisis concluyó que diez variables clínicas se asociaron significativamente con el síncope cardíaco: edad, sexo, cardiopatía estructural, bajo número de episodios, pródromo breve o ausente, síncope supino, síncope de esfuerzo y ausencia de náuseas, diaforesis y visión borrosa. (41)

*Examen físico*: Los exámenes clínico, cardiológico y neurológico deben ser completos. La exploración física debe incluir mediciones de la presión arterial en decúbito y de pie y valorar la presencia de hipotensión ortostática.

Hay que tener en cuenta que, en los pacientes ancianos, esta se puede retrasar hasta 30 minutos. (Clase IIa, nivel de evidencia C).

Laboratorio: Los análisis de sangre serán solicitados según el cuadro clínico que presente el paciente. Por ejemplo, si se sospecha anemia grave o hemorragia, el hematocrito o hemoglobina son imprescindibles; el recuento de glóbulos blancos, el ionograma en plasma y la glucemia se solicitarán si se sospechan procesos infecciosos o trastornos electrolíticos; la saturación de oxígeno y análisis de gases en sangre si se sospecha hipoxia; determinación de troponina ante la sospecha de síncope relacionado con isquemia cardíaca; prueba de dímero D si el cuadro sugiere embolia pulmonar, etc.

Es importante resaltar que los datos de laboratorio no solo aportan información diagnóstica, sino que también nos brindan información pronóstica. Se han relacionado los valores elevados de urea en sangre, troponina, péptido natriurético cerebral (BNP) y caída del hematocrito con eventos clínicos serios a corto plazo. (42)

Registro electrocardiográfico (ECG): Como hemos visto, las arritmias son las causas cardíacas más comunes de síncope (tanto las bradiarritmias como las taquiarritmias), por lo cual el registro electrocardiográfico es una herramienta de gran valor dentro de la evaluación inicial.

Su rentabilidad diagnóstica es baja para determinar el mecanismo del síncope, pero es muy alta para evaluar la presencia de cardiopatía. Un ECG anormal aparece como predictor en casi todos los modelos de valoración de riesgo.

El escenario ideal para el diagnóstico de síncope arrítmico es la correlación entre síntomas y registro de ECG. La ausencia de una arritmia durante un episodio sincopal permite su exclusión como mecanismo del síncope.

A continuación, se describen las manifestaciones electrocardiográficas, de registros Holter y de la monitorización que se consideran altamente sospechosas y las sugestivas (aquellas que requieren continuar con la evaluación) de síncope cardiovascular o arrítmico.

#### Hallazgos altamente sospechosos en el ECG, registro Holter o monitorización

- Cambios en el ECG compatibles con isquemia aguda.
- Pausa sinusal mayor de 3 s.
- Bradicardia extrema (<40 lpm) sinusal, bloqueo sinoauricular, fibrilación y aleteo auricular, ritmo idioventricular, etc., en ausencia de entrenamiento físico intenso.</li>
- Bloqueo AV de segundo grado Mobitz II o bloqueo AV completo.
- Bloqueo alternante de rama.
- Taquicardia ventricular (TV) sostenida.
- Taquicardia supraventricular sintomática.
- Mal funcionamiento de un dispositivo cardíaco implantable (marcapasos o cardiodesfibrilador automático).

#### Hallazgos sugestivos en el ECG, registro Holter, monitorización

- Ondas Q sugestivas de secuelas necróticas.
- Alteración en tamaño y espesor de cavidades.
- Otras alteraciones de la repolarización ventricular.
- Bloqueo AV de segundo grado Mobitz I o de primer grado con intervalo PR excesivamente prolongado.
- QRS mayor de 0,120 ms.
- Intervalo QTc prolongado (>460 ms) o corto (<340 ms).
- Preexcitación ventricular.
- Bradicardia sinusal con FC mayor de 40 lpm (en ausencia de drogas que depriman el cronotropismo y de entrenamiento físico intenso).
- Pausas sinusales menores de 3 s.
- Patrón de Brugada tipo 1.
- Ondas T negativas en precordiales derechas y ondas épsilon compatibles con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho.
- Extrasístoles ventriculares muy frecuentes.
- Extrasístoles ventriculares agrupadas: duplas-tripletas y TV no sostenida.
- Repolarización precoz y onda J en cara inferior y lateral.

#### 3.1.4 Estratificación inicial del riesgo

La estratificación de riesgo del paciente internado o atendido de manera ambulatoria cumple con los mismos criterios que en la sala de emergencia.

En varios estudios, se demostró que el síncope cardiogénico está asociado a mayor mortalidad. En el estudio de Framingham, se observó que el síncope cardíaco duplicó el riesgo de muerte por cualquier causa y aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares mortales y no mortales. Cuando el síncope fue de causa desconocida o de origen neurológico también se asoció con mayor mortalidad, mientras que no hubo mayor riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular asociada con el síncope vasovagal (incluido el ortostático y el relacionado con medicamentos). (28)

Existe evidencia de que el primer ingreso por síncope entre individuos sanos predice significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas, accidente cerebrovascular, hospitalización cardiovascular, implante de dispositivos y síncope recurrente. (43)

Varios estudios han analizado los marcadores ECG de muerte o arritmias graves a mediano plazo, lo que muestra que la fibrilación auricular, las alteraciones de la conducción intraventricular, la hipertrofia ventricular izquierda, la estimulación ventricular, el intervalo PR corto o largo y las extrasístoles ventriculares son los predictores más poderosos. En todos estos casos, los hallazgos electrocardiográficos son marcadores de una cardiopatía estructural subyacente, por lo cual es probable que el pronóstico está dado por la cardiopatía en sí más que por el trastorno en el electrocardiograma. (44-46) En otras entidades, como en las canalopatías, el ECG es el principal método diagnóstico a partir del cual se elaborará la estratificación de riesgo.

En algunas publicaciones, se observó una pobre correlación entre la percepción del riesgo por parte del médico en el servicio de emergencias y los eventos que presentan los pacientes durante su evolución. (47) Ello ha justificado la búsqueda de sistemas de puntaje para facilitar la estratificación.

#### Utilidad de los sistemas de puntaje de riesgo para determinar la evolución de los pacientes con síncope

En las últimas dos décadas, se han diseñados diferentes sistemas de puntaje de riesgos (*scores*) para estratificar a los pacientes con síncope. La tabla 1 muestra los diferentes *scores* publicados en la bibliografía.

Algunos de los problemas que presentan los sistemas de estratificación de riesgo son los siguientes:

- 1. Escasa sensibilidad y especificidad. En la escala de Rose, por ejemplo, la sensibilidad y la especificad son de 87,2% y 65,5%, respectivamente. (36) En algunos *scores*, la sensibilidad es algo superior, pero la especificidad continúa siendo baja.
- 2. Gran diversidad de variables seleccionadas para estratificar el riesgo. Los seis *scores* presentados en la tabla suman, entre todos, 27 variables predictoras. La variable persistentemente detectada es la presencia de un ECG anormal. El *score* de Rose es el único que detecta sangre oculta en materia fecal como predictor de riesgo.
- 3. Algunas variables seleccionadas como la medición de troponina o de pro-BNP no están disponibles en sistemas de emergencia de baja complejidad. (35, 36)
- 4. Variables mal definidas. La "predisposición al síncope vasovagal" figura en el *score* canadiense sin una definición en artículo original. (36)
- 5. Carencia de validación externa y calibración. Así, por ejemplo, la escala de San Francisco no obtuvo resultados reproducibles en otras poblaciones. (46, 48)

Finalmente, un metaanálisis publicado en el 2014 demostró que la aplicación de estos métodos no fue superior al juicio médico para predecir resultados adversos a corto plazo. (49) A pesar de sus limitaciones, los *scores* estudiaron una serie de variables a tener presentes, junto al criterio clínico, a la hora de evaluar al paciente con síncope.

#### 3.2 Evaluación ulterior

Basada en la sospecha que arrojó la evaluación inicial se definirá la conducta ulterior.

Los métodos complementarios utilizados en la evaluación del síncope entran en alguna de las siguientes categorías:

- 1) Aquellos que permiten definir la enfermedad de base sobre la que un determinado mecanismo provoca el síncope.
- 2) Aquellos que investigan una respuesta anómala o la reproducción del síncope mediante un estímulo. La sensibilidad y especificidad para deducir el mecanismo del síncope espontáneo es particular de cada método.
- 3) Aquellos que permiten observar distintas variables durante los episodios espontáneos. Algunos de ellos se pueden incluir en más de una categoría, lo que se aclara en el texto.

Tabla 3. Comparativa de los sistemas de puntaje (scores) de riesgo para valorar síncope

Score	N	Variables	Predicción en	Punto final	S %	E %
OESIL 2003 (50)	Derivación: 270 Validación: 328	>65 años Antecedentes cardiovasculares Ausencia de pródromos ECG anormal	12 meses	11,5%	N/R	N/R
San Francisco rule 2004 (46)	684	ECG anormal Hematocrito <30% Disnea TAS < 90 mmHg. Antecedentes ICC	7 d	11,5%	96	62
EGSYS 2008 (51)	516	Palpitaciones previas al síncope ECG anormal Síncope durante el esfuerzo Síncope supino (*) Factores predisponentes (*) Pródromos (*)	24 meses		95	61
ROSE 2010 (36)	550	BNP > 300 Sangre oculta en materia fecal Hemoglobina <90 Saturación $O_2$ <94%	30 d	7,3%	87,2	65,5
Canadiense 2016 (35)	4030	Predisposición al síncope vasovagal Enfermedad cardíaca Cualquier TA <90 o >180 Troponina > 99 percentilo Eje QRS anormal QTc >480 ms	30 d	3,6%	99,2	N/R

#### 3.2.1 Pruebas básicas de la función autonómica

El SNA es el encargado de la adaptación del aparato cardiovascular a las diferentes situaciones a las que está sometido el organismo (ortostatismo, estrés, respiración, etc.).

Su mecanismo de acción se basa en el arco reflejo (estímulo, receptor, rama aferente, centros de integración, rama eferente, órgano efector) para integrar una respuesta.

La disfunción del SNA puede provocar síncope a través de una profunda hipotensión arterial, como en las HO neurogénicas o contribuir al síncope de otro origen, como la vasodilatación que puede acompañar a la bradicardia del síndrome del seno carotídeo. (52, 53)

La evaluación autonómica del corazón como órgano efector se basa en la aplicación de un estímulo y la observación de la respuesta a este.

En general la respuesta cardiovascular se medirá en los cambios en la presión arterial o en la FC. En servicios con suficiente disponibilidad tecnológica se puede utilizar la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la medición de neurotransmisores, el registro directo de la actividad nerviosa periférica y las imágenes con marcadores específicos. Es importante intentar evaluar un solo reflejo. Por ello se debe evitar la interferencia de estímulos ambientales o psicológicos que perturben la medición específica.

No existe una única prueba para definir disautonomía cardiovascular. La elección dependerá de la patología en estudio y de la colaboración del paciente.

Algunas pruebas autonómicas, como la maniobra de Valsalva o la respiración cronometrada, requieren de la colaboración del paciente, mientras que otras, como el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, prescinden de esta.

Con la evaluación autonómica es posible lo siguiente:

- 1. Determinar la causa en la HO (por ejemplo, neurogénica).
- 2. Dar información pronóstica.

3. Tener implicancias terapéuticas (por ejemplo, en pacientes con enfermedades neurodegenerativas la demostración de disautonomía cardíaca permite revisar la indicación de los fármacos que empeoren la HO).

Algunas de las pruebas más utilizadas son el *tilt test*, el masaje del seno carotídeo (MSC), bipedestación activa, la maniobra de Valsalva, la respiración cronometrada, la estimulación por frío, el *hand grip*, el estrés matemático, etc. (34)

A continuación, realizaremos una breve descripción de las pruebas más utilizadas en la práctica clínica. Se indican valores normales estimativos, pero ellos están sujetos a variaciones por sexo y edad.

#### 3.2.1.1 Maniobra de Valsalva

Evalúa la integridad del barorreflejo arterial y cardiopulmonar mediante la elevación abrupta, transitoria y voluntaria de la presión intratorácica e intraabdominal.

Técnica: Soplar dentro de una boquilla conectada a un manómetro para mantener una presión de 40 mmHg durante 15 s con monitoreo ECG continuo y de la TA no invasiva, antes, durante y después de la compresión.

En la respuesta normal a la maniobra de Valsalva, se describen cuatro fases.

Fase 1: Aumento leve de la TA y disminución de la FC por el inicio de la fase presora por aumento del llenado del ventrículo izquierdo.

Fase 2: Caída y parcial recuperación leve de la TA con aumento compensatorio de la FC durante la fase presora por aumento de la presión intratorácica y disminución brusca del retorno venoso.

 $Fase \ 3: La \ liberación \ de \ la \ FC \ al \ liberar \ la \ presión.$ 

Fase 4: Rebote de la TA por encima del nivel inicial, con enlentecimiento de la FC.

El enlentecimiento de la FC en la fase 4 mide la integridad de la modulación vagal, pero la magnitud de la respuesta depende también del comportamiento de las fases previas, en parte determinadas por el simpático. Para estimar la respuesta se usa la relación Valsalva: RR más largo, en fase 4/RR más corto durante la fase presora. Valor normal:  $VR \ge 1,2$ .

Podemos describir algunos tipos de respuesta anormal a la maniobra de Valsalva. En el síncope situacional (deglutir, tos, cantar, etc.), se describe una acentuada caída de la TA con una respuesta cronotrópica normal durante la espiración forzada. El síncope por HO de causa neurogénica (disfunción autonómica primaria o secundaria) se presenta durante la maniobra de Valsalva con ausencia de elevación de la TA y FC. (54, 55)

La prueba de Valsalva no debe realizarse en pacientes diabéticos con retinopatía por el riesgo de desprendimiento de retina.

#### 3.2.1.2 Respiración controlada

La arritmia sinusal respiratoria que se manifiesta por un aumento fisiológico de la FC durante la inspiración y una disminución durante la espiración. Este efecto es ejercido predominantemente por el vago.

Técnica: Inspiración y espiración hecha a frecuencia constante de 6 respiraciones por minuto (1 ciclo cada 10 s), con monitoreo continuo de FC.

Resultado: Se evalúa la diferencia entre la FC máxima y mínima de cada ciclo respiratorio y se promedian los valores. Valor normal:  $\geq$ 15 lpm.

Una variación menos pronunciada o ausente evidencia disfunción del sistema parasimpático. (55-58)

#### 3.2.1.3 Bipedestación

Se evalúa la FC al pararse. Casi invariablemente el intervalo RR más corto se observa en el latido número 15 luego de pararse y el más largo en el latido 30.

Técnica: Se miden los intervalos RR a partir del momento en que el paciente asume la posición ortostática. Resultado: Se utiliza la relación 30/15. Esto es, el intervalo RR del latido número 30 y el intervalo RR del latido número 15 (relación 30:15). Respuesta normal: ≥1,04.

Si bien evalúa el componente simpático del SNA, hay quienes proponen su utilización para la valoración del parasimpático. (55-59)

#### 3.1.2.4 Maniobra de hand grip

Evalúa el componente simpático del SNA a través de la respuesta de la presión arterial al ejercicio isométrico.

Técnica: Mantener un *hand grip* voluntario al 30% de la máxima contracción voluntaria durante 5 min usando un dinamómetro.

Resultado: Se mide la diferencia de la PAD entre el momento inmediatamente posterior y anterior al hand grip. Valor normal:  $\geq 16$  mmHg.

#### Recomendaciones de pruebas autonómicas

- Puede ser útil para mejorar la precisión diagnóstica y pronóstica en pacientes seleccionados con síncope y enfermedad neurodegenerativa conocida o sospechada. (60-62) Por ejemplo, identificar la presencia de hipotensión arterial neurogénica como causa del síncope en pacientes con enfermedades neurodegenerativas y síncope.
- Evaluación de la función autonómica en pacientes con sospecha de hipotensión ortostática neurogénica. (63-67) Clase IIa Nivel de evidencia B.
- Puede considerarse la maniobra de Valsalva para confirmar la hipotensión inducida por algunos desencadenantes de síncope situacional, tales como toser, tocar un instrumento de viento, cantar y levantar pesas. En lo posible, intentar reproducir la situación desencadenante durante la prueba.
- Puede considerarse la prueba de bipedestación activa y ortostatismo pasivo para investigar la respuesta vasodilatadora presente en pacientes con marcapasos y síncope recurrente. (68) Clase IIb Nivel de evidencia
   C.

#### 3.2.1.5 Monitorización ambulatoria o domiciliaria de la presión arterial

Si bien el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) y la monitorización domiciliaria, se utilizan principalmente en los pacientes con hipertensión arterial, brindan una valiosa información en los pacientes con síncope. (69) Raramente el síncope se produce durante el tiempo de registro.

Existen algunos de los escenarios clínicos en los que el MAPA 24 h resulta útil en un paciente con síncope.

Tabla 4. Recomendaciones. indicaciones de pruebas de función autonómica

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Maniobra de Valsalva		
Considerar para la evaluación de la función autonómica ante sospecha de HO neurogénica	lla	В
Considerar para confirmar la hipotensión inducida en el síncope situacional	llb	С
Prueba de respiración controlada		
Considerar para la evaluación de la función autonómica ante sospecha de HO neurogénica	lla	В
Pruebas de bipedestación/handgrip		
Considerar para la evaluación de la función autonómica ante sospecha de HO neurogénica	lla	В
Monitoreo ambulatorio de TA		
Recomendado para valorar patrón de presión arterial circadiano nocturno alterado	1	В
Considerar en pacientes con disautonomía para detectar HO o HTA en decúbito supino	lla	С
Considerar para valorar HTA de guardapolvo blanco	IIb	С
Considerar para detectar hipotensión durante episodios compatibles con intolerancia ortostática	IIb	С

- 1. Detección de disautonomía: Los pacientes con síncope o presíncope pueden presentar disfunción autonómica. Esta puede manifestarse en el MAPA con una marcada fluctuación en la PA diaria o por HTA en posición supina o sentada e HO. (70)
- 2. Detección de HTA de guardapolvo blanco: Ello evita la implementación de un tratamiento hipotensor innecesario y potencialmente perjudicial que puede, eventualmente, provocar síncope. (71)

- 3. Detección de un patrón circadiano particular en los pacientes con síncope reflejo: cuando se evaluó la disfunción autonómica en pacientes con síncope reflejo a través de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y parámetros del MAPA 24 h, se evidenció que una presión arterial baja durante el día y una alteración en la presión sistólica nocturna (sin caída o con elevación) se asociaron a hiperactividad vagal e hipoactividad simpática. De este modo, un determinado patrón de ritmo circadiano puede ser útil para el diagnóstico de falla autonómica. (72)
- 4. Detección de hipotensión arterial posprandial. Cerca del 25% de los pacientes añosos con síncope o caídas, presentan este cuadro. La presentación más frecuente es la que sigue al desayuno. Además, se relacionó a la hipotensión arterial posprandial con una mayor variabilidad de la presión arterial. (73)

#### 3.2.2 Métodos de inducción

#### 3.2.2.1 Masaje del seno carotídeo

La respuesta al masaje de seno carotídeo es anormal cuando produce una pausa mayor de 3 s o un descenso de la PAS mayor de 50 mmHg. Cuando se acompaña de síntomas, se lo define como síndrome del seno carotídeo y tiene valor diagnóstico si, además, las características del síncope espontáneo son compatibles con un mecanismo reflejo. La respuesta hemodinámica anormal sin síntomas se define como hipersensibilidad al masaje del seno carotídeo. Es muy frecuente en la población añosa, hipertensa y con alteraciones vasculares, aun sin antecedentes de sincopales. (74) Por su escasa especificidad, la sola hipersensibilidad del seno carotídeo no es considerada como un criterio diagnóstico, sino de sospecha.

La prueba se puede sensibilizar realizando el masaje en posición ortostática. Está contraindicado en los 3 meses que transcurren luego de producido un accidente cerebrovascular o ataque de isquemia transitoria y en presencia de soplos en las arterias carótidas. El implante de un marcapasos disminuye la recurrencia de episodios sincopales en los pacientes con respuestas asistólicas al masaje de seno carotídeo. (75) En un algoritmo de diagnóstico y tratamiento reciente se indica el masaje de seno carotídeo precozmente a pacientes mayores de 40 años con síncope de probable causa refleja. (76) La respuesta de asistolia acompañada de síncope o presíncope fue considerada una indicación para el implante de un marcapasos.

#### 3.2.2.2 Bipedestación activa

Realizar la prueba de ortostatismo activo (asunción voluntaria de la posición ortostática) con la finalidad de evaluar la respuesta de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, forma parte del examen físico en la evaluación inicial del síncope. Por lo tanto, su realización es obligatoria y precede a la prueba de ortostatismo pasivo. La duración de la bipedestación habitualmente es de 3 min, aunque puede extenderse hasta 10 min. La utilización de un esfigmomanómetro suele ser suficiente.

El ortostatismo pasivo difiere del activo en que, en este último, no se anula la bomba muscular de los miembros inferiores y del abdomen. Por lo tanto, no se presenta el marcado descenso del retorno venoso observado en el ortostatismo pasivo. Por el contrario, la activación de barorreceptores puede llevar a un descenso inicial de la resistencia periférica y de la presión arterial en los primeros 30 s. Otros mecanismos de compensación ante el ortostatismo como el reflejo vestíbulo-simpático están presentes en ambas maniobras.

El control de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca durante 3 min permite detectar la hipotensión ortostática clásica y al síndrome de taquicardia postural. Sin embargo, los cambios precoces y los más tardíos no podrán ser evaluados por esta maniobra.

La detección de hipotensión ortostática o taquicardia sintomáticas y un relato consistente de los episodios espontáneos son criterios diagnósticos (ver criterios diagnósticos en sección 2).

#### 3.2.2.3 Tilt test

La prueba de ortostatismo pasivo prolongado, *tilt test*, se expandió como método diagnóstico para el síncope vasovagal. A lo largo del tiempo, se han descrito otros patrones hemodinámicos, además del síncope vasovagal.

La prueba se realiza en una camilla basculante accionada en forma automática o manual. Se recomienda un tiempo de reposo previo, en posición supina, de 5 min que se extienden a 20 min si se ha colocado una vía venosa. El tiempo de ortostatismo sugerido es de 45 min (o hasta la aparición de los síntomas) cuando se esté investigando un síncope vasovagal. Cuando el estudio se orienta a detectar una alteración hemodinámica más precoz como hipotensión ortostática, el tiempo puede reducirse a 30 min. Por el contrario, si en las etapas finales del estudio se detectan cambios hemodinámicos sospechosos, este puede prolongarse hasta los 60 min. El ángulo de inclinación puede ubicarse entre los 60° y 80°. Durante la prueba se monitorean los síntomas, la presión arterial, la frecuencia y el ritmo cardíaco de manera periódica o continua. Al igual que en la prueba de bipedestación activa, los equipos de monitoreo no invasivo de la presión arterial latido a latido son óptimos para caracterizar los cambios hemodinámicos durante la prueba. Dichos equipos no están difundidos en nuestro medio. No son indispensables para evaluar el resultado final del estudio aunque, en ocasiones, son el único medio que permite detectar cambios hemodinámicos muy precoces o rápidos.

Tabla 5. Recomendaciones para indicaciones de pruebas diagnósticas. Métodos de inducción I

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Masaje del seno carotídeo		
Indicado en pacientes con causa desconocida de síncope con sospecha de mecanismo reflejo	1	В
La bradicardia (asistolia) o hipotensión que reproducen los síntomas confirma el diagnóstico de	1	В
síndrome de seno carotídeo		
Bipedestación activa		
Indicada en la evaluación inicial pacientes con sospecha de síncope reflejo o por hipotensión	1	С
ortostática		
Debe considerarse su uso para investigar la respuesta vasodilatadora presente en pacientes con	IIb	С
marcapasos y síncope recurrente		

Puesto que el estudio puede insumir mucho tiempo y la prevalencia de respuestas positivas es baja, se ha propuesto sensibilizar farmacológicamente. Inicialmente se utilizó la administración de isoproterenol por vía intravenosa. Actualmente, este fármaco fue reemplazado por los nitratos por vía sublingual. En nuestro medio, se utiliza dinitrato de isosorbide (1,25 mg a 2,5 mg) después de 20 min de ortostatismo pasivo y se continúa el estudio durante 15-20 min más (modificación del protocolo italiano con nitroglicerina). (77) La sensibilización con clomipramina propuesta para pacientes con síncopes desencadenados por emoción no está difundida en nuestro medio. (78) Las mediciones hemodinámicas básicas durante el *tilt test* pueden complementarse con el análisis autonómico (variabilidad de la frecuencia cardíaca, sensibilidad barorrefleja), registro encefalográfico simultáneo, videograbación, Doppler transcraneal, mediciones neurohormonales, etc. Aunque habitualmente dichas mediciones todavía se limitan al ámbito experimental, pueden brindar información diagnóstica importante.

#### Respuestas al tilt test

La positividad de la prueba para síncope vasovagal está definida por la concomitancia entre la aparición de síntomas (síncope o presíncope) y de cambios hemodinámicos que los justifiquen, después de un período inicial de adecuada compensación cardiovascular. Dichos cambios pueden consistir en un descenso de la presión arterial sin cambios en la frecuencia cardíaca o con un descenso menor del 10% con respecto a los valores previos (respuesta vasodepresora); en un descenso de la frecuencia cardíaca a menos de 40 lpm o asistolia (respuesta cardioinhibitoria); o en un descenso de presión arterial que precede a un descenso moderado de la frecuencia cardíaca (respuesta mixta). (79)

Esta última es la respuesta más frecuente en nuestra experiencia, aunque, si se selecciona a la población más añosa, las respuestas vasodepresoras pueden ser más prevalentes. (80)

Además de la respuesta positiva para síncope vasovagal, el *tilt test* permite detectar patrones más precoces, tales como la hipotensión ortostática clásica (dentro de los primeros 3 min), la hipotensión ortostática inicial (dentro de los primeros 30 s con recuperación posterior de los valores tensionales) y la hipotensión ortostática retardada o tardía (entre los 3 y 7 min).

Los criterios actuales de hipotensión ortostática fueron descriptos en la sección 2.

Reservamos el término de "fenómeno de ortostatismo" para la aparición de un marcado descenso inicial de la presión arterial que, sin embargo, se mantiene dentro de límites normales.

En ocasiones, se produce un descenso progresivo de la presión arterial que llega a niveles críticos al cabo de varios minutos y provoca síntomas. Este es el patrón denominado disautonómico.

La taquicardia postural ortostática, cuyos criterios diagnósticos fueron también descriptos en la sección 2, es otra de las entidades pasibles de ser puesta en evidencia en el *tilt test*. (81)

La manifestación de "desconexión" o "falta de respuesta" durante el estudio, sin pérdida total del tono postural y sin alteraciones hemodinámicas que la justifiquen sugiere fuertemente un seudosíncope psicogénico.

Si bien la clasificación facilita el ordenamiento de los resultados y muchas respuestas corresponden a su clásica definición, no es infrecuente la superposición de criterios. Así, por ejemplo, el fenómeno de ortostatismo

inicial puede estar seguido de un patrón disautonómico o de una respuesta vasodepresora tardía o bien el patrón disautonómico puede presentarse con descenso escalonado y no continuo de la presión arterial, etc. (82)

Más allá de los patrones específicos de respuesta positiva, el *tilt test* puede poner de manifiesto dos características esenciales para enfocar el tratamiento: la predisposición a desarrollar hipotensión arterial (refleja o disautonómica); la predisposición para desarrollar respuestas cardioinhibidoras o asistólicas de origen reflejo.

En ocasiones, la respuesta al *tilt test* no es positiva, pero tampoco es normal. (83) Así, sobre 2028 pacientes a quienes se realizó un *tilt test* por síncope, el 21% presentó respuestas anormales por alteraciones hemodinámicas sin síntomas (incompetencia cronotrópica, taquiarritmias o bradiarritmias limitadas, hipotensión arterial, etc.) o síntomas (mareos, sudor, debilidad, etc.) sin alteraciones hemodinámicas o ambos, pero de manera autolimitada. El porcentaje de hallazgos anormales se incrementa al 26% en aquellos pacientes en los que el estudio se realizó para establecer el diagnóstico diferencial entre síncope y epilepsia o caídas inexplicadas. Un *tilt test* anormal no cumple criterios diagnósticos para establecer la etiología de síncope, pero aporta información valiosa en el contexto de la evaluación general del paciente, aún ante otras causas probables de síncope.

#### Consideraciones sobre el valor clínico del tilt test

La sensibilidad y especificidad de la prueba son difícilmente evaluables en ausencia de un verdadero patrón oro para síncope vasovagal. Habitualmente, son validadas con el interrogatorio, que incluye la historia clínica y la descripción del episodio. (40)

En pequeños estudios, se observó una escasa correlación entre el tipo de respuesta positiva al *tilt test* (mixta, cardioinhibidora o vasodepresora) y el comportamiento hemodinámico durante un episodio espontáneo.

Las limitaciones que presenta el *tilt test* han llevado, particularmente en Estados Unidos, a desconfiar de su utilidad clínica. Por el contrario, nuestra opinión es que el *tilt test* es un método que aporta información útil sobre los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en el episodio.

De acuerdo a la experiencia local, la prevalencia de la positividad del *tilt test* en pacientes con síncope (predominan los estudios no sensibilizados) es de alrededor del 40% (inferior a la informada por estudios europeos). No hemos observado que dicha prevalencia estuviera relacionada con el número de criterios clínicos que sugieren un mecanismo vasovagal del síncope. (84)

La efectividad clínica del tratamiento no es predecible a través de la respuesta al *tilt test* bajo dicho tratamiento. Sin embargo, la respuesta al *tilt test* es frecuentemente utilizada para seleccionar pacientes en protocolos que evalúan distintas estrategias terapéuticas. Así, se ha estudiado la efectividad de la estimulación cardíaca (85) o de la cardioneuroablación en pacientes seleccionados por presentar respuestas cardioinhibidoras en el *tilt test*. (86)

En un estudio pragmático, se ha incluido la respuesta cardioinhibidora al tilt test dentro del algoritmo utilizado para indicar el implante de un marcapasos en pacientes añosos. (76)

#### Criterios diagnósticos

Un tilt test negativo no descarta a un síncope vasovagal.

En ausencia de cardiopatía, la inducción de bradicardia o hipotensión refleja o de HO, con reproducción de los síntomas espontáneos es altamente sospechosa de síncope vasovagal o HO.

En ausencia de cardiopatía, la inducción de bradicardia o hipotensión refleja, sin reproducción de los síntomas espontáneos es sospechosa de síncope vasovagal.

El marcado incremento de la frecuencia cardíaca durante el ortostatismo en ausencia de HO, acompañado de síntomas semejantes a los espontáneos, sugiere el diagnóstico de taquicardia postural ortostática.

En presencia de cardiopatía o arritmias, otras causas de síncope deben ser descartadas antes de considerar diagnóstico a un *tilt test* positivo.

Los pacientes añosos que presentan síncopes sin pródromos y respuestas asistólicas en el *tilt test* pueden ser candidatos al implante de un marcapasos.

En la Tabla 7, se resumen los criterios diagnósticos de todos los métodos de inducción.

En nuestro país, se ha desarrollado una metodología con fines diagnósticos llamada *fast tilt test*. Si bien no existe consenso en su valor clínico en grandes poblaciones, sus resultados han mostrado una alta correlación con las respuestas de los *tilt test* convencionales que acortan los tiempos de evaluación en pacientes con síncopes reflejos. (87-89)

#### 3.2.3 Monitorización electrocardiográfica (invasiva y no invasiva)

Idealmente, el monitoreo suficientemente prolongado de distintas variables permitirá observar el comportamiento de dichas variables durante el episodio sincopal espontáneo y establecer su rol causal. Sin embargo, no siempre se logran la reproducción del episodio o su adecuado registro. Aun así, la detección de hallazgos anormales permite establecer un grado variable de sospecha.

La monitorización del ritmo cardíaco está indicada en pacientes con sospecha de eventos arrítmicos luego de la evaluación inicial.

Tabla 6. Recomendaciones para indicaciones de pruebas diagnósticas. Métodos de inducción II

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Tilt test. Indicaciones		
Pacientes sin cardiopatía cuyos episodios sincopales tienen una clara relación con la asunción de	1	В
la posición ortostática cuando la presencia de hipotensión ortostática o taquicardia postural no		
pudo ser demostrada mediante la maniobra de ortostatismo activo.		
Para evaluación del síncope en paciente sin cardiopatía con profesiones de riesgo que han	I	В
sufrido un accidente		
En pacientes con sospecha de síncope vasovagal sin enfermedad cardiovascular	lla	В
En pacientes con sospecha de síncope vasovagal con enfermedad cardiovascular, pero cuya pre-	lla	В
sencia no justifica el síncope		
Para el diagnóstico diferencial entre síncope y epilepsia o caídas inexplicadas o seudosíncope psicó-	lla	В
geno		
En pacientes con síncope posejercicio que no fue puesto de manifiesto mediante una prueba ergo-	lla	В
métrica		
Para la detección del mecanismo hemodinámico de presíncopes y mareos no explicados luego de	lla	С
evaluación neurológica		
En pacientes con síncope con enfermedades que causan disautonomías	lla	С
Pacientes con causa demostrada de síncope en quienes evidenciar una predisposición a la hipo-	lla	С
tensión arterial optimiza el tratamiento de la enfermedad de base		
Para investigar la respuesta vasodilatadora presente en pacientes con marcapasos y síncope recu-	IIb	С
rrente		
Pacientes con síncope reflejo certero en quienes la reproducción del cuadro durante el tilt test	IIb	С
(presíncope) brinda una tranquilidad subjetiva al paciente que permite el aprendizaje de maniobras		
para contrarrestarlo		
Síncope en el que se ha establecido otra causa y en el que la demostración de un mecanismo	III	b
vasovagal no modifica la conducta terapéutica		
Para evaluación de la efectividad del tratamiento	III	В

#### 3.2.3.1 Monitorización intrahospitalaria

Está indicada en aquellos pacientes cuyo riesgo haya justificado su internación. La monitorización temprana, por monitor o mediante la utilización de sistema de telemetría, aumenta la capacidad diagnóstica en estos pacientes.

#### 3.2.3.2 Monitorización con registro Holter

La monitorización mediante registro Holter se incluye en la primera etapa diagnóstica en pacientes con síncope y sospecha de riesgo arrítmico. El registro del ritmo cardíaco en el momento del episodio permite correlacionar con los síntomas. Así cuando el síntoma no correlaciona con evento arrítmico puede descartar la causa arrítmica. La confirmación de la causa arrítmica es menos frecuente. (90)

Tabla 7. Criterios diagnósticos - Métodos de inducción

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Masaje del seno carotídeo		
La bradicardia (asistolia) o hipotensión que reproducen los síntomas confirma el diagnóstico de	1	В
síndrome de seno carotídeo		
Bipedestación activa		
Síncope por HO confirmado: caída de la PAS ≥ 20 mmHg o de la PAD ≥ 10 mmHg o PAS menor	1	С
de 90 mmHg asociado a reproducción de síntomas		
Síncope por HO probable: caída de la PAS ≥ 20 mmHg o de la PAD ≥ 10 mmHg o PAS menor de	lla	С
90 mmHg asintomática con historia compatible de HO		
Síndrome de intolerancia ortostática probable: aumento de la FC (mayor de 30 lpm o mayor de	lla	С
120 lpm) en ausencia de HO y con reproducción de síntomas		
Tilt test		
Síncope reflejo probable: Si la prueba reproduce los sintomas y los patrones hemodinámicos del	lla	В
síncope vasodepresor/cardioinhibitorio/mixto (ver texto)		
Síncope por HO confirmado: Caída de la PAS ≥20 mmHg o de la PAD ≥ 10 mmHg o PAS menor	1	С
de 90 mmHg asociado a reproducción de síntomas		
Síncope por HO probable: Caída de la PAS ≥20 mmHg o de la PAD ≥ 10 mmHg o PAS menor de	lla	С
90 mmHg asintomática con historia compatible de HO		
Síndrome de intolerancia ortostática probable: Aumento de la FC (> de 30 latidos o > de 120 lpm)	lla	С
en ausencia de HO y con reproducción de síntomas		

Se dispone de registros Holter de 24 h o 48 h, 7 d e, incluso, de varias semanas. A pesar de aumentar el tiempo de monitorización, el rendimiento diagnóstico es variable, oscila entre 6% y 20%. (90-92) El bajo rendimiento diagnóstico del registro Holter habitual de 24 h se relaciona con la escasa probabilidad de que el episodio se repita en ese lapso.

El registro del ritmo cardíaco puede sugerir una probable causa de síncope a pesar de que no se demuestre la concomitancia con el episodio sincopal. Así, la detección de bradiarritmias o taquiarritmias asintomáticas obligarán a un examen más exhaustivo.

#### 3.2.3.3 Aplicaciones para smartphones

Las diferentes aplicaciones para smartphones graban ECG en tiempo real, pero tienen la dificultad de que es el paciente quien debe activarlas ante un síncope. (93)

#### 3.2.3.4 Detectores de eventos

Existen dos modalidades de grabadores de eventos, externos e implantables.

Almacenan episodios tanto en forma automática como activados por el paciente. La grabación incluye algunos minutos previos y posteriores a la activación según se los programe.

Son una herramienta de gran utilidad para el monitoreo a largo plazo en pacientes con síncope esporádico de causa no aclarada.

La selección de los pacientes depende de la probabilidad de recurrencia. Últimamente se ha recomendado su utilización precoz dado su alto rendimiento diagnóstico en pacientes seleccionados. (94)

#### Grabadoras externas continuas

Se emplean durante períodos más prolongados que el Holter convencional, habitualmente hasta un mes.

En estudios aleatroizados comparativos se observó que tienen un rendimiento diagnóstico superior a la monitorización con Holter (24,5%), pero menor que el Holter implantable. (95, 96)

Su indicación está limitada a pacientes con alta probabilidad de recurrencia en un corto plazo, con intervalo entre episodios de menos de 4 semanas. (97,98)

Tabla 8. Monitorización electrocardiográfica. Indicaciones

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Está indicada la monitorización inmediata al ingreso hospitalario en los pacientes de alto riesgo	1	С
Debe considerarse la monitorización con Holter para pacientes con síncopes o presíncopes fre-	lla	В
cuentes		
Se debe considerar el uso temprano de grabadoras externas continuas en pacientes con un inter-	lla	В
valo entre episodios <4 semanas		_

#### Holter implantable (registrador de eventos implantable)

Es un método aún subutilizado en nuestra práctica clínica, a pesar de las mejoras tecnológicas que han experimentado. Se implantan a nivel subcutáneo, bajo anestesia local. Las baterías tienen una duración de hasta 3 años.

Cuando se evaluó a pacientes con síncope inexplicado e implante de dispositivos de registro, se pudo establecer la correlación entre el síncope y el ritmo cardíaco en 35% de estos. El 56% de ellos presentó asistolia (o bradicardia en pocos casos), 11% tuvieron taquicardia, mientras que el 33% no mostró arritmias durante el episodio. (98)

Según otros estudios el rendimiento diagnóstico es aún mayor, dado que llegó al 78% en un seguimiento a 10 meses. (99-101).

El Holter implantable logró poner de manifiesto trastornos del ritmo en diversas situaciones clínicas. Así, ha sido útil, en pacientes con sospecha de síncope neuromediado, con epilepsia refractaria al tratamiento, con síncope inexplicado en presencia de anomalías cardíacas conocidas. (102, 103) En pacientes con bloqueo de rama, síncope y EEF negativo, el Holter implantable detectó una alta prevalencia de bloqueo auriculoventricular completo. (104, 105)

#### Telemetría remota

La monitorización remota de pacientes portadores de detectores externos e implantables permite un diagnóstico y eventual tratamiento precoces, que reduce el número de las consultas de seguimiento. (106, 107)

#### 3.2.3.5 Criterios diagnósticos

En general, los hallazgos tienen peso diagnóstico cuando se detecta una correlación entre el síncope y la arritmia. (108)

Como ya se mencionó, recordemos que la ausencia de arritmia durante el síncope permite descartarla como mecanismo causal.

La presencia de arritmias significativas (asistolia >3 s, taquicardias supraventriculares rápidas o TV) aún en ausencia de síntomas o ante un cuadro presincopal puede considerarse un hallazgo diagnóstico. (109)

**Tabla 9.** Holter implantable. Indicaciones

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En la fase inicial de la evaluación de pacientes con síncope recurrente de etiología desconocida,	1	Α
sin características de alto riesgo y con alta probabilidad de recurrencia		
En pacientes con características de alto riesgo cuya evaluación diagnóstica general no demostró la	I	Α
causa del síncope y para los que no tienen una indicación convencional para la prevención prima-		
ria con CDI o indicación de marcapasos		
Debe considerarse el uso para evaluar la contribución de la bradicardia en pacientes con síncope	lla	В
reflejo confirmado o sospechado con episodios sincopales frecuentes o graves antes de indicar la		
estimulación cardíaca		
Puede considerarse el uso de grabadoras implantables para pacientes con sospecha de epilepsia	IIb	В
refractaria al tratamiento farmacológico		
Puede considerarse el uso de grabadoras implantables en pacientes con caídas de causa descono-	IIb	В
cida		

Los investigadores del estudio ISSUE han propuesto una clasificación de las alteraciones del ritmo registradas al momento del síncope, de utilidad en la práctica clínica, la asistolia es el hallazgo más frecuente. (110)

Tabla 10. Clasificación de los registros electrocardiográficos (50, 110)

Tipo 1	Tipo 1A: Paro sinusal
Asistolia	Bradicardia sinusal progresiva o taquicardia sinusal inicial seguida de bradicardia sinusal
Pausa RR ≥3 s	progresiva hasta la pausa sinusal.
	<b>Tipo 1B:</b> Bradicardia sinusal más bloqueo AV
	Bradicardia sinusal progresiva seguida de bloqueo AV (y pausas ventriculares) con dismi-
	nución concomitante de la frecuencia sinusal.
	Tipo 1C: Bloqueo AV
	Bloqueo AV de aparición repentina (y pausas ventriculares) con aumento concomitante
	de la frecuencia sinusal.
Tipo 2	Disminución de la frecuencia cardíaca >30% o <40 lpm durante más de 10 s.
Bradicardia	
Tipo 3	Variaciones de la frecuencia cardiaca <30% o >40 lpm.
Sin variaciones del ritmo o leves	
Tipo 4	<b>Tipo 4 A:</b> Taquicardia sinusal progresiva.
Taquicardia	Tipo 4 B: Fibrilación auricular.
Aumento de la frecuencia cardíaca	Tipo 4 C: Taquicardia supraventricular (excepto sinusal).
>30% o >120 lpm	Tipo 4 D: Taquicardia ventricular.

#### 3.2.3.6 Filmación del episodio

La grabación del episodio a través de un teléfono celular resulta de utilidad en todos los tipos de pérdida transitoria de la conciencia. Permite observar si el episodio espontáneo es más probablemente un síncope o un cuadro neurológico.

#### 3.2.3.7 Video electroencefalograma y ECG simultáneo

La relación entre síncope y epilepsia tiene dos vertientes: la primera es establecer un diagnóstico diferencial entre ambos cuadros y la segunda es detectar la interrelación entre ellos.

Si bien el síncope reflejo tiene una presentación típica, recientemente se han descrito algunos casos que se presentan durante el reposo. Un video electroencefalograma con registro electrocardiográfico durante el sueño permitió detectar una asistolia acompañada por convulsiones en algunos pacientes. El EEG mostró un enlentecimiento de la actividad cerebral seguida de silenciamiento y posterior recuperación del ritmo alfa. Dicho comportamiento corresponde a hipo perfusión cerebral. Los cuadros eran refractarios al tratamiento con drogas anticonvulsivantes, pero respondieron favorablemente al implante de un marcapasos. (111)

Inversamente, las descargas del lóbulo temporal pueden provocar arritmias cardíacas y, a través de ellas, síncope. Koukam y cols. refieren el registro de diez pacientes con síncope de causa desconocida en quienes solo el registro videoencefalográfico y electrocardiográfico prolongados y simultáneos permitió detectar prolongadas pausas sinusales precedidas por descargas temporales. (112) La mayor parte de estos pacientes respondieron favorablemente al uso de drogas anticonvulsivantes sin necesidad de implantar un marcapasos a pesar de las pausas detectadas.

#### 3.2.4 Identificación de la enfermedad de base

La historia clínica, el examen físico y el ECG fueron descritos en la evaluación inicial. En el contexto de un paciente con síncope, los estudios de imágenes, funcionales y biomarcadores permitirán detectar cardiopatía estructural.

#### 3.2.4.1 Ecocardiografía. Ecocardiografía de esfuerzo

Ecocardiograma. En pacientes con cardiopatía estructural conocida o sospechada, el ecocardiograma es un importante paso inicial en las pruebas diagnósticas y en la estratificación del riesgo. (**Recomendación Clase I, nivel de evidencia B**).

Se sugiere realizarlo en la primera etapa diagnóstica en los pacientes mayores de 60 años por tener elevada prevalencia de cardiopatías.

Si bien no son muy frecuentes, algunos hallazgos ecocardiográficos como estenosis aórtica grave, trombos o tumores cardíacos obstructivos, taponamiento cardíaco, disección aórtica y mixomas auriculares, cumplen criterios diagnósticos para síncope. (113, 114)

Otros métodos de imágenes específicas para evaluar cardiopatía isquémica, miocarditis, displasia arritmogénica, miocardiopatías, corazón no compactado o tromboembolismo pulmonar se utilizarán de acuerdo a las indicaciones establecidas.

Ecocardiograma de esfuerzo. Debe considerarse la ecocardiografía de esfuerzo para detectar obstrucción inducible en el tracto de salida del ventrículo izquierdo en pacientes con MCH y síncope postural o de esfuerzo con gradiente menor de 50 mmHg en reposo o provocado. (**Recomendación Clase I, nivel de evidencia B).** (115, 117)

#### 3.2.4.2 Biomarcadores cardiovasculares. Biomarcadores inmunológicos

Se han descrito numerosos biomarcadores que potencialmente pueden discriminar entre síncope de causa cardíaca y disautonómica. (117, 118)

La utilidad de las troponinas T e I (TnT, TnI), BNP y proBNP han sido evaluadas en pacientes con síncope de causa cardíaca. Los niveles de los cuatro marcadores fueron significativamente superiores en los pacientes con síncope cardíaco que en aquellos con síncope de otras causas. (117)

La precisión diagnóstica del síncope cardíaco fue superior para estos biomarcadores comparado con el *score* diagnóstico del estudio EGSYS. (119) Por otro lado, la evaluación pronóstica, resultó superior con los biomarcadores que con los *scores* Rose OESIL y SFSR. (118-120)

La fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-ProBNP) se asocia a HO de causa desconocida. Sin embargo, el origen y el puntual estímulo para su producción en estos pacientes seleccionados continúa siendo un interrogante. (118)

La porción terminal de la endotelina 1 (CT-proET-1) y la porción terminal pro-arginina-vasopresina (CT-proAVP) se asociaron a un aumento en la probabilidad de presentar HO. El aumento de la CT-proAVP se asocia a la caída temprana de la TA en las pruebas ortostáticas. (121)

Se observan concentraciones elevadas de noradrenalina y epinefrina en la taquicardia postural. (121)

A pesar de los datos mencionados, la evidencia no es aún lo suficientemente robusta como para considerar a los biomarcadores como herramientas en la evaluación diagnóstica y pronóstica del síncope. (119)

En nuestro país, la utilización de la mayoría de los biomarcadores es baja.

#### Biomarcadores inmunológicos

La presencia de autoanticuerpos contra receptores adrenérgicos o colinérgicos ha sido asociada con el padecimiento de disautonomías, tales como hipotensión ortostática o taquicardia postural. La asociación entre inmunidad y disautonomías se demostró en enfermedades autoinmunes. (122, 123)

#### 3.2.5 Pruebas de inducción para síncope arrítmico

#### 3.2.5.1 Estudio electrofisiológico. Utilidad en diferentes escenarios diagnósticos

Las indicaciones del EEF en el contexto del síncope se han reducido debido al avance tecnológico en los sistemas de monitoreo cardíaco de larga duración y a que en patologías específicas la indicación del implante de un cardiodesfibrilador implantable (CDI) no requiere de la demostración de la arritmia.

La probabilidad de obtener un EEF positivo dependerá de la presencia o no de cardiopatía estructural, de si la afección es permanente o transitoria, de la facilidad o dificultad para inducir arritmias (las reentradas son más inducibles que otros mecanismos arritmogénicos) y del balance autonómico del momento.

La utilidad del EEF en el diagnóstico etiológico del síncope se deduce de los resultados de estudios retrospectivos y pequeños, de décadas pasadas. En ellos se documentó que la posibilidad de llegar al diagnóstico preciso con el EEF depende, fundamentalmente, de la presencia de cardiopatía estructural. (124-127) Así, en los pacientes con cardiopatía estructural y síncope inexplicado la probabilidad de un EEF con resultado positivo varía entre el 33% y 41%.

En los pacientes sin enfermedad cardíaca estructural, pero con sospecha clínica de síncope arrítmico por la presencia de alteraciones del ECG basal (bloqueos de rama, síndromes de preexcitación, síndrome de Brugada, arritmias supraventriculares y ventriculares) (128-132), palpitaciones o antecedentes familiares de muerte súbita, los resultados positivos (22%) también justifican su indicación. (133-135)

Finalmente, en pacientes sin cardiopatía estructural y con síncope inexplicado la probabilidad de resultados positivos en el EEF es solo de un 5%.

En el síndrome de Brugada, se plantea la utilidad del EEF para estratificar el riesgo.

El EEF incluye el estudio de la función sinusal, la evaluación de la función del nódulo auriculoventricular y del sistema de His-Purkinje en condiciones basales y bajo sensibilización con drogas y la inducibilidad de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, con drogas y sin estas.

No todos los hallazgos anormales del EEF representan la causa del síncope.

En la Tabla 11, se enumeran los hallazgos que cumplen criterios diagnósticos. Aquellos hallazgos no enumerados en la Tabla y que no se acompañan de síntomas deberán ser contextualizados con la clínica para definir su función en la etiología del síncope.

#### 3.2.5.2 Prueba de esfuerzo

La evaluación del síncope a través de la prueba de esfuerzo graduada (PEG) debe considerarse principalmente en dos escenarios:

1) síncope que se manifiesta durante el ejercicio. La PEG debe estar precedida por estudios de imágenes o funcionales que identifican una posible cardiopatía estructural o molecular arritmogénica.

Así la PEG puede desencadenar taquiarritmias relacionadas con el incremento de la modulación simpática o el aumento de la frecuencia cardíaca. (145, 147) Por otro lado, el ejercicio también puede provocar bloqueos aurículo-ventriculares de segundo y tercer grado, tanto en pacientes con ECG normal como con trastornos de la conducción basales. Los bloqueos AV inducidos por el ejercicio son habitualmente distales y suelen progresar más frecuentemente a BAV permanente. (147, 148)

2) síncope que se manifiesta en el posesfuerzo inmediato. (149) Este, se produce con frecuencia cuando el ejercicio se detiene repentinamente. La reducción del bombeo de los músculos de las extremidades inferiores provoca

Tabla 11.	Criterios	diagnósticos (	en el	estudio	electrofisiológico

	Clase	Nivel de evidencia
Tiempo de recuperación del nódulo sinusal corregido >525 ms.	- 1	В
Un intervalo HV ≥100 ms espontáneo.	I	В
Un HV entre 70 ms y 100 ms o un BAV de segundo o tercer grado inducido por estimulación	I	В
Inducción de taquicardia ventricular monomórfica sostenida en pacientes con cardiopatía	- 1	В
(sustrato anatómico)		
Inducción de taquicardia supraventricular rápida que reproduce los síntomas del paciente	I	В

Tabla 12. Recomendaciones para la realización de un estudio electrofisiológico para diagnóstico etiológico del síncope (43, 44)

	Clase	Nivel de evidencia
– Pacientes con síncope y cardiopatía estructural; se incluyen los que presentan sospecha etiológica	- 1	В
de síncope arrítmico por el ECG, cuando no se haya clarificado la causa del síncope en la evalua-		
ción no invasiva. (136)		
– Pacientes con síncope y bloqueo bifascicular, cuando no se haya clarificado la causa del síncope en	lla	В
la evaluación no invasiva. (104, 137-141)		
– Pacientes con síncope y bradicardia sinusal asintomática, en caso de que las pruebas no invasivas	IIb	В
(como la monitorización con ECG) no hayan mostrado una correlación entre el síncope y la bradi-		
cardia. (142-144)		
– Pacientes con síncope precedido de palpitaciones súbitas y breves, cuando no se haya clarificado la	IIb	С
causa del síncope en la evaluación no invasiva. Nivel de evidencia C		
– El EEF no está recomendado para la evaluación de síncope en pacientes con ECG normal, sin car-	III	С
diopatía estructural excepto que se sospeche causa arrítmica. (133-135)		

Tabla 13. Recomendaciones para la realización de un estudio electrofisiológico para estratificación de riesgo o tratamiento en el contexto de síncope arrítmico (44)

	Clase	Nivel de evidencia
– En pacientes con síncope y bloqueo de rama, la presencia de un intervalo HV 70 ms hace reco-	- 1	с
mendable el implante de un marcapasos. (136) Nivel de evidencia C		
– Síndrome de Brugada. (104) Nivel de evidencia C	lla	С
– En pacientes seleccionados con BAV de segundo grado, el EEF puede considerarse para determinar	IIb	В
el nivel de bloqueo y la indicación posterior de marcapasos. (136) Nivel de evidencia B		

una disminución del retorno venoso cardíaco y menor gasto cardíaco con persistencia de la vasodilatación. (150, 151) La hipotensión resultante es más frecuente en pacientes jóvenes y deportistas, debido probablemente a la presencia de un aumento en el tono vagal. (152-154)

Mientras que el síncope intraejercicio suele estar relacionado con una causa cardíaca, el síncope posejercicio suele ser benigno.

Finalmente, la PEG como método complementario permite generar una sospecha al diagnosticar, primero, la incompetencia cronotrópica, lo que revela una disfunción sinusal como probable etiología del síncope; luego, al evaluar la ausencia de acortamiento del intervalo QT con el ejercicio en pacientes con sospecha de síndrome de QT prolongado; y, finalmente, al valorar el período refractario de una vía accesoria.

#### 3.2.5.3 Prueba de adenosina

Algunos pacientes presentan mayor sensibilidad de los receptores purinérgicos. Ello se pone en evidencia por la aparición de un bloqueo AV prolongado ante la administración de adenosina (ATP). Se han propuesto como criterios diagnósticos la inducción de la asistolia mayor de 6 s o el bloqueo AV mayor de 10 s en el caso del síncope de origen desconocido. Así, una prueba positiva identificaría a aquellos pacientes con bloqueos AV paroxísticos y bajos niveles de adenosina endógena.

El valor de la prueba de adenosina positiva para predecir la causa del episodio espontáneo se estudió en un número pequeño de pacientes mediante el implante de un detector de eventos sin que se encontrara una buena correlación entre ambos métodos. (155)

Algunos estudios han comparado las respuestas al *tilt test* y a la prueba de adenosina en pacientes con síncope de causa desconocida. La concordancia entre ambos resultados es escasa, lo que sugiere que ambos métodos identificarán mecanismos diferentes. (156) En pequeñas series no controladas, se ha observado que las recurrencias sincopales son menores en los pacientes con prueba de adenosina positiva que reciben el implante de un marcapasos. (157)

#### 4. TRATAMIENTO

#### 4.1 Principios generales del tratamiento de síncope

El tratamiento de síncope tiene como objetivo evitar las recurrencias, disminuir la morbilidad y la eventual mortalidad asociada a los episodios.

La estratificación de riesgo tiene vital importancia al momento de evaluar al paciente, especialmente en lo referido a la identificación de aquellos con elevado riesgo de muerte súbita. Además, la identificación del mecanismo específico causante del síncope, en el caso de ser posible, es prioritario, ya que la eficacia del tratamiento en gran medida depende de esto.

Debemos mencionar algunas consideraciones generales sobre el tratamiento del síncope. Este siempre está orientado a la causa que genera la HCT. Con frecuencia el tratamiento orientado a prevenir recurrencias suele ser diferente al de la enfermedad subyacente. Como ejemplo, mencionaremos el caso del bloqueo AV de tipo degenerativo en el que un marcapasos definitivo no resuelve la causa, pero evita la recurrencia de síncope.

La bradicardia es un mecanismo frecuente de síncope, y la estimulación cardíaca es el tratamiento más efectivo. Sin embargo, en el caso del síncope reflejo la presencia de hipotensión hará menos eficaz la estimulación.

En el síncope reflejo y en aquel de causa desconocida sin sustrato, las recurrencias suelen disminuir espontáneamente después de la evaluación inicial y de instituir medidas generales para su manejo, aún sin recibir un tratamiento específico. Esto permite, en muchos casos, posponer el inicio del tratamiento en estos pacientes de bajo riesgo.

Se considera síncope de origen cardíaco/estructural a aquel que se presenta en pacientes con cardiopatía significativa (enfermedad valvular grave, infarto agudo de miocardio, MCH, enfermedad del pericardio, anomalías congénitas, tromboembolismo de pulmón, enfermedad de grandes vasos).

Su incidencia aumenta con la edad, por lo que es frecuente el hallazgo de algún grado de cardiopatía en pacientes con síncope de edad avanzada. Sin embargo, esto no implica necesariamente que su cardiopatía esté relacionada con el síncope. Estos pacientes también pueden presentar síncopes reflejos sin relación con su enfermedad de base, aunque muchas veces esta puede mediar como factor desencadenante o, incluso, potenciador del mecanismo reflejo. Ante la presencia de cardiopatía estructural y síncope debemos plantear también la posibilidad del síncope arrítmico como mecanismo subyacente (trastornos de conducción, taquicardias supraventriculares y ventriculares).

Existe consenso general en que el tratamiento del síncope en estos pacientes se debe orientar no solo a evitar recurrencias, sino también al tratamiento de la cardiopatía de base y a la prevención de muerte súbita. Es decir, deberá realizarse una búsqueda exhaustiva de la causa de síncope y si es posible plantear el tratamiento específico. En caso de que esto no sea posible, se debería tratar la patología subyacente o los eventuales mecanismos arritmogénicos de la enfermedad; queda claro que los episodios sincopales puedan repetirse, aunque se haya disminuido el riesgo de muerte súbita.

Por último, los pacientes que tengan una indicación establecida de CDI según las guías deben recibir este dispositivo aún antes y con independencia de la evaluación del mecanismo de síncope.

#### 4.2 Tratamiento del síncope reflejo o neuromediado

El síncope reflejo y el síncope por intolerancia ortostática tienen estrategias similares de prevención de la recurrencia, aunque los mecanismos fisiopatológicos involucrados puedan ser diferentes; por lo tanto, el objetivo terapéutico en estas patologías es la prevención primaria de la recurrencia y de las lesiones asociadas, con el intento de mejorar la calidad de vida, pero no la prolongación de la vida, ya que la mortalidad suele considerarse baja. (5)

El síncope reflejo habitualmente no requiere tratamiento farmacológico, en particular cuando ha sido único o se ha producido fuera de situaciones de riesgo. Sin embargo, los episodios recurrentes e impredecibles pueden ser incapacitantes para los pacientes, quienes deben ser tranquilizados sobre la naturaleza benigna de la enfermedad y deben recibir información sobre la formación y modificaciones en el estilo de vida. Los pacientes con formas más graves de síncope (síncope muy frecuente que altera la calidad de vida; síncope recurrente sin pródromos, o con pródromos muy breves, que expone al paciente al riesgo de traumatismos) o los que presentan síncope durante actividades de alto riesgo (conductores, pilotos de avión, deporte de competición, entre otros) podrían requerir tratamiento adicional. El factor de discriminación más importante para la elección del tratamiento es la edad; se considera más jóvenes a aquellos pacientes menores de 40 años y mayores a los que tienen más de 60 años. (4)

#### 4.2.1 Formación y modificaciones del estilo de vida

Muchos pacientes pueden reconocer los factores desencadenantes y los síntomas prodrómicos y aprenden a realizar maniobras que corrigen, aminoran o abortan los síntomas. Sin embargo, otros no son capaces de hacerlo. Para ellos, la primera indicación es la información y el entrenamiento para reconocer los pródromos, con lo cual se logra transmitir seguridad ante la presentación de los síntomas.

Aunque no se ha evaluado la formación y las modificaciones del estilo de vida en estudios aleatorizados, hay consenso en que el tratamiento de primera línea debe incluir estas intervenciones en todos los casos. (158) Un estudio exploratorio y descriptivo realizado mediante entrevistas para identificar las preguntas y dudas más comunes que tienen los pacientes con síncope vasovagal acerca de la patología demostró que los pacientes necesitan conocer la etiología, el manejo, la evolución natural y el pronóstico de la enfermedad. (159)

Por lo tanto, el tratamiento siempre comienza con el reaseguro del paciente combinado con explicación acerca de los mecanismos "disparadores", el reconocimiento de los pródromos (cuando existen) y la clara conceptualización de la benignidad de la patología.

Otras medidas incluyen consejos para evitar la deshidratación, los espacios cerrados o calurosos y la bipedestación estática y el reconocimiento de los factores precipitantes para evitar traumatismos. También se debe aconsejar evitar los fármacos hipotensores y la ingesta de alcohol, y aumentar la ingesta de líquidos y de sal.

El efecto de la administración de suplementos de sal demostró beneficios, ya que mejora la tolerancia ortostática y el volumen plasmático en pacientes con síncope reflejo. (160)

#### Recomendaciones

Se debe explicar a todos los pacientes el diagnóstico, tranquilizarlo y asesorar sobre el riesgo de recurrencia, como reconocer los factores desencadenantes para evitar el episodio (Clase I, nivel de evidencia B)

#### 4.2.2 Maniobras de contrapresión

Las maniobras de contrapresión son seguras y eficaces para abortar el síncope en pacientes con pródromos, por lo que deben recibir instrucciones para usar estas maniobras como medidas de prevención cuando sientan cualquier síntoma de alerta de desmayo. Cualquiera de estas maniobras puede aumentar la presión arterial de forma rápida y significativa. Estas maniobras incluyen lo siguiente:

Cruzar las piernas: Consiste en cruzar las piernas combinado con la tensión máxima de los músculos de las piernas, el abdomen y los glúteos durante el máximo tiempo tolerado o hasta que desaparezcan completamente los síntomas. En algunas publicaciones este procedimiento se describe cruzando las piernas con tensión muscular.

Contracción de manos  $(hand\ grip)$ : Consiste en apretar con la mayor fuerza posible una pelota de goma o un objeto blando similar con la mano dominante durante el máximo tiempo tolerado o hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Tensar los brazos: Consiste en la contracción isométrica de los brazos aplicando la mayor fuerza posible; se entrelazan las manos y, al mismo tiempo, se aplica una fuerza centrífuga durante el máximo tiempo tolerado o hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

La evidencia a favor de la realización de estas maniobras en pacientes con pródromos proviene de estudios aleatorizados y observacionales. (161-164) El PC-Trial un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, que incluyó pacientes con síncope recurrente, demostró que la supervivencia actuarial libre de recurrencias fue mejor en el grupo de maniobras de contrapresión.

La principal limitación de este tratamiento es su escasa utilidad en pacientes sin pródromos o con pródromos muy breves, y que las maniobras de contrapresión son menos eficaces en pacientes mayores de 60 años. (100)

#### Recomendaciones

Deben considerarse las maniobras isométricas de contrapresión para los pacientes con pródromos y menores de 60 años (clase IIa, nivel de evidencia B).

Las maniobras de contrapresión no son eficaces en mayores de 60 años (clase III, nivel de evidencia B).

#### 4.2.3 Entrenamiento con basculación

Se ha propuesto que la adopción de períodos progresivamente más largos de posturas verticales forzosas, como permanecer de pie, recostarse sobre una pared y con los pies a 30 cm de ella, puede reducir la recurrencia del síncope vasovagal desencadenado ante el estrés ortostático, sobre todo en pacientes jóvenes. (165)

La evidencia a favor de esta estrategia es contradictoria. Si bien los estudios observacionales y algunos aleatorizados indican que se obtiene un discreto beneficio, (165-169) en la mayoría de los estudios aleatorizados y controlados no se observaron efectos significativos. (169-172) Además, la adherencia al tratamiento a largo plazo no es buena.

#### Recomendaciones

Puede considerarse el entrenamiento mediante inclinación corporal en camilla o en el domicilio en pacientes jóvenes (clase IIb, nivel de evidencia B).

#### 4.2.4 Tratamiento farmacológico

Debemos ser cuidadosos a la hora de iniciar tratamiento farmacológico en pacientes con síncope reflejo. Esto se debe principalmente a dos motivos, por un lado, habitualmente se trata de una entidad de curso benigno y, por otro, salvo algunas excepciones, no contamos con estudios clínicos aleatorizados de grandes proporciones y a largo plazo que sustenten una evidencia sólida que nos permita generalizar su uso.

Es por estos motivos que antes de considerar cualquier tipo de terapia farmacológica hay algunos puntos importantes para tener en cuenta. En primer lugar, deben haber fallado todas las medidas no farmacológicas instauradas previamente y, en segundo lugar, debemos evaluar el riesgo/beneficio en cada paciente en particular, teniendo en cuenta sus características clínicas, comorbilidades, uso de otros fármacos que pudieran interferir con la respuesta al tratamiento, entre otros factores.

#### 4.2.4.1 Fludrocortisona

Uno de los objetivos del tratamiento del síncope reflejo es contrarrestar los episodios de hipotensión mediante el uso de agentes que generen un aumento del líquido intravascular. La fludrocortisona es un mineralocorticoide que logra este objetivo al producir retención renal de agua y sodio, lo que expande el volumen plasmático. (185)

El estudio sobre prevención de síncope POST 2, que incluyó a 210 pacientes, comparó el uso de fludrocortisona vs. placebo en pacientes con síncope neuromediado. (186) Se incluyeron pacientes con una media de edad de 30 años, con más de 2 episodios sincopales, y se excluyeron todos aquellos con antecedentes de hipertensión o con comorbilidades significativas. En el punto final combinado, el beneficio fue muy leve en la rama de fludrocortisona vs. placebo (44% vs. 60,5%, respectivamente). Por otra parte, un inconveniente que tuvo dicho estudio fue la alta tasa de abandono del tratamiento debido principalmente a la presencia de efectos adversos y a la lenta inclusión de los pacientes. Sin embargo, en el análisis post hoc se observó una reducción significativa del riesgo en el grupo de fludrocortisona, principalmente en aquellos pacientes en quienes se alcanzó una dosis de 0,2 mg/d a las 2 semanas de iniciado el tratamiento. Por otra parte, existe alguna evidencia que demuestra que esta droga puede ser eficiente en pacientes jóvenes con presión arterial baja y sin comorbilidades.

El efecto beneficioso de la fludrocortisona en la hipotensión ortostática fue evaluado en dos estudios observacionales asociado a elevación de la cabecera de la cama que incluyeron pocos pacientes (181, 185) y en un ensayo aleatorizado con ocultación doble y controlado con placebo que incluyó 60 pacientes, 30 de los cuales recibieron fludrocortisona 0,3 mg/d. (187)

Se debe recomendar la administración de fludrocortisona para mejorar los síntomas (clase IIa, nivel de evidencia B)

Debemos tener en cuenta que, por su mecanismo de acción, su uso no estaría indicado en aquellos pacientes que presentan síncope reflejo con hipertensión o insuficiencia cardíaca. Además, un efecto adverso a tener en cuenta es la pérdida de potasio, el cual debe ser monitoreado.

A pesar de la débil evidencia que avala su uso, la fludrocortisona aún continúa formando parte del tratamiento del síncope neuromediado en especial en aquellos pacientes jóvenes y sin comorbilidades.

#### 4.2.4.2 Agonistas alfa

Los agonistas alfa adrenérgicos podrían tener un papel en el síncope reflejo al mejorar los niveles de vasoconstricción que habitualmente se encuentran deprimidos. Entre estos encontramos a la midodrine y la etilefrina.

#### Midodrine

Es un profármaco cuyo metabolito activo es el responsable de su mecanismo de acción alfa 1 agonista. Algunos ensayos controlados aleatorizados pequeños han mostrado mejoría sintomática, pero revisiones posteriores mostraron una confianza moderada en sus estimaciones. (188)

Por lo general, los mejores resultados con el uso de esta droga se observan cuando su administración se asocia al tratamiento de primera línea. La dosis inicial habitual es de 2,5 mg tres veces al día, y debe evitarse la dosificación dentro de las tres a cuatro horas antes de acostarse para prevenir la hipertensión supina. Esta frecuencia de dosis en muchos casos condiciona abandonos del tratamiento, junto a la aparición de efectos secundarios. Entre estos últimos, los más frecuentes son la hipertensión en supinación, las reacciones pilomotoras y los trastornos del tracto urinario (retención, vacilación o urgencia).

Debemos tener presente que si bien existen algunos estudios que han mostrado beneficios, no cuentan con el suficiente peso estadístico para generalizar su uso, debiendo reservarse para aquellos casos en los cuales los síntomas se mantienen a pesar de un correcto tratamiento previo.

Se ha demostrado su beneficio para aumentar la presión arterial en posición de pie y mejorar los síntomas en pacientes con hipotensión ortostática neurogénica. (189-191)

Se debe recomendar la administración de midodrina en pacientes con hipotensión ortostática neurogénica para mejorar los síntomas (clase IIa, nivel de evidencia C).

La evidencia se vuelve menos clara aun cuando se consideran los ensayos que estudian la **etilefrina**. Un estudio europeo que comparó esta droga versus placebo no demostró eficacia de la primera en la prevención de síncope reflejo. (192)

#### 4.2.4.3 Betabloqueantes

Los betabloqueantes han sido históricamente fármacos muy utilizados en el síncope vasovagal basados en que por su efecto inotrópico negativo reduciría la activación de mecanorreceptores ventriculares. Sin embargo, la evidencia disponible en la actualidad no respalda su eficacia en esta patología. (193)

Inicialmente, fueron algunos datos observacionales los que sugirieron una tasa de eventos sincopales menor con el uso de betabloqueantes. (194-196) Sin embargo, posteriormente al menos cuatro estudios aleatorizados no han mostrado beneficio. (174,197-200)

El estudio POST fue el más importante llevado a cabo en pacientes con síncope recurrente y prueba de mesa basculante anormal. (199) Se comparó el uso de metoprolol a una dosis de 200 mg o la máxima tolerada por el paciente vs. placebo. Al año de seguimiento no se observó diferencias entre ambos grupos.

En conclusión, los estudios con los que contamos en la actualidad desaconsejan el uso de betabloqueantes en este tipo de pacientes.

#### 4.2.4.4 Otros fármacos

Los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) presentan una evidencia mucho más limitada en el manejo del síncope reflejo. Se ha postulado que los cambios en los niveles de serotonina pueden afectar la presión arterial y la frecuencia cardíaca a través de la vía serotoninérgica central, que puede contribuir al síncope neuromediado en algunos pacientes. Los ISRS pueden funcionar estabilizando estos niveles de serotonina en el sistema nervioso central. (201, 202)

La paroxetina, si bien demostró cierta eficacia en un estudio controlado, no se confirmó dicho beneficio en otros estudios. (201, 203) Por otra parte, se ha postulado que el síncope neuromediado se relaciona con frecuencia con episodios de alto estrés emocional, y es en estos casos donde los ISRS pueden tener un papel en la prevención del síncope a través de sus efectos antidepresivos y ansiolíticos.

En este caso, también es importante tener en cuenta que la escasa evidencia para su uso hace que no sea posible generalizarlo y se deba ser muy cuidadosos en especial en aquellos pacientes que no presentan enfermedad psiquiátrica de base.

#### 4.2.4.5 Tratamientos con nuevos fármacos para subgrupos específicos

Se ha postulado que la adenosina, un derivado del ATP, podría estar implicada en algunos tipos de síncope de causa no explicada, principalmente en aquellos casos con ausencia de pródromos, electrocardiograma y corazones estructuralmente normales. (21, 204) Su mecanismo sería similar al encontrado en pacientes con bloqueo AV idiopático, (205) los cuales se caracterizan por tener niveles muy bajos de adenosina plasmática y una baja expresión de receptores de adenosina A2A. (206-208)

En estos casos, se ha postulado que la teofilina al ser un antagonista no selectivo de los receptores de adenosina podría aumentar su concentración. De tal manera la teofilina se transformaría en un agente de interés en aquellos pacientes en los que se sospeche este escenario. Pero debemos tener en cuenta que los estudios llevados a cabo con este fármaco fueron muy pequeños, observacionales y no en todos los pacientes se observó beneficio. (207, 208) Se deberían poner en marcha estudios aleatorizados y de mayor magnitud para generar alguna indicación para su uso.

Se ha postulado también que en aquellos pacientes con síncope vasovagal existe un desajuste entre la activación del sistema nervioso simpático y la liberación de neurotransmisores al plasma, con una menor disponibilidad de norepinefrina que afecta la respuesta neural lo que predispondría al síncope postural. (209)

Algunas drogas que funcionan como inhibidores del transporte de norepinefrina como la reboxetina y sibutramina (actualmente no aprobadas en nuestro país) producen un aumento del tono simpático durante el estrés al inhibir la recaptación de norepinefrina en las sinapsis neuronales del sistema simpático. Los estudios llevados a cabo con estas drogas, si bien demostraron beneficios en este tipo de pacientes son muy pequeños como para poder confirmar la eficacia de este tratamiento. (209)

#### 4.3 Tratamiento de los síndromes de hipotensión e intolerancia ortostática

Las estrategias actuales para el tratamiento de los síndromes de hipotensión ortostática e intolerancia ortostática incluyen las siguientes medidas:

- Formación y medidas sobre el estilo de vida.
- Adecuada hidratación e ingesta de sal.
- Maniobras de contrapresión.
- Medidas de compresión abdominal y medias compresivas.
- Cabeza elevada durante el sueño.
- Tratamiento farmacológico.
- Interrupción o reducción del tratamiento vasoactivo.

#### 4.3.1 Formación y medidas en el estilo de vida

Además de formar a los pacientes sobre la naturaleza de esta entidad clínica, es importante el consejo de cómo abolir la deshidratación, evitar períodos prolongados de bipedestación estática y evitar los fármacos que reducen la presión arterial (como bloqueadores alfa, diuréticos y la ingesta de alcohol). Además, se los debe impulsar a consumir líquidos. Pequeños aumentos de la presión arterial (10-15 mm Hg) pueden aumentar la presión arterial ortostática justo lo necesario para que se sitúe en la zona de autorregulación. El MAPA puede ser útil para identificar patrones diurnos anormales, hipertensión en supinación o hipertensión nocturna en pacientes tratados.

#### Recomendaciones

Se debe explicar a todos los pacientes el diagnóstico, tranquilizarlo y asesorar sobre el riesgo de recurrencia, como reconocer los factores desencadenantes para evitar el episodio (Clase I, nivel de evidencia C).

#### 4.3.2 Hidratación e ingesta de sal adecuadas

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología de 2018 recomendaron la ingesta adecuada de 2 L a 3 L de agua y 10 g de cloruro de sodio para el tratamiento de los síndromes de intolerancia ortostática como recomendación Clase I, nivel de evidencia C, (4, 160, 173) mientras que para las guías americanas (6 g a 9 g de sal) esta recomendación fue Clase IIb, nivel de evidencia C. (174) Sin embargo, no existe una estimación de los beneficios netos del aumento de la ingesta de sal a largo plazo en los pacientes con hipotensión ortostática. Por tal motivo, recientemente se comunicaron los resultados de una revisión sistemática con metaanálisis para determinar la eficacia y la seguridad del aumento de la ingesta de sal en los pacientes con hipotensión ortostática, caídas y síncope. Se incluyeron 11 estudios con un solo grupo de tratamiento, un ensayo con ocultación doble controlado con placebo, un ensayo cruzado aleatorizado, y un estudio prospectivo aleatorizado sin ocultación de tratamiento (n=14). La calidad metodológica de los estudios fue baja, con alta heterogeneidad. El metaanálisis proporcionó evidencia de baja calidad con respecto a una mejoría a corto plazo en la intolerancia ortostática. No hubo ningún ensayo clínico a largo plazo que demostrara que la intervención fuera eficaz y segura. (175)

#### Recomendaciones

Se puede considerar la hidratación y la ingesta de sal en pacientes con intolerancia ortostática (clase IIb, nivel de evidencia C)

#### 4.3.3 Maniobras de contrapresión

Se debe alentar a los pacientes con pródromos en condiciones de realizarlas a efectuar las maniobras de contrapresión, como cruzar las piernas o agacharse, descriptas en el apartado de tratamiento del síncope reflejo. En un estudio observacional en pacientes con hipotensión ortostática, las maniobras de contrapresión mejoraron los síntomas y hubo un aumento asociado de la presión arterial media. (176)

#### Recomendaciones

Deben considerarse las maniobras isométricas de contrapresión (clase IIa, nivel de evidencia C).

#### 4.3.4 Medidas de compresión abdominal y medias compresivas

El uso de fajas abdominales o medias compresivas puede ser útil para disminuir la acumulación venosa gravitacional en pacientes añosos, así se evita la aparición de síntomas. (177-179)

#### Recomendaciones

Deben considerarse las medidas de compresión abdominal y las medias compresivas (clase IIa, nivel de evidencia B).

#### 4.3.5 Cabeza elevada durante el sueño

Dormir con la cabecera de la cama elevada a 12° disminuye la poliuria nocturna, produce mejor distribución de los fluidos corporales y mejora la hipotensión nocturna. (179-181)

#### Recomendaciones

Se debe considerar la elevación de la cabeza durante el sueño para aumentar el volumen de fluido (clase IIa, nivel de evidencia C).

#### 4.3.6 Tratamiento farmacológico

Los dos fármacos más utilizados en este subgrupo de pacientes son la fludrocortisona y los agonistas alfa (ver apartados 4.2.4.1 y 4.2.4.2).

#### 4.3.7 Manejo del tratamiento hipotensor

La disminución y eventual interrupción de fármacos hipotensores debe siempre valorarse como parte de la estrategia del tratamiento de la HO. (182)

Existe evidencia de que la disminución del tratamiento vasodilatador redujo la tasa de recurrencia en pacientes con síncope reflejo confirmado tanto por *tilt test* como por MSC. (182, 183)

En este grupo de pacientes, se debería plantear como objetivo una PAS de 140 mmHg con el objetivo de minimizar la recurrencia de episodios sincopales.

Además cuanto más exigente fue el objetivo respecto del descenso de la PAS mayor es el riesgo de síncope asociado. (184)

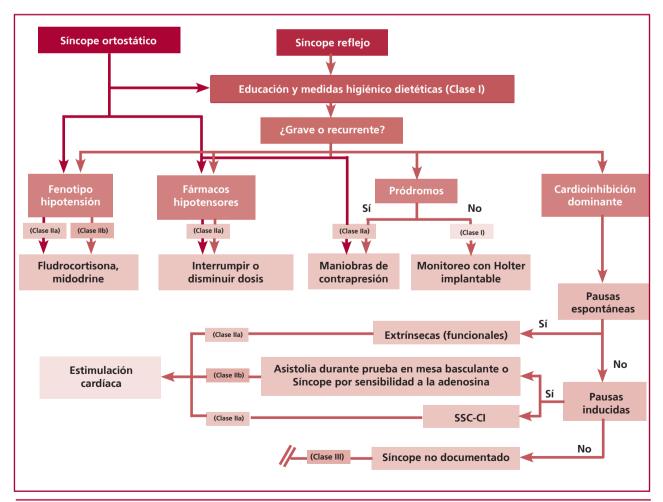


Fig. 3. Tratamiento del síncope por hipotensión ortostática y reflejo

Tabla 14. Recomendaciones para el tratamiento del síncope reflejo y ortostático. Medidas de soporte. Tratamiento farmacológico

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Síncope reflejo		
Informar al paciente acerca del diagnóstico, como evitar mecanismos desencadenantes, tranquili-	1	В
zarlo acerca del pronóstico		
Ajustar dosis o interrumpir tratamiento antihipertensivo	lla	В
Maniobras isométricas de contrapresión en pacientes que tienen pródromos	lla	В
Utilidad de las maniobras isométricas de contrapresión en mayores de 60 años	III	В
Entrenamiento con basculación para pacientes jóvenes	IIb	В
Fludrocortisona en pacientes jóvenes con mecanismo ortostático del sincope vasovagal. Deben	IIb	В
considerarse contraindicaciones		
Midodrina en pacientes con mecanismo ortostático del síncope vasovagal. Deben considerarse	IIb	В
contraindicaciones		
Utilidad del uso de betabloqueantes	III	Α
Hipotesión ortostática		
Informar al paciente acerca del diagnóstico, como evitar mecanismos desencadenantes, tranquili-	1	С
zarlo acerca del pronóstico		
Medidas de hidratación e ingesta de sal	IIb	С
Ajustar dosis o interrumpir tratamiento antihipertensivo	lla	В
Maniobras isométricas de contrapresión	lla	С
Medidas de compresión abdominal/medias de compresión	lla	В
Elevación de la cabeza durante el sueño (más de 10°)	lla	С
Midodrina si persisten los síntomas. Deben considerarse contraindicaciones	lla	В
Fludrocortisona si persisten síntomas. Se deben considerar contraindicaciones	lla	С

# 4.4 Estimulación cardíaca

# 4.4.1 Estimulación cardíaca del síncope reflejo

Los estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados que evaluaron inicialmente la estimulación cardíaca permanente para el tratamiento del síncope reflejo mostraron resultados contradictorios. (210-214) Esto se puede entender debido a que los episodios tienen un componente cardioinhibitorio y un componente vasodepresor que pueden ser predominantes uno sobre el otro de manera variable; la estimulación cardíaca es efectiva cuando predomina el componente cardioinhibitorio.

Dos estudios observacionales demostraron que la estimulación cardíaca redujo la recurrencia del síncope asistólico documentado mediante un detector de evento implantable en un 92% y un 83%, respectivamente, pero no previno el total de episodios sincopales. (155, 215)

El tratamiento con marcapasos permanente parece ser eficaz cuando la asistolia es la característica dominante del síncope reflejo. El estudio ISSUE-3 incluyó pacientes cuyo detector de eventos implantable había documentado asistolia  $\geq 3$  s y síncope o asistolia  $\geq 6$  s sin síncope, que fueron asignados a marcapasos de doble cámara con respuesta de caída de frecuencia activado o sin activar (solo sensado). Durante el seguimiento la estimulación cardíaca redujo el riesgo de recurrencia un 57%. (100)

Existe suficiente evidencia que permite considerar la estimulación cardíaca con marcapasos de doble cámara para reducir la recurrencia del síncope reflejo en pacientes mayores de 40 años con asistolia documentadas durante monitorización.

Varios estudios aleatorizados evaluaron la eficacia de la estimulación cardíaca en paciente con síncope reflejo inducido en la prueba de mesa basculante. (210-214) Un metaanálisis indicó que hay una reducción de síncopes no significativa del 17% en los estudios a doble ciego y del 84% en los estudios cuyo grupo de control no recibió marcapasos. (216) En general, la estimulación cardíaca fue ineficaz en los estudios que incluyeron a pacientes sin respuesta asistólica a la prueba en mesa basculante. (213, 214)

Debido a que los resultados de los estudios aleatorizados son divergentes, se advierte un escaso beneficio de la estimulación cardíaca con marcapasos de doble cámara en pacientes con respuesta cardioinhibitoria en la prueba de la mesa basculante.

## 4.4.2 Estimulación cardíaca del síndrome del seno carotídeo

Aunque no existen estudios clínicos aleatorizados, hay suficiente evidencia que los pacientes afectados de síndrome del seno carotídeo que tienen documentada una respuesta cardioinhibitoria mejoran con marcapasos de doble cámara, al reducir la recurrencia de episodios sincopales. (75, 217-219)

En el subgrupo de pacientes con síndrome del seno carotídeo del estudio multicéntrico SUP-2, la tasa estimada de recurrencia del síncope en los pacientes tratados con estimulación cardíaca fue significativamente más bajas respecto del grupo control sin estimulación. (220)

Los beneficios no fueron tan evidentes en aquellos pacientes con tilt test positivo. (219-221)

# 4.4.3 Estimulación cardíaca en pacientes con síncope por sensibilidad a la adenosina

Este tipo es clasificado como una forma atípica de síncope reflejo, que agrupa algunas entidades clínicas que tienen como característica el probable papel de la adenosina en la génesis del síncope. (193) Esta entidad incluye el bloqueo AV paroxístico idiopático y al síncope por baja concentración de adenosina, los cuales comparten características clínicas, bioquímicas, un ECG normal y una historia de síncope sin pródromo de causa inexplicada. (222, 223) En estos pacientes la documentación del bloqueo AV paroxístico mediante un detector de eventos implantable, posibilitó la indicación de estimulación definitiva en un grupo de pacientes con asistolia, con resultados favorables a corto plazo. (208)

En pacientes ancianos con síncope de origen desconocido y pruebas de ATP positivas, la estimulación bicameral activa redujo el riesgo de recurrencia del síncope en un 75% respecto al grupo control. (224)

Existe escasa evidencia que el marcapasos de doble cámara pueda reducir la recurrencia en pacientes con síncope por sensibilidad a la adenosina. La asistolia documentada en el síncope espontáneo sigue siendo el criterio más consistente para la indicación de marcapasos.

#### 4.4.4 Elección del modo de estimulación

Aunque los datos disponibles son insuficientes el implante de marcapasos doble cámara es la opción preferida para el tratamiento del síndrome de seno carotídeo cardioinhibitorio. En dos ensayos pequeños y en un registro, se observó que la estimulación bicameral fue mejor que la unicameral para contrarrestar la caída de la presión arterial durante el MSC y para prevenir la recurrencia del síncope. (225-227)

Para el síncope vasovagal se ha utilizado el marcapasos bicameral con la modalidad especial de respuesta a la caída de la frecuencia cardíaca. Se evaluó la estimulación bicameral con estimulación de asa cerrada (DDD-CLS) en pacientes con síncope vasovagal cardioinhibitorio, lo que muestra una reducción significativa en las recurrencias de dicho evento con este tratamiento. (228)

Un metaanálisis reciente demostró una reducción del 63% en la recurrencia del síncope con la utilización de marcapasos.

Al comparar algoritmos de estimulación, los resultados de dos ensayos con respuesta a la caída de frecuencia (RDR) versus ausencia de estimulación no mostraron una reducción significativa en la recurrencia del síncope. En contraste, los datos de los tres ensayos con estimulación de asa cerrada (CLS) versus ensayos de estimulación estándar evidenciaron una reducción estadísticamente significativa en la carga sincopal. (229)

Tabla 15. Recomendaciones para el tratamiento con estimulación del síncope vasovagal

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
<ul> <li>Debe considerarse la estimulación cardíaca para reducir la recurrencia del síncope en pacientes mayores de 40 años con pausas asistólicas espontáneas documentadas &gt;3 s o pausas asintomáticas &gt;6 s debido a parada sinusal, BAV o la combinación de ambas. (100, 155, 216, 220)</li> </ul>	lla	В
<ul> <li>La estimulación cardíaca está indicada para reducir la recurrencia del síncope en pacientes con sín- drome de seno carotídeo cardioinhibitorio, mayores de 40 años, con síncope, recurrente, frecuente e impredecible. (218-220)</li> </ul>	lla	В
<ul> <li>La estimulación cardíaca puede estar indicada para reducir la recurrencia del síncope en pacientes de más de 40 años con respuesta cardioinhibitoria inducida por la basculación con síncopes frecuentes recurrentes impredecibles y falla de respuesta a los tratamientos alternativos. (210, 211, 228)</li> </ul>	llb	В
<ul> <li>Debe considerarse la estimulación cardíaca para reducir la recurrencia del síncope en pacientes con las características clínicas del síncope por sensibilidad a la adenosina. (208, 222, 224)</li> </ul>	IIb	В
<ul> <li>La estimulación cardíaca en ausencia de reflejo cardioinhibitorio documentado no está indicada.</li> <li>(213, 214)</li> </ul>	III	В

#### 4.5 Arritmias cardíacas como causa primaria de síncope

Los trastornos del ritmo cardíaco, con frecuencias cardíacas elevadas, bajas o con pausas prolongadas afectan directamente el gasto cardíaco, producen disminución de la presión arterial y esto lleva a hipoperfusión cerebral como mecanismo del síncope.

#### 4.5.1 Disfunción intrínseca sinoauricular

Cuando hay evidencia electrocardiográfica de disfunción sinusal intrínseca o BAV durante el síncope espontáneo como causante, el tratamiento con marcapasos está indicado. (230-234)

La presencia de pausas sinusales tras la interrupción de una taquicardia en el síndrome de bradicardia-taquicardia es expresión de una alteración en la recuperación de la automaticidad del nódulo sinusal disfuncionante.

El marcapasos, en estas situaciones, no modifica la supervivencia, pero la estimulación cardíaca es efectiva y útil para aliviar los síntomas y reducir morbilidad. El síncope puede recurrir entre 15%-28% de los pacientes a los 5 años a pesar de tener estimulación cardíaca adecuada porque es frecuente la asociación entre un mecanismo reflejo vasopresor y disfunción del nódulo sinusal. (235, 237)

El síncope por disfunción sinusal se asocia con hipersensibilidad del seno carotídeo y un *tilt test* positivo hasta en un 50% de los pacientes. El mecanismo bradicardia-hipotensión neuromediada podría ser la causante de las recurrencias. (23, 237) Para prevención de las recurrencias luego del implante de marcapasos es importante suspender fármacos que pueden exacerbar la hipotensión.

La estimulación cardíaca es una terapia razonable en pacientes con disfunción del nódulo sinusal que tengan documentada una pausa ventricular sintomática mayor de 3 s (no en deportistas jóvenes, no durante el sueño o pacientes medicados) y no presenten otras causas como hipotensión. (238) El tiempo de recuperación del nódulo sinusal prolongado aumenta la probabilidad de recibir un marcapaso. (142-144)

#### 4.5.2 Alteración del sistema de conducción auriculoventricular

La estimulación cardíaca permanente es el tratamiento del síncope por BAV sintomático.

La recurrencia de síncope disminuye significativamente (del 3,4% al 0%) en pacientes con estimulación cardíaca seguidos a 5 años. (211, 235, 236)

## 4.5.3 Bloqueo de rama y síncope de causa desconocida

Si bien el síncope en presencia de bloqueo bifascicular sugeriría como etiología el BAVC, en menos de la mitad de estos pacientes se confirma este diagnóstico, en un porcentaje similar se concluye como diagnóstico el de síncope reflejo y un 15% no se determina la causa. (241)

Tras la colocación de un monitor subcutáneo en la mitad no recurre el síncope. (104, 105, 242) Las guías de estimulación cardíaca consideran el implante de marcapasos en estos pacientes como indicación IIb. (238)

La recomendación de manejo para pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≥35% con síncope y bloqueo de rama bifascicular es realizar EEF, seguido de implante de monitor de eventos si el hallazgo del EEF no es concluyente. (243)

La indicación de estimulación cardíaca empírica carece de estudios científicos que lo avalen y la estimación del beneficio es incierta.

Se observó un aumento de la mortalidad total (35% son súbitas), en pacientes con bloqueo de rama, síncope, insuficiencia cardíaca, historia de infarto de miocardio o fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida. (132, 243, 244) El síncope parece ser un marcador de riesgo más que la causa. (136) La conducta en estos pacientes es el implante de CDI con terapia de desincronización cardíaca para prevención de muerte súbita o sin esta, a pesar de lo cual pueden tener recurrencia de síncope por causa refleja. (238)

## 4.5.4 Taquicardia paroxística supraventricular

En los pacientes con síncope por taquicardia paroxística por reentrada intranodal, aleteo auricular típico o taquicardia auricular, la ablación por catéter es el tratamiento de primera elección. Los fármacos en estos pacientes se emplean como puente a la ablación. En el síncope asociado a fibrilación auricular o aleteo atípico, la decisión se toma de forma individualizada.

## 4.5.5 Taquicardia ventricular

Los pacientes con síncope y *torsades de pointes* de forma adquirida deberán suspender los fármacos o causas que prolonguen el QT.

En pacientes con TV y síncope en ausencia de cardiopatía estructural, la ablación por catéter o el tratamiento farmacológico están recomendados para prevenir la recurrencia del síncope. La guía de prevención de muerte súbita da detalles del uso de fármacos. (37)

Pacientes con síncope y función cardíaca deprimida, con TV/FV sin causa corregible tienen indicación de CDI para prevenir la muerte súbita, aunque no suele prevenir la recurrencia de síncope. (37, 245, 246) Paciente con síncope, infarto de miocardio e inducción de TV durante EEF tiene indicación de CDI. (245) Paciente con corazón estructuralmente sano y TV como causa de síncope y que fracasen los fármacos y no se pueda realizar la ablación por catéter, se apoya el uso de CDI.

Tabla	16	Indica	ciones	اما	manaio	d۵	síncor	ω ν	arritmias	cardíacas
i abia	10.	muica	ciones	uei	manejo	ue	SILICOL	еу	arriumas	cardiacas

Recomendaciones para el manejo del síncope por arrimitas cardíacas como causa primaria	Clase	Nivel de evidencia
- Síncope causado por bradicardia sintomática como causa. (142, 230, 234, 239, 240)	1	В
- Síncope y bradicardia por BAV paroxístico, fibrilación auricular de baja respuesta, BAV de segundo	I	С
grado, aunque no se documente una correlación de los síntomas y el ECG.		
<ul> <li>Síncope y bloqueo bifascicular con EEF o monitor implantado y HV &gt;70 ms, pausas sintomáticas</li> </ul>	I	В
>3 s y asintomáticas >6 s, BAV paroxístico. (104, 140)		
- Está indicada la ablación con catéter para los pacientes con síncope debido a TSV o TV para prevenir	I	В
la recurrencia del síncope		
<ul> <li>Síncope de causa desconocida, bloqueo bifascicular y fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤35%, se</li> </ul>	1	Α
indicará estimulación con CDI/TRC-D según tenga indicación, para prevención de muerte súbita en pacientes		
de alto riesgo. (37)		
- La estimulación cardíaca no está indicada cuando las causas de la bradicardia sean reversibles	III	С

# 4.6 Tratamiento del síncope secundario a enfermedad estructural cardíaca o enfermedad cardiovascular

El síncope en presencia de una patología cardiovascular incrementa el riesgo de muerte súbita, por esta razón es importante, además de buscar identificar su mecanismo, realizar una adecuada estratificación de riesgo.

El objetivo es reducir la muerte, eventualmente si fuera posible tratar la patología subyacente y prevenir la recurrencia del síncope.

Considerando los diferentes mecanismos que potencialmente intervienen en la génesis del síncope en este escenario complejo, debe siempre considerarse la posibilidad de que los episodios sincopales puedan recurrir a pesar de haberse instituido las medidas correspondientes para la prevención de la muerte súbita. (5)

# 4.6.1 Síncope de causa desconocida en pacientes con alto riesgo de muerte súbita cardíaca

Por definición, el síncope de causa desconocida es aquel que no se encuadra en ninguno de los tipos de síncope descritos en la sección 3.

## 4.6.2 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

Como se describió con anterioridad los pacientes con síncope e insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo tienen un riesgo elevado de muerte independientemente de la causa del síncope.

De tal manera que los pacientes que se presenten con síncope y que cumplan con criterios de indicación de CDI, como esquema de prevención primaria de muerte súbita, deben recibirlo indefectiblemente independientemente de que se aclare el mecanismo del síncope.

La conducta es más compleja en aquellos pacientes que no cumplen criterios estrictos de implante de CDI para prevención primaria, específicamente aquellos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia y síncope de causa desconocida. En estos casos, la evidencia acerca del pronóstico del síncope es escasa. Si bien en estos pacientes los estudios observacionales no pudieron demostrar beneficio de CDI se debe considerar su indicación preventiva. (247, 248)

## Indicaciones de CDI en disfunción del ventrículo izquierdo:

- Prevención secundaria (indicación clase I nivel de evidencia A).
- Prevención primaria: Insuficiencia cardíaca sintomática (clase funcional II-III) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤35% pese a recibir tratamiento médico óptimo ≥3 meses y esperanza de vida >1 año con ventrículo izquierdo dilatado o etiología isquémica (indicación clase I nivel de evidencia A). (249)

En aquellos con infarto de miocardio previo, el EEF constituye una herramienta útil cuando el síncope permanece sin etiología conocida luego de una exhaustiva evaluación no invasiva (indicación clase I nivel de evidencia B).

## 4.6.3 Miocardiopatía hipertrófica

Es la cardiopatía genética más frecuente y la principal causa de muerte súbita en pacientes jóvenes, con una prevalencia de 1 cada 500 personas. (250)

Los pacientes portadores de MCH pueden presentar cuadro sincopal secundario a hipovolemia, bloqueo auriculoventricular, disfunción del nódulo sinusal, TV, obstrucción al tracto de salida (fundamentalmente cuando se produce en esfuerzo) y reflejos vasculares anormales.

Ante la presencia de síncope debe ser clarificada su etiología, ya que el síncope de origen desconocido es uno de los factores predictores independientes de muerte súbita cardíaca. (251)

En la estratificación de riesgo de muerte súbita cardíaca para el implante de un CDI como estrategia de prevención primaria se utiliza la escala HCM risk-SCD. Esta incluye la edad, la historia familiar de muerte súbita, el grosor máximo de la pared del ventrículo izquierdo, el diámetro auricular izquierdo y la presencia de TV. (251, 252)

Se han realizado múltiples registros de validación del score de riesgo, con resultados muy variables en términos de la precisión para predecir muerte súbita cardíaca; el EEF (dada su escasa utilidad y el riesgo potencial) no es recomendado en la sistemática para la estratificación de riesgo de muerte súbita cardíaca en pacientes con MCH (indicación IIb, nivel de evidencia C). (250-252)

# 4.6.4 Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

La miocardiopatía arritmogénica se define por una presentación clínica con arritmia documentada o sintomática y anomalías estructurales del miocardio con reemplazo fibroso o fibrograso de miocitos de ambos ventrículos.

Se reconoce como causa de muerte súbita durante la actividad deportiva debido a su asociación con arritmias ventriculares provocadas por la descarga de catecolaminas. (253)

El síncope de causa desconocida es un marcador de riesgo de arritmias en pacientes con miocardiopatía arritmogénica. (254-256)

Los pacientes que se presenten con síncope, en el contexto de una displasia arritmogénica del ventrículo derecho, en quienes no se pueda descartar una arritmia ventricular compleja como su causa deberían recibir un CDI. (indicación de clase IIa, nivel de evidencia C). (257)

Se deben considerar factores de riesgo como la TV no sostenida no sostenida frecuente, la historia familiar de muerte súbita, el compromiso extenso de ventrículo derecho o el izquierdo, el ensanchamiento del complejo QRS, el realce tardío de gadolinio en la resonancia magnética nuclear y la inducción de TV en el EEF. (37)

#### 4.6.5 Canalopatías. Trastornos arritmogénicos hereditarios

Dentro de los síndromes genéticos que predisponen a la presencia de arritmias ventriculares complejas se incluyen los síndromes de intervalo QT largo y corto, el síndrome de Brugada, la TV polimórfica catecolaminérgica y la FV idiopática. Estos trastornos eléctricos primarios se presentan en ausencia de cardiopatía estructural.

Los pacientes con síndrome de QT largo que presentan el fenotipo de la afección y que se encuentran bajo tratamiento con agentes bloqueantes beta la mortalidad durante un seguimiento de 40 años fue de alrededor del 4%, es decir 0,1% por año. (258)

Sin embargo, la tasa anual de mortalidad de pacientes con síndrome de QT largo sin tratar es del 0,9%. La presencia de síncope eleva la tasa de mortalidad al 5%. (259, 260)

Entre los factores que predisponen a un riesgo mayor de eventos cardíacos adversos se incluyen los pacientes recuperados de un paro cardíaco, el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, un intervalo  $QTc \ge 600 \text{ ms.} (37)$ 

En los pacientes con SQTL y síncope recurrente de causa desconocida, en tratamiento con bloqueadores beta y con adecuada adherencia, debe considerarse la indicación de un CDI. Especialmente en los tipos SQTL2 y SQTL3.

También debería valorarse como opción la denervación del sistema simpático, especialmente en el SQTL1. (37)

El síndrome de Brugada es una enfermedad hereditaria que se puede presentar con arritmias ventriculares, síncope o debutar como muerte súbita, en presencia de un patrón electrocardiográfico típico que reúne las siguientes características: elevación del punto J del segmento ST con ondas T negativas en las derivaciones precordiales derechas.

La estratificación del riesgo de muerte súbita que tiene esta afección varía según los autores en las distintas series. No obstante, existe acuerdo en que la presencia de síncope es un factor que incrementa significativamente el riesgo de muerte súbita respecto de los pacientes asintomáticos. Es así que la incidencia de eventos arrítmicos en pacientes con síncope está cercana al 2%. (261)

La tendencia inicial sobre la base de los datos anteriores plantea como razonable el implante de un CDI en los casos de síncope de causa desconocida. (258)

Evidencias más recientes ponen en duda la malignidad del síncope de causa desconocida asociado al síndrome de Brugada, en realidad parecería que un porcentaje importante son de causa no arrítmica representando una entidad benigna. (262)

En definitiva, en los pacientes con diagnóstico de síndrome de Brugada y síncope, la recomendación de implante de un CDI debe ser considerada Clase IIa. (258) Sin embargo, deberían valorarse en forma complementaria otros factores que sugieren eventos arrítmicos, como la historia de muerte súbita familiar, el patrón electrocardiográfico tipo I, inducción de fibrilación ventricular en el EEF entre otros. (263-265)

Tabla 17. Indicaciones de CDI para los pacientes con síncope de causa desconocida con alto riesgo de muerte súbita cardíaca

Recomendación para la indicación de CDI para disminuir el riesgo de muerte súbita en síncope de causa desconocida asociado a:	Clase	Nivel de evidencia
Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo		
- Pacientes con síncope de causa desconocida con insuficiencia cardíaca sintomática (NYHA II/III), fracción	1	Α
de eyección del ventrículo izquierdo ≤35%, con tratamiento farmacológico óptimo durante 3 meses y una		
esperanza de vida ≥1 año		
– Pacientes con síncope de causa desconocida y disfunción sistólica con fracción de eyección del ventrículo	lla	C
izquierdo ≥35%		
Miocardiopatía hipertrófica		
- Pacientes con síncope de causa desconocida considerando la escala de riesgo de miocardiopatía hipertrófica	I	В
y muerte súbita cardíaca HCM Risk-SCD		
Miocardiopatía arritmogénica		
- Pacientes con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho e historia de síncope de causa desconocida	IIb	C
Síndrome de QT largo		
– Pacientes con SQTL que sufren síncope de causa desconocida mientras reciben tratamiento con dosis	lla	В
adecuadas de bloqueadores beta		
Síndrome de Brugada		
- Pacientes con un patrón espontáneo de tipo I de ECG diagnóstico e historia de síncope de causa desconocida	lla	С

#### **5. TEMAS ESPECIALES**

# 5.1 Síncope en pacientes con comorbilidades y fragilidad

Si bien el síncope en el anciano comparte características con otros grupos etarios respecto del diagnóstico y tratamiento, las comorbilidades y fragilidad propias de la edad predisponen a un enfoque diferencial.

El 80% de los episodios sincopales se producirán en mayores de 65 años. (266) El anciano presenta una predisposición al síncope como consecuencia de los cambios fisiológicos dependientes de la edad, de las enfermedades adquiridas y de sus tratamientos. La repetición de episodios se relaciona en forma directa con una disminución de la calidad de vida y un aumento de la morbimortalidad. Una caída o traumatismo por síncope representa un mayor riesgo de fracturas (principalmente de cadera), mayor dependencia, percepción del deterioro físico propio de la edad, depresión y mayor tasa de hospitalización.

Las causas más frecuentes de síncope en el anciano son la HO, el síncope neuromediado, especialmente por síndrome de seno carotídeo y arritmias cardíacas. La HO tiene una incidencia de alrededor 20%-30%, con riesgo dependiente de la causa y enfermedades asociadas. (267)

Se relaciona principalmente con medicaciones antihipertensiva o para el tratamiento del déficit cognitivo como los inhibidores de la colinesterasa, lo que dificulta el tratamiento de estas patologías específicas. Además debe valorarse la medicación dromotrópica y cronotrópica negativa prescripta al anciano con síncope. En este sentido la llamada polifarmacia aumenta el riesgo de síncope y caídas, mientras que la suspensión o reducción del tratamiento hipotensor lo reduce. (182, 268) También se debe tener en cuenta, en menor medida, como causa de hipotensión ortostática la disfunción autonómica secundaria, principalmente a diabetes o enfermedad de Parkinson.

Entre los síncopes neuromediados, se destaca, predominantemente entre los ancianos el síndrome de seno carotídeo. Presenta una prevalencia intermedia y bajo riesgo. Se manifiesta y se asocia habitualmente a enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y otras comorbilidades. Por esto, la exploración del seno carotídeo debe realizarse en todos los pacientes con síncope y caídas frecuentes. Sin embargo, una respuesta anormal solo podrá ser considerada como causa principal luego de la exclusión de otras patologías prevalentes. En comparación con la HO o el síncope neuromediado, la etiología cardíaca como causa primaria presenta una menor prevalencia aunque mayor riesgo de recurrencia y morbimortalidad. Las arritmias representan su principal causa predominando las bradiarritmias asociadas a enfermedad de nodo sinusal, el BAV y la TV. Se debe tener en cuenta que los pacientes ancianos pueden presentar menor tolerancia hemodinámica a las arritmias según el estado de hidratación, factores autonómicos y tal como se mencionó previamente la polimedicación en este grupo etario. La evaluación del anciano con síncope, si bien no difiere de la población en general, presenta una dificultad agregada relacionada con el deterioro cognitivo asociado a la edad. Así, la anamnesis como medio para orientar la causa del síncope disminuye su relevancia, ya que muchas veces se evidencia falta de precisión para relatar síntomas prodrómicos o características de la recuperación. Además discernir entre caída y síncope puede ser dificultoso por la ausencia de testigos en más de la mitad de los casos. Por lo tanto, todo episodio que no pueda explicarse por una causa mecánica específica (tropiezo, resbalón) debe considerarse y evaluarse como síncope. En definitiva, la valoración e intervención debe ser multifactorial debiendo considerarse las pruebas de función cognitiva y capacidad física, además de la evaluación del síncope. (4, 269)

#### 5.2 Síncope en niños y adolescentes

El síncope es frecuente en niños y adolescentes, alrededor del 15% de ellos presentarán al menos un episodio antes de los 18 años. (270, 271) Además, es un motivo de consulta frecuente en los servicios de emergencias, y algunos de esos casos requieren admisión hospitalaria para definir causa o realizar tratamiento específico si fuera necesario. El 75% de los síncopes son neuromediados o reflejos. (271) Si bien la mayoría tienen una evolución benigna, implican un hecho angustiante para el niño y la familia, que puede afectar la calidad de vida ante episodios recurrentes. Por otro lado, entre el 6% y el 30% de los pacientes, el síncope puede ser la primera manifestación de enfermedad cardíaca; las arritmias son su principal causa y representa un marcador de mal pronóstico con riesgo de muerte súbita. (272) A pesar de su baja incidencia, en pediatría la mortalidad al año asociada al síncope de causa cardíaca representa entre el 20% y el 35% y hasta el 50% en los primeros cinco años. (273)

En los niños, principalmente en la primera infancia, se deben tener en cuenta dos entidades clínicas. (274)

- Ataque sincopal infantil (apnea pálida o ataque anóxico reflejo).
- Pérdida transitoria del conocimiento hipóxico apneico (apnea cianótica).

Si bien generalmente el pediatra suele estar familiarizado con estos cuadros, muchas veces conducen a una consulta cardiológica especializada.

Un interrogatorio realizado al testigo suele definir el diagnóstico cuando se relata un cuadro que se inicia con llanto intenso o disgusto emocional por parte del niño seguido de espiración sin ruido acompañado de cambio de coloración, lo que puede culminar en las entidades antes mencionadas.

Otro importante diagnóstico diferencial en pediatría es la epilepsia, ya que los niños pueden responder a la hipotensión arterial con episodios convulsivos.

Como en el adulto, la historia clínica personal y familiar detallada, el examen físico y el electrocardiograma son de vital importancia para el diagnóstico.

Se deben investigar meticulosamente los antecedentes familiares de síntomas vasovagales en pacientes pediátricos, ya que se encontró una estrecha relación y son de valor diagnóstico en aquellos con síncopes neuromediados. (275)

Los datos que se deben recopilar durante el interrogatorio que orientarán hacia causa cardíaca deberían incluir los siguientes: (276)

- Historia familiar de muerte súbita cardíaca prematura antes de los 40 años, por lo que debe considerarse la posibilidad de patologías cardíacas arritmogénicas genéticamente determinadas o miocardiopatías familiares.
- Sospecha o cardiopatía congénita conocida, ya que la tetralogía de Fallot, la D o L transposición de grandes vasos, la estenosis aórtica, la enfermedad de Ebstein y los ventrículos únicos son los que, en mayor medida, se asocian con muerte súbita.
- Desencadenantes del episodio: ruido fuerte, miedo o estrés emocional extremo, se deberá descartar SQTL, especialmente el tipo 2 y TV polimórfica catecolaminérgica.
- Síncope durante el ejercicio, si bien la principal causa continúa siendo el síncope vasovagal, se deberá investigar la presencia de MCH o arritmogénica, anomalías coronarias congénitas, canalopatías hereditarias como la TV polimórfica catecolaminérgica, el SQTL (especialmente tipo 1) o el síndrome de Brugada.
- Síncope sin pródromos, en supinación o durmiendo (descartar principalmente SQTL tipo 3), o precedido por dolor torácico o palpitaciones.

Entre los métodos diagnósticos para orientar hacia el diagnóstico de síncope neuromediado, el *tilt test* presenta baja sensibilidad. (277) Los protocolos suelen ser más breves respecto de los adultos.

El tratamiento dependerá de la causa del síncope y se orientará a prevenir recurrencias, evitar lesiones y la muerte súbita.

Frente a la presencia de cardiopatías se deberá tratar la causa específica; en el caso del síncope neuromediado, sin cardiopatía, el objetivo primario es enseñar al paciente las medidas preventivas y explicar la benignidad del cuadro para llevar tranquilidad a la familia y al niño. Las medidas higiénico-dietéticas, así como las medidas de contrapresión son similares a las del adulto. En aquellos que continúan con episodios sincopales a pesar de estas medidas se puede considerar el tratamiento farmacológico, sin embargo, se deben utilizar con el reparo que implica la poca evidencia en pediatría. Fludrocortisona, midodrina y betabloqueantes son los más utilizados. La utilización de marcapasos es controversial y no ha demostrado ser más efectiva que el resto de las medidas mencionadas. La utilidad estaría dirigida a prevenir asistolia o bradicardia marcada, es decir, actuar sobre el componente cardioinhibitorio del síncope, pero no sobre el vasopresor. Debido a la implicancia de colocar un marcapasos en edad pediátrica, solo se debe reservar para casos muy particulares de niños con episodios marcadamente frecuentes, con exagerado componente cardioinhibitorio en quienes el resto del tratamiento no ha mejorado la sintomatología. (278)

#### 6. CAUSAS NEUROLÓGICAS

Como se mencionó previamente, existen trastornos neurológicos que pueden presentarse con PTC o síntomas paroxísticos que en ocasiones pueden cursar con pérdida del tono o la conciencia transitorios episódicos.

Considerar los diferentes diagnósticos diferenciales y la correspondiente evaluación es imprescindible.

En este escenario, se incluyen trastornos neurológicos que cursan con HO, la que puede predisponer a la PTC por HCT.

En segundo lugar, se describen los trastornos que cursan con alteración episódica de la conciencia, pero cuya fisiopatología no es la HCT, sino la activación paroxística anómala de la corteza cerebral o la isquemia focal. Este grupo está representado por las crisis epilépticas y los accidentes cerebrovasculares.

Y una tercera categoría incluye trastornos que se manifiestan con pérdida súbita del tono muscular y caídas, aunque sin alteración de la conciencia, como las caídas vestibulogénicas, la cataplejía y las caídas súbitas criptogénicas (*drop attacks criptogénicos*).

## 6.1 Trastornos neurológicos con hipotensión ortostática

La estabilidad de la presión arterial durante la posición erecta depende del volumen intravascular, de la integridad de los circuitos autonómicos centrales y periféricos, y de factores neurohumorales. (279)

La depleción de volumen intravascular, por deshidratación o fármacos, los trastornos neurológicos en los que están afectados los circuitos autonómicos (falla autonómica) y los medicamentos que interfieren con la neurotransmisión autonómica son las principales causas de HO. (280)

La HO debida a falla autonómica se designa HO neurogénica y cuando se debe a otros factores, como la depleción de volumen o a fármacos, se designa HO no neurogénica. La HO neurogénica se asocia a una respuesta cronotrópica inadecuada (por lo general el incremento de la frecuencia cardíaca es  $\leq$ 20 lpm) a diferencia de la HO no neurogénica. (281)

Esta distinción tiene relevancia en la evaluación diagnóstica y en el tratamiento de los pacientes que se presentan con síntomas de intolerancia ortostática.

La falla autonómica puede presentarse en trastornos neurológicos que impactan principalmente en el sistema nervioso central o el sistema nervioso periférico.

La entrevista y el examen neurológico permiten diferenciar entre trastornos neurológicos centrales y periféricos, aunque una caracterización fina requiere evaluaciones adicionales.

# 6.2 Trastornos neurodegenerativos centrales

Las sinucleinopatías son un conjunto de enfermedades neurodegenerativas que se caracterizan por la presencia de inclusiones intracelulares que contienen sinucleína y pueden cursar con hipotensión ortostática de origen neurogénico. En este grupo, se incluyen la falla autonómica pura, la enfermedad de Parkinson, la demencia por cuerpos de Lewy y la atrofia multisistémica. (282)

La hipotensión ortostática neurogénica surge de la imposibilidad del sistema SNA de regular la PA en respuesta a los cambios posturales. Así, los sujetos sufren de hipotensión al adoptar la posición de pie, asociado en ocasiones, además, a hipertensión en posición supina. La HO puede verse exacerbada en situaciones como la mañana temprano al levantarse (por la depleción de volumen que se produce por la noche), luego de la ingesta de alcohol o las comidas, por el calor, durante el acto de la micción o defecación, o ante la realización de ejercicio físico. Los síntomas referidos por los pacientes, en muchas ocasiones inespecíficos, incluyen la sensación de mareos, náuseas, debilidad, cansancio, visión borrosa, dolor de cabeza y cuello con irradiación a los hombros. En ocasiones estos síntomas, en personas con parkinsonismos, pueden ser confundidos con síntomas de off de medicación antiparkinsoniana, es decir aquellos momentos en que la medicación deja de tener su efecto pleno. Por otro lado, en ocasiones pueden ser precipitados o exacerbados por la toma de medicaciones antiparkinsonianas que pueden tener efecto hipotensor.

Los síntomas, por lo general, mejoran al adoptar la posición supina, cuando el flujo sanguíneo cerebral se recupera, por lo menos por encima de los valores límite de autorregulación cerebrovascular.

## 6.2.1 Falla autonómica pura

Es un trastorno degenerativo esporádico del SNA por deposición de alfa-sinucleína en ganglios autonómicos y nervios periféricos, cuyo principal síntoma es la HO, pero puede cursar con signos de falla autonómica generalizada (genitourinaria, termorreguladora, intestinal). Estos pacientes pueden permanecer con un fenotipo de falla autonómica pura y tener cierto control de los síntomas con medidas farmacológicas y no farmacológicas. En ocasiones, pueden progresar a otras sinucleinopatías con compromiso del sistema nervioso central, como la enfermedad de Parkinson, la demencia por cuerpos de Lewy o la atrofia multisistémica. (283)

#### 6.2.2 Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una sinecleinopatía que se caracteriza por bradicinesia, rigidez y temblor como principales síntomas motores, y una constelación de síntomas no motores que pueden presentarse a lo largo de toda la evolución de la enfermedad, incluso antes de la presentación de los síntomas motores. La HO es uno de ellos.

La HO neurógena es una complicación asociada a la enfermedad de Parkinson muy frecuente, pero poco tratada. Se asocia a la edad avanzada, al deterioro cognitivo, y su prevalencia aumenta a medida que progresa la enfermedad. (284, 285) La prevalencia de HO en sujetos con enfermedad de Parkinson se estima en 30%-50%, (286) aunque no en todos los casos es sintomática. Incluso la HO puede representar un estadio premotor de la enfermedad, (287) es decir puede ser un síntoma previo a los clásicos síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, como la lentitud en los movimientos, la rigidez o el temblor.

#### 6.2.3 Atrofia multisistémica

Es una enfermedad neurodegenerativa que combina parkinsonismo con pobre respuesta al tratamiento, ataxia, signos piramidales y falla autonómica. La fisiopatología de la HO en este caso es algo diferente. La inervación noradrenérgica simpática periférica se encuentra preservada, (288) pero existe degeneración de las neuronas centrales autonómicas como resultado de la enfermedad, y se encuentran agregados citoplasmáticos de alfa sinucleína preganglionares, que previenen la normal activación posganglionar.

La falla autonómica, con HO como una de sus características, representa una de sus fallas centrales, incluso desde etapas tempranas.

Para la definición de HO en atrofia multisistémica, los criterios son algo más estrictos (caída de PAS de 30 mmHg y PAD 15 mmHg), (15, 289) pero aun así es muy frecuente, dado que se presenta hasta en el 80% de los pacientes. (60)

## 6.3 Neuropatías periféricas

Las neuropatías periféricas se presentan con síntomas sensitivos o motores, y estos típicamente tienen distribución en botas y guantes; aunque no siempre.

La etiología y los mecanismos patogénicos involucrados en las neuropatías son muy variados, aunque unas pocas entidades cursan con afectación de los nervios autonómicos periféricos y falla autonómica. (290)

En la diabetes, se detecta *neuropatía periférica* en el 50% de los pacientes con diez años desde el diagnóstico. (60) Tiene importancia reconocer la HO y otros síntomas autonómicos en la diabetes por su alta prevalencia y por la manifestación frecuente de falla autonómica. Las manifestaciones de la falla autonómica impactan en la calidad de vida y pueden menoscabar el control de la glucemia. Por ejemplo, la gastroparesia y la diarrea alteran la absorción de los hipoglucemiantes y de otros medicamentos concomitantes.

Las neuropatías paraneoplásicas y las neuropatías autoinmunes con anticuerpos antirreceptores colinérgicos ganglionares pueden presentarse clínicamente con HO, síncope y otras manifestaciones de falla autonómica. (291, 292) En estos casos, la falla autonómica se produce por daño inflamatorio de los ganglios autonómicos periféricos, iniciado por anticuerpos antineuronales que tienen reactividad cruzada con las células neoplásicas. Su reconocimiento precoz suele conducir al diagnóstico de una neoplasia oculta.

Las *amiloidosis sistémicas*, si bien son enfermedades poco frecuentes, se manifiestan con falla autonómica en una alta proporción de casos. Tanto la amiloidosis por cadenas livianas como la hereditaria por transtiretina son inexorablemente progresivas y letales si no reciben tratamiento (293, 294). El reconocimiento de la falla autonómica puede contribuir al diagnóstico temprano y al inicio precoz del tratamiento, y este último, evitar el deterioro neurológico progresivo. (295)

# 6.4 Crisis epilépticas

Resulta de importancia diferenciar el síncope de una crisis epiléptica.

Si bien ambas pueden cursar con convulsiones tónico-clónicas, desde el punto de vista fisiopatológico existen claras diferencias. El síncope, como ya se ha mencionado, está mediado por una HCT, mientras que en la crisis epiléptica existe una descarga neuronal cortical. Es por esto que en la crisis epiléptica la convulsión suele verse al comienzo del cuadro, y en el síncope suele ser tardía. Un adecuado interrogatorio, que incluya a los testigos, contribuye con el diagnóstico diferencial.

	Síncope	Epilepsia
Desencadenante	Posible. Ingesta, alcohol, calor, micción, defecación, ejercicios, fármacos	No
Pródromos	Posible. Síntomas neurovegetativos o de HCT	Infrecuente. Aura epiléptica (olor, sensación abdominal) estereotipada por el paciente
Descripción de testigos	Movimientos tónico-clónicos breves o hipotonía. Inicio luego de la pérdida de conocimiento Mordedura de lengua infrecuente Se inician simultáneamente con la pérdida del conocimiento Incontinencia de esfínteres infrecuente Palidez, sudoración	Aumento del tono. Clonías focales/generalizadas. Inicio simultáneo con la pérdida de conocimiento Mordedura de lengua frecuente Se inician después de la pérdida de la conciencia Incontinencia de esfínteres frecuente Cianosis facial
Recuperación	Rápida. Síntomas neurovegetativos	Prolongada, con confusión. Dolor muscular

Se pueden solicitar, además, algunos estudios complementarios, como el electroencefalograma, e imágenes de cerebro, como la resonancia magnética.

#### 6.5 Trastornos cerebrovasculares

Otro diagnóstico diferencial neurológico de síncope lo constituye el accidente cerebrovascular (ACV). Si bien esta es una entidad que no suele cursar con deterioro del sensorio, en algunos casos como el ACV de territorio cerebral posterior, o el ACV de gran extensión asociado a hipertensión endocraneana, el paciente puede sufrir deterioro del sensorio, y esto puede ser, en algún caso, confundido con un síncope.

#### 6.6 Trastornos neurológicos con pérdida del tono muscular, sin alteración de la conciencia

#### 6.6.1 Cataplejía

Es la pérdida súbita del tono muscular durante el estado de vigilia, generalmente desencadenada por estados emocionales intensos. (296) Durante el episodio no hay alteración de la conciencia. La parálisis puede afectar algunos grupos musculares o ser generalizada, con excepción del diafragma y los músculos oculares. La duración de los ataques varía entre segundos y minutos.

La cataplejía es un síntoma patognomónico y parte del complejo sintomático de la narcolepsia, que incluye somnolencia diurna, parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas y fragmentación del sueño nocturno.

La narcolepsia se debe a depleción de neuronas hipotalámicas de orexina. Una hipótesis patogénica propone que los episodios catapléjicos se deberían a una activación anormal durante la vigilia de los circuitos del tronco encefálico que normalmente suprimen el tono muscular durante el sueño REM (*rapid eye movement*).

## 6.6.2 Caídas súbitas vestibulogénicas

Las caídas súbitas, sin alteración de la conciencia, pueden ser una manifestación de la enfermedad de Meniere y otras vestibulopatías. (297)

También conocidas como "caídas de Tumarkin", se producen súbitamente, sin advertencia ni síntomas neurológicos acompañantes o secuelares. Las personas afectadas describen una sensación de sentirse empujados y caen hacia el mismo lado. Se atribuyen a disfunción vestibular periférica.

#### 6.6.3 Caídas súbitas criptogénicas (drop attacks)

Los episodios de caídas inexplicables, cuando se está de pie o caminando, constituyen el 3% de las caídas en mujeres adultas. Por definición, no existen causas orgánicas demostrables. (298)

Son más frecuentes en mujeres que en hombres. Pueden producirse de manera aislada o en forma recurrente. Un tercio de los casos sufren traumatismos de partes blandas como resultado de las caídas.

La mayoría de las personas que las sufren no recuerda la caída y típicamente refieren que se encontraron en el piso sin saber por qué. Por lo tanto, en la entrevista es difícil determinar si se produjo pérdida de conciencia transitoria y deberían ser evaluados como síncope.

Casi la mitad de las personas pueden reconocer un pródromo, tal como "sensación de que lo desenchufaron", "sensación de estar flotando" o de que "las piernas no les pertenecen", durante uno o dos segundos antes de la caída.

Debido a que, en estos casos, no se detecta un problema neurológico explicatorio de las caídas y con base en los síntomas prodrómicos, una hipótesis patogénica propone que las caídas se deben a episodios de disociación de la conciencia y, por lo tanto, su origen sería psicógeno. Similar a otros estados disociativos.

## 6.7 Exámenes complementarios

De acuerdo con la presentación clínica del episodio, el contexto clínico en el que se produzca y los antecedentes del paciente, se ordenarán estudios complementarios que permitan acercarnos a su patología. (Figura 4)

Medicina nuclear: En el caso en el que se sospeche una sinucleinopatia como causa de HO asociada a síncope, es de utilidad el estudio cardíaco funcional de SPECT con [123]I metaiodobenzilguanidina o PET con 6-[18F] fluorodopamina para demostrar una denervación simpática cardíaca en el caso de falla autonómica pura y enfermedad de Parkinson, en contraste con los pacientes con atrofia multisistémica, en los cuales este estudio es típicamente normal (por su preservación posganglionar). (299, 300)

En los pacientes con compromiso del sistema nervioso central (enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica), se verán alterados otros sistemas, como el dopaminérgico, y esto puede ponerse de manifiesto en estudios de imágenes moleculares específicos para estas funciones, como el PET con [18]F-FDOPA o SPECT con 99mTc-TRODAT-1.

Resonancia magnética nuclear cerebral: Habitualmente se solicitan también imágenes estructurales de cerebro, como la resonancia magnética, que, en el caso del diagnóstico diferencial de parkinsonismos no suele ser definitoria, pero puede ser orientativa en algunas ocasiones. Son de utilidad también para descartar causas secundarias. También son de ayuda en el caso en que se sospechen otros diagnósticos diferenciales, como accidente cerebrovascular o crisis epiléptica.

Estudio de la sudoración: Se ha propuesto el estudio de la vía termorreguladora y del sudor para diferenciar déficits periféricos puros (falla autonómica pura), de aquellos en evolución a compromiso del sistema nervioso central (atrofia multisistémica). La prueba del sudor evalúa toda la vía termorreguladora, desde el hipotálamo hasta las glándulas sudoríparas mientras que la prueba sudomotora cuantitativa (QSART) estudia la función posganglionar. De esta manera, la presencia de afectación central en un paciente con un fenotipo de falla autonómica pura hace pensar en progresión a atrofia multisistémica. (283)

En la sección 3, se han descrito las pruebas de ayuda en el diagnóstico de HO.

Electroencefalograma (EEG) y video EEG: El EEG interictal puede detectar alteraciones del ritmo cerebral epileptogénicas. La incidencia de alteraciones interictales depende de la región cortical epileptógena, la duración del registro y las circunstancias de registro (vigilia o sueño, técnicas de activación). Cuando no se detectan alteraciones EEG interictales se puede registrar en simultáneo con video prolongado. Esta estrategia está orientada a establecer si durante los episodios de alteración de la conciencia se produce actividad EEG anormal y si esta explica la fenomenología clínica durante el episodio. Esto es crucial en la distinción de las crisis epilépticas y las seudocrisis psicógenas.

Polisomnografía y prueba de latencia múltiple del sueño: Es la herramienta principal para la confirmación de la narcolepsia en los casos de cataplejía.

Estudios electrodiagnósticos neurofisiológicos: Electromiografía y estudio de conducción nerviosa son necesarios en el diagnóstico de las neuropatías periféricas. Las neuropatías periféricas que se asocian con disfunción autonómica y síncope frecuentemente comprometen las fibras nerviosas de pequeño calibre, sensitivas y autonómicas. La disfunción de las fibras sensitivas delgadas y autonómicas no puede detectarse ni cuantificarse con la electromiografía y el estudio de conducción nerviosa. En estos casos, se puede confirmar la sospecha con la cuantificación de los umbrales sensitivos, la cuantificación de la densidad de fibras intraepidérmicas en biopsia de piel, y con pruebas autonómicas.

Estudios bioquímicos y moleculares: Algunas etiologías de neuropatía con falla autonómica se confirman con determinaciones bioquímicas o de biología molecular, como diabetes, autoinmunidad asociada a Sjögren, neoplasias, ganglionopatías, amiloidosis, neuropatías hereditarias.

#### 6.8 Pérdida transitoria de la conciencia psicogénica

Las alteraciones de la conciencia de origen psicógeno pueden confundirse con crisis epilépticas o síncope, y, en tales casos, se designan seudocrisis epilépticas psicogénicas y seudosíncope psicogénico, respectivamente. Ambos se consideran manifestaciones del mismo trastorno psiquiátrico. (301)

Las seudocrisis epilépticas psicogénicas tienen una prevalencia del 30% en clínicas de epilepsia; la prevalencia del seudosíncope psicogénico es menor del 8%, aunque probablemente esté subdiagnosticado.

Las características clínicas que pueden contribuir a diferenciar el seudosíncope psicogénico del síncope reflejo. En el seudosíncope psicogénico, son mucho más frecuentes los ojos cerrados durante el episodio y la pérdida súbita inicial del tono muscular, además, es mayor la duración de la alteración de la conciencia, si bien la mayoría de los episodios son breves. (301)

Las seudocrisis epilépticas psicogénicas pueden coexistir con las crisis epilépticas en hasta el 30% de los casos y, del mismo modo, el seudosíncope psicogénico suele coexistir con el síncope en más del 50% de los casos. (3)

El seudosíncope psicogénico y las seudocrisis epilépticas psicogénicas son parte del espectro de los trastornos conversivos y su reconocimiento tiene importancia para evitar tratamientos inapropiados.

Cuando los pacientes son apropiadamente diagnosticados con seudosíncope psicogénico y seudocrisis epilépticas psicogénicas y reciben atención psiquiátrica, la frecuencia de los episodios y las admisiones hospitalarias se reducen notablemente. (3, 302)

# 7. EVALUACIÓN Y MANEJO DEL PACIENTE EN LA UNIDAD DE SÍNCOPE

Las estrategias actuales para establecer un diagnóstico definitivo en un paciente con PTC no son uniformes y generan una tendencia a la internación y a la realización de estudios complementarios no siempre indicados. Una unidad de síncope es un servicio que aborda, de forma sistematizada, el diagnóstico y el tratamiento de la PTC y los síntomas relacionados. Dispone de personal especializado y acceso a las pruebas diagnósticas y los tratamientos necesarios. El cardiólogo especialista en síncope realiza la estratificación de riesgo, el tratamiento y el seguimiento, a través de un protocolo estandarizado, y basándose en un conocimiento suficiente sobre los



Fig. 4. Enfoque diagnóstico de la falla autonómica.

indicios clínicos y los hallazgos físicos para reconocer las formas más graves de la PTC, los «falsos síncopes» y los síndromes reflejos o por intolerancia ortostática.

El objetivo de la unidad de síncope es, mediante un algoritmo diagnóstico, evitar las internaciones innecesarias de los pacientes que concurren al servicio de emergencia con síncope y lograr un rendimiento diagnóstico adecuado que optimice el pronóstico de los pacientes. (303)

Diferentes estudios han demostrado que las unidades de síncope reducen la necesidad de hospitalizaciones sin una incidencia mayor de eventos adversos durante el seguimiento. (303-305) La experiencia en nuestro país ha mostrado que siguiendo estos algoritmos se puede evitar la internación del 60% de los pacientes con riesgo intermedio. (306, 307)

Como hemos visto a lo largo de este Consenso, la primera aproximación al paciente con síncope incluye el interrogatorio, un examen físico, un electrocardiograma de 12 derivaciones, control de la presión arterial que incluya pruebas de bipedestación activa, análisis de laboratorio (electrolitos, hemoglobina, glucosa, gases sanguíneos/saturación de oxígeno y troponina), y monitorización prolongada del ritmo cardíaco, con el objetivo de estratificar el riesgo en un período menor de 24 h.

Eventualmente, la unidad de síncope debe disponer los medios necesarios para una evaluación cardiológica más profunda que incluya ecocardiografía, prueba de esfuerzo, EEF, y coronariografía, y una evaluación por otras especialidades como neurología, geriatría o psiquiatría. Los recursos que deben estar a disposición se enumeran en la Tabla 19.

De acuerdo con el algoritmo que se muestra en la Figura 5, el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con síncope evaluados en la sala de emergencias se clasifica en alto, intermedio y bajo.

El riesgo bajo corresponde a los pacientes que presenten un primer episodio, edad <40 años, ECG normal, ausencia de cardiopatía, riesgo ocupacional ni lesiones físicas, sin relación con el ejercicio o con claro origen reflejo. Estos pacientes con riesgo bajo pueden ser egresados desde el servicio médico de urgencias.

Corresponden a riesgo intermedio los que presenten síncopes recurrentes, edad >40 años, riesgo ocupacional, tengan un marcapasos implantado sin evidencia de disfunción, padezcan una cardiopatía, presenten un trauma menor o historia familiar de muerte súbita, que consuman drogas antiarrítmicas sin cambios ECG, o pacientes que presenten cambios ECG que no corresponden a los de alto riesgo.

El riesgo alto corresponde a los pacientes que se presentan con arritmias o tengan historia de arritmias graves, bloqueos de rama agudos, estén recibiendo antiarrítmicos con cambios agudos en el ECG, presenten un QTc  $\geq 0,50$  s, QT corto, un patrón electrocardiográfico de Brugada, elevación de troponina o hubieran padecido un traumatismo mayor, que por definición es aquel que requiere internación por sí mismo. Los pacientes con riesgo alto deben ser internados.

El paciente con riesgo intermedio requiere una revaluación en una unidad de observación o en la unidad de síncope propiamente si estuviera disponible. Si tiene implantado un marcapasos, este debe ser interrogado y controlado: si el resultado es anormal el paciente debe internarse. A aquellos pacientes con marcapasos normofuncionante y a aquellos que no tienen un marcapasos se les efectuará un ecocardiograma.

El resultado del ecocardiograma establece la ausencia o no de alteración estructural en reposo. En el caso de presentar una anormalidad ecocardiográfica que pudiera relacionarse con el origen del paciente, debe ser internado.

Si el síncope se produjo en esfuerzo o tiene factores de riesgo para cardiopatía isquémica, se deberá realizarse una evaluación dinámica con apremio físico. En caso de ser negativa o de no tener estas características se realiza una evaluación para síncope neuromediado, con MSC o *tilt test*. Si dicha evaluación es negativa, se plantea la necesidad de iniciar un registro ECG prolongado y puede utilizarse un registro Holter de 24, 48 h, u otro tipo de registro prolongado. Se puede plantear la necesidad de un registrador de eventos implantable para los casos de síncope de origen desconocido, recurrentes y poco frecuentes.

Como se muestra en la Figura 6, puede optarse también por un registrador de eventos implantable en una segunda instancia, tras la ausencia de hallazgos de un registro de menor duración. En este punto en la realización de un EEF, se presenta como una opción, teniendo en cuenta las indicaciones y limitaciones descriptas en la sección 3.2.

#### Tabla 19. Recursos que deben estar a disposición de la unidad de síncope

Pruebas y evaluaciones disponibles en una unidad de síncope

#### **Evaluación inicial:**

Historia clínica exhaustiva y examen físico completo + CSV y Prueba de ortostatismo + ECG de 12 derivaciones estándar

# Pruebas por realizar según indicación:

ECG con derivaciones altas, ECG de pie o ECG con imán

Laboratorio: Hemograma, electrolitos, hemoglobina, troponina, péptido natriurético cerebral, glucosa, dímero D, estado ácido base y gases en sangre

Evaluación cardiológica, ecocardiograma doppler y prueba de apremio con ejercicio

Interrogación de dispositivos (marcapasos, cardiodesfibriladores y registradores de evento implantables)

Pruebas de la función autonómica, prueba de bipedestación, maniobra de Valsalva, respiración profunda, estimulación por frío u otras pruebas

Pruebas de provocación MSC y prueba en mesa basculante (tilt test)

Monitoreo continuo, holter, otros métodos para registro prolongado y REI

Monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 o 48 h

# Otras evaluaciones y estudios complementarios:

Evaluación por electrofisiología y eventual estudio electrofisiológico

Evaluación por hemodinamia y coronariografía

Evaluación por Neurología, TAC, RMN, EEC y EEG con video

Evaluación por psicopatología con acceso a consultas de psicología o psiquiatría (síncope psicogénico o problemas de salud mental asociadas)

Evaluación geriátrica procedimientos establecidos para el acceso a la evaluación del riesgo de caídas (capacidad cognitiva, estabilidad y equilibrio, capacidad visual y aspectos del entorno) y de entrenamiento para rehabilitar la estabilidad y el equilibrio

#### **Solicitudes especiales:**

Buscar la existencia de registros de videos de cámaras de seguridad o de otro tipo del episodio

CSV: Control de signos vitales, ECG: electrocardiograma; TAC: Tomografía axial computarizadda, RMN: Resonancia magnética nuclear, EEG: electroencefalograma; MSC: masaje del seno carotídeo, REI Registrador de eventos implantable

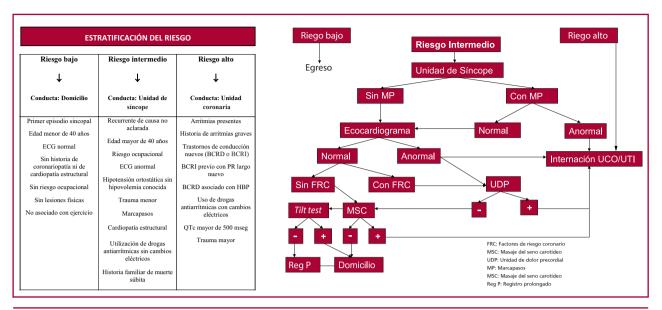


Fig. 5. Estratificación del riesgo y algoritmo diagnóstico para el grupo de riesgo intermedio.

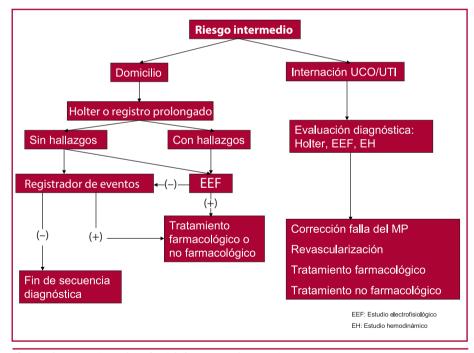


Fig. 6. Algoritmo de evaluación del síncope en el grupo de pacientes con Rriesgo lintermedio.

#### **Bibliografía**

- 1. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS). Eur Heart J 2009;30:2631-71.
- 2. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Europace. 2004;6(6):467-537.
- $\textbf{3.} \ \text{Saal DP, Overdijk MJ, Thijs RD, van Vliet IM, van Dijk JG. Long-term follow-up of psychogenic pseudosyncope. Neurology. 2016;87(21):2214-9.}$
- 4. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. Guía ESC 2018 sobre el diagnóstico y el tratamiento del síncope. Rev Esp Cardiol. 2018;71(10):837.e1-e92.

- 5. Militello C, Acunzo R, Albina G, Di Toro D, Tambussi A, Ruiz A. Consenso para el diagnóstico y tratamiento del síncope. Rev Argent Cardiol. 2012;80(1):66-87.
- 6. Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, Wilde AA, Benditt DG, van Dijk JG. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. Brain. 2009;132:2630-42.
- 7. Van Dijk JG, Thijs RD, van Zwet E, Tannemaat MR, van Niekerk J, Benditt DG, et al. The semiology of tilt-induced reflex syncope in relation to electroencephalographic changes. Brain. 2014;137:576-85.
- **8.** Wieling W, Krediet CT, Solari D, de Lange FJ, van Dijk N, Thijs RD, et al. At the heart of the arterial baroreflex: a physiological basis for a new classification of carotid sinus hypersensitivity. J Intern Med. 2013;273:345-58.
- 9. Sutton R. Clinical classification of syncope. Prog Cardiovasc Dis. 2013;55:339-44.
- 10. Strogatz DS, Keenan NL, Barnett EM, Wagner EH. Correlates of postural hypotension in a community sample of elderly blacks and whites. J Am Geriatr Soc. 1991 Jun;39(6):562-6.
- 11. Shin C, Abbott RD, Lee H, Kim J, Kimm K. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middle-aged men and women in Korea: the Korean Health and Genome Study. J Hum Hypertens. 2004 Oct;18(10):717-23.
- 12. Fedorowski A, Burri P, Melander O. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals. J Hypertens 2009: 27:976-82.
- 13. Räihä I, Luutonen S, Piha J, Seppänen A, Toikka T, Sourander L. Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. Arch Intern Med. 1995 May 8;155(9):930-5.
- 14. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. J Am Coll Cardiol 2015; 66:848-60.
- $\textbf{15.} \ \ \textbf{Freeman} \ \ \textbf{R}, \ \textbf{Wieling} \ \ \textbf{W}, \ \textbf{Axelrod} \ \ \textbf{FB}, \ \textbf{Benditt} \ \ \textbf{DG}, \ \textbf{Benarroch} \ \ \textbf{E}, \ \textbf{Biaggioni} \ \ \textbf{I}, \ \textbf{et al.} \ \textbf{Consensus} \ \ \textbf{statement} \ \ \textbf{on the definition of orthostatic} \ \ \textbf{hypotension}, \ \textbf{neurally mediated syncope} \ \ \textbf{and the postural tachycardia syndrome}. \ \textbf{Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.} \ \ \textbf{2011;21(2):69-72}.$
- 16. Metzler M, Duerr S, Granata R, Krismer F, Robertson D, Wenning GK. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology, evaluation, and management. J Neurol. 2013 Sep;260(9):2212-9.
- 17. Nwazue VC, Raj SR. Confounders of vasovagal syncope: orthostatic hypotension. Cardiol Clin. 2013; 31:89-100.
- 18. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. Eur Heart J. 2015 Jul 1;36(25):1609-17.
- 19. Fedorowski A, Hedblad B, Engström G, Gustav Smith J, Melander O. Orthostatic hypotension and long-term incidence of atrial fibrillation: the Malmö Preventive Project. J Intern Med. 2010 Oct;268(4):383-9.
- 20. Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK. Postural tachycardia syndrome (POTS). J Cardiovasc Electrophysiol. 2009 Mar;20(3):352-8.
- 21. Sheldon R, Grubb BP, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, 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:e41-63.
- 22. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Raviele A, Oddone D, Lolli G. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1993;22:1123-9.
- 23. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Lolli G, Oddone D, et al. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. J Am Coll Cardiol. 1993;22:1130-4.
- 24. Elizari M. Los bloqueos auriculoventriculares. Mecanismos y significación clínica. En: Elizari M, Chiale P. Arritmias cardíacas, Fundamentos celulares y moleculares, diagnóstico y tratamiento. 2da. Edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana. 2003; Pag 305-27.
- 25. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Leather RA, Kim YH. Syncope associated with supraventricular tachycardia. An expression of tachycardia rate or vasomotor response? Circulation. 1992;85:1064-71.
- 26. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Locati EH, Robinson JL, Hall WJ, et al. Risk of cardiac events in family members of patients with Long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 1995;26:1685-91.
- 27. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A, et al. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. Eur Heart J. 2006 Jan;27(1):76-82.
- 28. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med 2002;347:878-85.
- 29. Ruiz GA, Madoery C, Scaglione J, Labadet C, Estepo J, Caceres Monie C, et al. Encuesta nacional: síncope. Conductas diagnósticas y terapéuticas. Diagnóstico etiológico. Rev Fed Arg Cardiol 1998;27:277-90.
- **30.** Ruiz GA, Peralta A, Gonzalez Zuelgaray J, Duce E. Evolution of patients with clinical neurocardiogenic (vasovagal) syncope not subjected to specific treatment. Am Heart J 1995;130:345-50.
- 31. Tambussi A, Kochen S, Fossa Olandini E, Elizari M, Miranda E. Recurrencia de los episodios sincopales en pacientes con síncope neuro-cardiogénico. Rev Argent Cardiol 1997;65:155-60.
- 32. Albina G, Giniger A. ¿Qué significa síncope maligno? ¿Existe el síncope maligno neurocardiogénico?. Rev Arg Cardiol. 2004;72:284-6.
- 33. Ammirati F, Colaceci R, Cesario A, Strano S, Della Scala A, Colangelo I, et al. Management of syncope: clinical and economic impact of a Syncope Unit. Europace 2008;10:471-6.
- **34.** Canzoniero JV, Afshar E, Hedian H, Koch C, Morgan DJ. Unnecessary hospitalization and related harm for patients with low-risk syncope. JAMA Intern Med. 2015;175:1065-7.
- 35. Thiruganasambandamoorthy V, Kwong K, Wells GA, Sivilotti ML, Mukarram M, Rowe BH, et al. Development of the Canadian Syncope Risk Score to predict serious adverse events after emergency department assessment of syncope. CMAJ. 2016;188:E289-E298.
- **36.** Reed MJ, Newby DE, Coull AJ, Prescott RJ, Jacques KG, Gray AJ. The ROSE (Risk Stratification Of Syncope in the Emergency department) study. J Am Coll Cardiol. 2010;55:713-21.
- 37. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36:2793-867.
- 38. Sutton R, van Dijk N, Wieling W. Clinical history in management of suspected syncope: A powerful diagnostic tool. Cardiol J. 2014;21:651-7.
- 39. Romme JJCM, van Dijk N, Boer KR, Bossuyt PMM, Wieling W, Reitsma JB. Diagnosing vasovagal syncope based on quantitative history-taking: validation of the Calgary Syncope Symptom Score. Eur Heart J. 2009 Dec;30:2888-96.

- 40. Sheldon R, Rose S, Connolly S, Ritchie D, Koshman ML, Frenneaux M. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. Eur Heart J. 2006;27(3):344-50.
- 41. Berecki-Gisolf J, Sheldon A, Wieling W, van Dijk N, Costantino G, Furlan R, et al. Identifying Cardiac Syncope Based on Clinical History: A Literature-Based 12-11- Model Tested in Four Independent Datasets. PLoS One. 2013 Sep 24;8:e75255.
- 42. Gibson TA, Weiss RE, Sun BC. Predictors of Short-Term Outcomes after Syncope: A Systematic Review and Meta-Analysis. West J Emerg Med . 2018 May;19:517-23.
- 43. Ruwald MH, Hansen ML, Lamberts M, Hansen CM, Vinther M, Køber L, et al. Prognosis Among Healthy Individuals Discharged With a Primary Diagnosis of Syncope. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 22;61:325-32.
- 44. Moya A, Rivas-Gándara N, Pérez-Rodón J, Franciso-Pascual J, Santos-Ortega A, Fumero P, et al. Syncope and bundle branch block. Herzschrittmacherther Elektrophysiol. 2018 Jun;29:161-5.
- 45. Pérez-Rodón J, Martínez-Alday J, Barón-Esquivias G, Martín A, García-Civera R, del Arco C, et al. Prognostic Value of the Electrocardiogram in Patients with Syncope: Data from the Group for Syncope Study in the Emergency Room (GESINUR). Heart Rhythm. 2014 Nov;11:2035-44.
- **46.** Quinn J, McDermott D, Stiell I, Kohn M, Wells G. Prospective Validation of the San Francisco Syncope Rule to Predict Patients With Serious Outcomes. Ann Emerg Med. 2006 May;47:448-54.
- 47. Thiruganasambandamoorthy V, Taljaard M, Stiell IG, Silviotti M, Heather M, Vardyanathan A, et al. Emergency department management of syncope: need for standardization and improved risk stratification. Intern Emerg Med 2015;10:619-27.
- **48.** Thiruganasambandamoorthy V, Hess EP, Alreesi A, Perry J, Well G A, Stiell I G, et al. External validation of the San Francisco syncope rule in the Canadian setting. Ann Emerg Med 2010;55:464-72.
- **49.** Costantino G, Casazza G, Reed M, Bossi I, Sun B, Del Rosso A, et al. Syncope risk stratification tools vs clinical judgment: an individual patient data meta-analysis. Am J Med. 2014:127:1126.e13-25.
- **50.** Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M, OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio) Study Investigators. 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;24:811-9.
- 51. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. Heart. 2008;94:1620-6.
- **52.** Gibbons CH, Freeman R. Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: a 10-year follow-up study. Neurology. 2015;85:1362-7.
- 53. Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. J Clin Neurol. 2013;9:1-8.
- 54. Novak P. Assessment of sympathetic index from the Valsalva maneuver. Neurology. 2011 Jun 7;76(23):2010-6.
- 55. Joyner MJ. Preclinical and clinical evaluation of autonomic function in humans. J Physiol. 2016 Jul 15;594(14):4009-13.
- 56. Malliani A. Testing the autonomic nervous system. In: Malik M, eds. Clinical guide to cardiac autonomic test. Boston-Londres: Kluer Academic Publishers; 1998. p 177-194.
- 57. Fedorowski A, Ricci F, De Caterina R. Orthostatic Hypotension Epidemiology, Prognosis, and Treatment. J Am Coll Cardiol. 2015;66:848-60.
- 58. Freeman R, Chapleau MW. Testing the autonomic nervous system. Handb Clin Neurol. 2013;115:115-36.
- 59. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. Ann Intern Med. 1980 Feb;92(2 Pt 2):308-11.
- **60.** Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. Diabetes Care. 2004;27(12):2942-7.
- **61.** Kim DH, Zeldenrust SR, Low PA, Dyck PJ. Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy. Muscle Nerve. 2009 Sep;40(3):363-70.
- 62. Thaisetthawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, Sandroni P, Ferman TJ, Petersen R, et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. Neurology. 2004 May 25;62(10):1804-9.
- 63. Iodice V, Lipp A, Ahlskog JE, Sandroni P, Fealey RD, Parisi JE, et al. Autopsy confirmed multiple system atrophy cases: Mayo experience and role of autonomic function tests. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Apr;83(4):453-9.
- 64. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. N Engl J Med.2015;372:1375-6.
- **65.** Cersosimo MG, Benarroch EE. Autonomic involvement in Parkinson's disease: pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers. J Neurol Sci. 2012;313:57-63.
- **66.** Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. Handb Clin Neurol. 2013;117:45-57.
- 67. Low PA, Sletten DM. Laboratory evaluation of autonomic failure. In: Low PA, Benarroch EE, eds. Clinical Autonomic Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 130-60.
- **68.** Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. Eur Heart J. 2014 Sep 1;35(33):2211-2.
- **69.** Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clet al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-104.
- 70. Lodhi HA, Peri-Okonny PA, Schesing K, Phelps K, Ngo C, Evans H, et al. Usefulness of Blood Pressure Variability Indices Derived From 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Detecting Autonomic Failure. J Am Heart Assoc. 2019 Apr 2;8(7):e010161.
- 71. Jamil HA, Ali N, Waleed M, Blackburn Y, Moyles C, Morley C. Normal blood pressure: ¿too good to be true? Case series on postural syncope and the White-coat' effect. BrJCardiol 2018;25:77-80.
- 72. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Is ambulatory blood pressure monitoring useful in patients with chronic autonomic failure? Clin Auton Res. 2014 Aug;24(4):189-92.
- 73. Puisieux F, Bulckaen H, Fauchais AL, Drumez S, Salomez-Granier F, Dewailly P. Ambulatory blood pressure monitoring and postprandial hypotension in elderly persons with falls or syncopes. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000 Sep;55(9):M535-40.
- 74. Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, Mabin D, Blanc JJ. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. Circulation. 1996:93(7):1411-6.
- 75. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. Europace 2007; 9:932-6.
- 76. Brignole M, Ammirati F, Arabia F, Quartieri F, Tomaino M, Ungar A, et al. Syncope Unit Project (SUP) Two Investigators. Assessment of a standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncopes. Eur Heart J. 2015;36:1529-35.

- 77. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia Manzillo G, 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):339-42.
- 78. Furukawa T, Maggi R, Solano A, Croci F, Brignole M. Effect of clinical triggers on positive responses to tilt-table testing potentiated with nitroglycerin or clomipramine. Am J Cardiol 2011;107:1693-7.
- 79. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASÍS classification. Europace 2000;2: 66-76.
- **80.** Ruiz GA, Chirife R, Aversa E, Tentori MC. Hipótesis: la tos como maniobra complementaria para evitar el síncope vasovagal. Rev Argent Cardiol. 2020;88:150.
- 81. Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: the Mayo clinic experience. Mayo Clin Proc 2007;82(3):308-13.
- 82. Ruiz GA, Chirife R, Gitelman P, Picolini A, Tentori MC, Muratore C. La vaga división entre respuestas exclusivamente hipotensivas durante el Tilt Test. Póster presentado en: 42° Congreso de la Sociedad Argentina de Cardiologia; 2016; Buenos Aires.
- 83. Ruiz, GA, Aversa E, Chirife R, Tentori MC. The head-up TT: Beyond de diagnosis of the vasovagal syncope. Poster presented at: Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología y 45° Congreso de la Sociedad Argentina de Cardiología; Munich and Buenos Aires.
- 84. Ruiz GA, Chirife R, Gitelman P, Tentori MC, Perfetto JC, Grancelli H, et al. Is it true that the more a syncopal episode seems to be vasovagal by its description, the greater the prevalence of a positive Tilt Test? Poster presented at: Congreso Europeo de Cardiología; 2014; Barcelona.
- 85. Russo V, Rago A, De Rosa M, Papa AA, Simova I, Petrov I, et al. Does cardiac pacing reduce syncopal recurrences in cardioinhibitory vasovagal syncope patients selected with head-up TT? Analysis of a 5-year follow-up database Int J Cardiol 2018;270:149-53.
- **86.** Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, Lobo TJ, Pachon JC, Santillana TG. Catheter ablation of severe neurally meditated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. Controlled Clinical Trial. Europace 2011;13(9):1231-42.
- 87. Villamil AM, Perona C, Carnero GS, Torres Y, Mariani JA, Tajer CD, et al. Evaluación del comportamiento del intervalo desde el inicio del QRS al inicio de la onda de pulso radial y carotídeo con el resultado del tilt test. Rev Argent Cardiol 2009;77:347-53.
- 88. Villamil AM, Torres Yenifers, Mariani Javier, Tajer Carlos, Perona Carlos. Fast tilt test: tras un nuevo paradigma en el manejo del síncope reflejo. Artículo especial. Rev Argent Cardiol 2014:82:42-9.
- 89. Villamil AM, Torres Y, Mariani J, Cáceres Monié C, Di Leva A. Fast Tilt Test, after a new paradigm in vasovagal syncope. Poster presented at: Cardiostim-EHRA Europace 2014; Nice, France.
- 90. Gibson TC, Heitzman MR. Diagnostic efficacy of 24-hour electrocardiographic monitoring for syncope. Am J Cardiol. 1984 Apr 1;53(8):1013-7.
- 91. Bass EB, Curtiss EI, Arena VC, Hanusa BH, Cecchetti A, Karpf M, et al. The duration of Holter monitoring in patients with syncope. Is 24 h enough? Arch Intern Med. 1990:150:1073-8.
- 92. Kinlay S, Leitch J, Neil A, Chapman B, Hardy D, Fletcher P. Cardiac event recorders yield more diagnoses and are more cost-effective than 48-hour Holter monitoring in patients with palpitations. A controlled clinical trial. Ann Intern Med. 1996 Jan 1;124(1 Pt 1):16-20.
- 93. Bruining N, Caiani E, Chronaki C, Guzik P, van de Velde E. Task Force of the e- Cardiology Working, Acquisition and Analisys of cardiovascular signals on smartphones: potential, pitfalls and perspectives: by the Task Force of the e- Cardiology Working Group of European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2014;21:4-13.
- **94.** Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. Circulation. 2001 Jul 3;104(1):46-51.
- 95. Locati ET, Moya A, Oliveira M, Tanner H, Willems R, Lunati M, et al. External prolonged electrocardiogram monitoring in unexplained syncope and palpitations: results of the SYNARR-Flash study. Europace. 2016;18:1265-72.
- 96. Sivekumaran S, Krahn AD, Klein GL, Finan J, Yee R, Renner S, et al. A prospective randomized comparison of loop recorders versus Holter monitors in patients with syncope or presyncope. Am J Med 2003;115:1-5.
- 97. Schuchert A, Maas R, Kretzschmar C, Behrens G, Kratzmann I, Meinertz T. Diagnostic yield of external electrocardiographic loop recorders in patients with recurrent syncope and negative tilt table test. Pacing Clin Electrophysiol. 2003;26:1837-40.169.
- 98. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. Europace. 2009;11:671-87.
- 99. Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, Mitro P, Mohii-Oskarsson A, Pasquié JL, et al. PICTURE Study Investigators. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. Europace. 2011;13:262-9.
- 100. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc J, Krahn AD, 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;125:2566-71.
- 101. Solano A, Menozzi C, Maggi R, Donateo P, Bottoni N, Lolli G, et al. Incidence, diagnostic yield and safety of the implantable loop recorder to detect the mechanism of syncope in patients with and without structural heart disease. Eur Heart J 2004;25:1116-9.
- 102. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Moya A, Wieling W, Andresen D, 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;27:1085-92.
- 103. Ho RT, Wicks T, Wyeth D, Nei M. Generalized tonic-clonic seizures detected by implantable loop recorder devices: diagnosing more than cardiac arrhythmias. Heart Rhythm. 2006;3:857-61.
- 104. Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, et al. Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. Eur Heart J. 2011;32:1535-41.
- 105. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. Circulation. 2001;104: 2045-50.
- 106. Joshi A, Kowey P, Prystowsky E, Benditt D, Cannom D, Pratt C, et al. First experience with a Mobile Cardiac Outpatient Telemety (MCOT) system for the diagnosis and management of cardiac arrhythmia. Am J Cardiol. 2005;95:878-81.
- 107. Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, Ammirati F, Santini M, Ricci R, et al. Effectiviness of remote monitoring in the management of syncope and palpitations. Europace. 2011;13:431-37.
- $\textbf{108.} \ \textbf{Farwell DJ}, \textbf{Freemantle N}, \textbf{Sulke N}. \ \textbf{The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope}. \ \textbf{Eur Heart J. 2006;} 27:351-6.$
- 109. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Detection of asymptomatic arrhythmias in unexplained syncope. Am Heart J. 2004;148:326-32.198.
- 110. Brignole M, Moya A, Menozzi C, Garcia Civera R, Sutton R. Proposed electrocardiographic classification of spontaneous syncope documented by an implantable loop recorder. Europace 2005;7:14-8.
- 111. Xu Z, Bower S, Seneviratne U. Severe cardioinhibitory vasovagal syncope in sleep and supine posture. Epileptic Disord. 2014;16(1):101-6.

- 112. Kouakam C, Daems C, Guédon-Moreau L, Delval A, Lacroix D, Derambure P, et al. Recurrent unexplained syncope may have a cerebral origin: report of 10 cases of arrhythmogenic epilepsy. Arch Cardiovasc Dis. 2009;102(5):397-407.
- 113. Krumholz HM, Douglas PS, Goldman L, Waksmonski C. Clincal utility of transthoracic two-dimensional and doppler echocardiography. J Am. Coll. Cardiol. 1994;24:125-31.
- 114. Sarasin FP, Junod AF, Carballo D, Slama S, Unger PF, Louis-Simonet M. Role of echocardiography in the evaluation of syncope: a prospective study. Heart. 2002;88:363-7.
- 115. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. Circulation. 2006;114: 2232-9.
- 116. Dimitrow PP, Bober M, Michalowska J, Sorysz D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest. Echocardiography. 2009;26:513-20.
- 117. Krishnan B, Patarroyo-Aponte M, Duprez D, Pritzker M, Missov E, Benditt DG. Orthostatic hypotension of unknown cause: Unanticipated association with elevated circulating N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP). Heart Rhythm. 2015;12(6):1287-94.
- 118. du Fay de Lavallaz J, Badertscher P, Nestelberger T, Zimmermann T, Miró Ò, Salgado E, et al. B-Type Natriuretic Peptides and Cardiac Troponins for Diagnosis and Risk-Stratification of Syncope. Circulation. 2019 Feb 25.
- 119. Kariman H, Harati S, Safari S, Baratloo A, Pishgahi M. Validation of EGSYS Score in Prediction of Cardiogenic Syncope. Emerg Med Int. 2015;2015;515370.
- 120. Sandhu RK, Sheldon RS. Are Cardiac Biomarkers the Key to Solving the Syncope Mystery? Circulation. 2019 May 21;139(21):2419-21.
- 121. Lalloni S, Lubian M, Mantua A, Meliga U, Castagno D, Pivetta E. Novel biomarkers in diagnosis and prognosis of syncope: a systematic review. Ital J Emerg Med 2020;9:35-40.
- **122.** Ruzieh M, Batizy L, Dasa O, Oostra C, Grubb B. The role of autoantibodies in the syndromes of orthostatic intolerance: a systematic review. Scand Cardiovasc J. 2017 Oct;51(5):243-7.
- 123. Ruzieh M, Grubb BP. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome: new insights into pathophysiology and treatment. Herzschrittmacherther Elektrophysiol. 2018 Jun;29(2):183-6.
- 124. Linzer M, Yang EH, Estes NA III, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Diagnosis syncope. Part 2: Unexplained syncope. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. Ann Intern Med. 1997;127:76-86.
- **125.** Mitro P, Kirsch P, Valocik G, Murín PA. Prospective study of the standardized diagnostic evaluation of syncope. Europace. 2011; 13:566-71.
- 126. Moazez F, Peter T, Simonson J, Mandel WJ, Vaughn C, Gang E. Syncope of unknown origin: clinical, noninvasive, and electrophysiologic determinants of arrhythmia induction and symptom recurrence during long-term follow-up. Am Heart J. 1991;121:81-8.
- 127. Denniss AR. Ross DL, Richards DA, Uther JB. Electrophysiologic studies in patients with unexplained syncope. Int J Cardiol. 1992;35:211-7.
- 128. Lacroix D, Dubuc M, Kus T, Savard P, Shenasa M, Nadeau R. Evaluation of arrhythmic causes of syncope: correlation between Holter monitoring, electrophysiologic testing, and body surface potential mapping. Am Heart J. 1991;122:1346-54.
- 129. Sra JS, Anderson AJ, Sheikh SH, Avitall B, Tchou PJ, Troup PJ, et al. Unexplained syncope evaluated by electrophysiologic studies and head-up tilt testing. Ann Intern Med. 1991 Jun 15;114(12):1013-9.
- 130. Click RL, Gersh BJ, Sugrue DD, Holmes DR, Wood DL, Osborn MJ, et al. Role of invasive electrophysiologic testing in patients with symptomatic bundle branch block. Am J Cardiol. 1987;59:817-23.
- 131. Reiffel JA, Wang P, Bower R, Bigger JT, Livelli F, Ferric K, et al. Electrophysiologic testing in patients with recurrent syncope: are results predicted by prior ambulatory monitoring? Am Heart J. 1985;110:1146-53.
- 132. Morady F, Higgins J, Peters RW, Schwartz A, Shen EN, Bhandari A et al. Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. Am J Cardiol. 1984;54:587-91. 205.
- 133. Gulamhusein S, Naccarelli GV, Ko PT, Prystowsky E, Zipes D, Barnett HJ, et al. Value and limitations of clinical electrophysiologic study in assessment of patients with unexplained syncope. Am J Med. 1982;73:700-5.
- 134. Sagristà-Sauleda J, Romero-Ferrer B, Moya A, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Variations in diagnostic yield of head-up tilt test and electrophysiology in groups of patients with syncope of unknown origin. Eur Heart J. 2001 May;22(10):857-65.
- 135. Gatzoulis KA, Karystinos G, Gialernios T, Sotiropoulos H, Synetos A. Correlation of noninvasive electrocardiography with invasive electrophysiology in syncope of unknown origin: implications from a large syncope database. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2009;14:119-27.
- 136. Olshansky B, Hahn EA, Hartz VL, Prater SP, Mason JW. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. The ESVEM Investigators. Am Heart J. 1999;137:878-86.
- 137. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, Sauro G, D Aulerio M, Carfora A, et al. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutical implications. G Ital Cardiol. 1984;14:768-73.
- 138. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. Am J Cardiol.1994;74:1129-32.
- **139.** Kaul U, Dev V, Narula J, Malhotra AK, Talwar KK, Bhatia ML. Evaluation of patients with bundle branch block and "unexplained" syncope: a study based on comprehensive electrophysiologic testing and ajmaline stress. Pacing Clin Electrophysiol. 1988;11:289-97.
- 140. Kalscheur MM, Donateo P, Wenzke KE, Aste M, Oddone D, Solano A, et al. Long-term outcome of patients with bifascicular block and unexplained syncope following cardiac pacing. Pacing Clin Electrophysiol. 2016;39:1126-31.
- 141. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, Desai J, Abbott A, Cogan J, et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. Am J Cardiol. 1982;50:1316-22.
- 142. Dhingra RC. Sinus node dysfunction. Pacing Clin Electrophysiol. 1983;6:1062-9.
- 143. Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia: a long-term follow-up study. Ann Intern Med. 1979;90: 24-9.
- 144. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, Boni L, Papparella N, Gaggioli G, et al. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome. Am J Cardiol. 1998;82:1205-9.
- 145. Bonow RO, Nishimura RA, Thompson PD, Udelson JE. Eligibility and Disqualification recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 5: Valvular Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. Circulation 2015;132:e292-7.
- 146. Jacob JC, Wang DH. Cardiac noncompaction: a rare cause of exertional syncope in an athlete. Curr Sports Med Rep 2012;11:64-9.
- 147. Bonikowske AR, Barout A, Fortin-Gamero S, Lara MIB, Kapa S, Allison TG. Frequency and characteristics of exercise-induced second-degree atrioventricular block in patients undergoing stress testing. J Electrocardiol. 2019 May-Jun;54:54-60.

- 148. Park MY, Shim WS, Shim BJ, Lee SJ, Park JH, Koh YS, et al. Exercise-induced intranodal atrioventricular block. Korean Circ J. 2012 Oct:42(10):698-701.
- 149. Halliwill JR, Sieck DC, Romero SA, Buck TM, Ely MR. Blood pressure regulation X: what happens when the muscle pump is lost? Post-exercise hypotension and syncope. Eur J Appl Physiol. 2014 Mar;114(3):561-78.
- 150. O'Connor FG, Oriscello RG, Levine BD. Exercise-related syncope in the young athlete: reassurance, restriction or referral? Am Fam Physician 1999: 60:2001-8.
- 151. Madan S, Chung E. The Syncopal Athlete. Am Coll Cardiol. Expert Analysis. 2016 Apr 29.
- 152. Elashery AR, Rickard JW, Zakaria S. Exercise-Induced Syncope in a Sedentary Woman. Tex Heart Inst J 2014;41(6):631-3.
- **153.** Kosinski D, Grubb BP, Karas BJ, Frederick S. Exercise-induced neurocardiogenic syncope: clinical data, pathophysiological aspects, and potential role of tilt table testing. Europace. 2000 Jan;2(1):77-82.
- 154. Lacewell AN, Buck TM, Romero SA, Halliwi JR. Post-exercise syncope: Wingate syncope test and effective countermeasure. Exp Physiol. 2014;99(1):172-86.
- **155.** Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. 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;27:2232-9.
- **156.** Deharo JC, Jego C, Lanteaume A, Djiane P. 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;47:587-93.
- 157. Donateo P, Brignole M, Menozzi C, Bottoni N, Alboni P, Dinelli M, et al. Mechanism of syncope in patients with positive adenosine triphosphate tests. J Am Coll Cardiol. 2003:41:93-8.
- 158. Charlton NP, Pellegrino JL, Kule A, Slater TM, L, Epstein JL, Flores GE, et al. 2019 American Heart Association and American Red Cross Focused Update for First Aid: Presyncope: An Update to the American Heart Association and American Red Cross Guidelines for First Aid. Circulation 2019;140(24):e931-8.
- 159. White WD, Sheldon RS, Ritchie DA. Learning needs of patients with vasovagal syncope. Can J Cardiovasc Nurs. 2003;13(1):26-30.
- **160.** Claydon VE, Hainsworth R. Salt Supplementation Improves Orthostatic Cerebral and Peripheral Vascular Control in Patients with Syncope. Hypertension 2004; 43(4),809-13.
- **161.** Brignole M, Croci F, Menozzi C, Solano A, Donateo P, Oddone D, et al. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. J Am Coll Cardiol 2002;40(11):2053-9.
- 162. Kim KH, Cho JG, Lee KO, Seo TJ, Shon CY, Lim SY, et al. Usefulness of physical maneuvers for prevention of vasovagal syncope. Circ J. 2005 Sep:69(9):1084-8.
- 163. Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. Circulation 2002;106(13):1684-9.
- 164. van Dijk N, Quartieri F, Blanc J-J, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, 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):1652-7.
- **165.** Reybrouck T, Heidbüchel H, Van De Werf F, Ector H. Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. P Pacing Clin Electrophysiol. 2002;25(10):1441-6.
- 166. Zeng H, Ge K, Zhang W, Wang G, Guo L. The effect of orthostatic training in the prevention of vasovagal syncope and its influencing factors. Int Heart J. 2008:49(6):707-12.
- 167. Jang WJ, Yim HR, Lee SH, Park S-J, Kim JS, On YK. Prognosis after tilt training in patients with recurrent vasovagal syncope. Int J Cardiol. 2013;168(4):4264-5.
- 168. Kinay O, Yazici M, Nazli C, Acar G, Gedikli O, Altinbas A, et al. Tilt training for recurrent neurocardiogenic syncope: effectiveness, patient compliance, and scheduling the frequency of training sessions. Jpn Heart J. 2004;45(5):833-43.
- 169. Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, et al. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. Europace. 2004 May;6(3):199-204.
- 170. On YK, Park J, Huh J, Kim JS. Is home orthostatic self-training effective in preventing neurally mediated syncope? Pacing Clin Electrophysiol. 2007;30(5):638-43.
- 171. Duygu H, Zoghi M, Turk U, Akyuz S, Ozerkan F, Akilli A, et al. The role of tilt training in preventing recurrent syncope in patients with vasovagal syncope: a prospective and randomized study. Pacing Clin Electrophysiol. 2008;31(5):592-6.
- 172. Tan MP, Newton JL, Chadwick TJ, Gray JC, Nath S, Parry SW. Home orthostatic training in vasovagal syncope modifies autonomic tone: results of a randomized, placebo-controlled pilot study. Europace. 2010;12(2):240-6.
- 173. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, et al. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. Circulation. 2002 Nov 26;106(22):2806-11.
- 174. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2017.
- 175. Loughlin EA, Judge CS, Gorey SE, Costello MM, Murphy RP, Waters RF, et al. Increased Salt Intake for Orthostatic Intolerance Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Med. 2020 Dec;133(12):1471-8.e4.
- 176. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. Lancet. 1992;339(8798):897-8.
- 177. Hayakawa T, McGarrigle CA, Coen RF, Soraghan CJ, Foran T, Lawlor BA, et al. Orthostatic Blood Pressure Behavior in People with Mild Cognitive Impairment Predicts Conversion to Dementia. J Am Geriatr Soc. 2015;63(9):1868-73.
- 178. Smit AAJ, Wieling W, Fujimura J, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Akarriou M, et al. Use of lower abdominal compression to combat orthostatic hypotension in patients with autonomic dysfunction. Clin Auton Res. 2004;14(3):167-75.
- 179. Fanciulli A, Goebel G, Metzler B, Sprenger F, Poewe W, Wenning GK, et al. Elastic Abdominal Binders Attenuate Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. Movement disorders clinical practice 2015;3(2):156-60.
- 180. Trahair LG, Horowitz M, Jones KL. Postprandial hypotension: a systematic review. J Am Med Dir Assoc. 2014;15(6):394-409.
- **181.** Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. J Intern Med. 1992;232(2):139-45.

- **182.** Solari D, Tesi F, Unterhuber M, Gaggioli G, Ungar A, Tomaino M, et al. Stop vasodepressor drugs in reflex syncope: a randomised controlled trial. Heart. 2017;103:449-55.
- 183. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2103-16.
- **184.** Brignole M, Menozzi C, Gaggioli G, Musso G, Foglia-Manzillo G, Mascioli G, et al. Effects of long-term vasodilator therapy in patients with carotid sinus hypersensitivity. Am Heart J. 1998;136:264-8.
- **185.** van Lieshout JJ, ten Harkel ADJ, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. Clin Auton Res 2000;10(1):35-42.
- **186.** Sheldon R, Raj SR, Rose MS, Morillo CA, Krahn AD, Medina E, et al. Fludrocortisone for the prevention of vasovagal syncope: a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2016;68(1):1-9.
- **187.** Finke J, Sagemüller I. Fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension: ophthalmodynamography during standing. Dtsch Med Wochenschr. 1975;100(36):1790-2.
- **188.** Kaufmann H, Saadia D, Voustianiouk A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind, randomized, crossover study. Ann Neurol. 2002;52(3):342-5.
- **189.** Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. Am J Med. 1993;95(1):38-48.
- 190. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng K-N, McElligott MA. Efficacy of Midodrine vs Placebo in Neurogenic Orthostatic Hypotension: A Randomized, Double-blind Multicenter Study. JAMA 1997: 277(13):1046-51.
- 191. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. Neurology. 1998;51(1):120-4.
- **192.** Raviele A, Brignole M, Sutton R, Alboni P, Giani P, Menozzi C, et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Circulation. 1999;99(11):1452-7.
- 193. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J 2018;39:1883.
- 194. 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;26:1293.
- 195. Natale A, Sra J, Dhala A, Wase A, Jazayeri M, Deshpande S, et al. Efficacy of different treatment strategies for neurocardiogenic syncope. Pacing Clin Electrophysiol 1995;18:655.
- 196. Ventura R, Maas R, Zeidler D, Schoder V, Nienaber C, Schuchert A, et al. A randomized and controlled pilot trial of beta-blockers for the treatment of recurrent syncope in patients with a positive or negative response to head-up tilt test. Pacing Clin Electrophysiol 2002;25:816.
- 197. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, Manzano JG, Segovia JG, Sánchez A, et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 2001;37:554.
- 198. Flevari P, Livanis EG, Theodorakis GN, Zarvalis E, Mesiskli T, Kremastinos DT. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. J Am Coll Cardiol. 2002;40:499.
- 199. Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenheben T, Krahn A, Morillo C, et al. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebocontrolled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. Circulation 2006;113:1164.
- 200. Theodorakis GN, Leftheriotis D, Livanis EG, Flevari P, Karabela G, Aggelopoulou N, et al. Fluoxetine vs. propranolol in the treatment of vasovagal syncope: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Europace 2006;8:193.
- 201. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 1999;33:1227.
- 202. 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 Aug;24(2):490-4.
- 203. Takata TS, Wasmund SL, Smith ML, Li JM, Joglar JA, Banks K, et al. Serotonin reuptake inhibitor (Paxil) does not prevent the vasovagal reaction associated with carotid sinus massage and/or lower body negative pressure in healthy volunteers. Circulation 2002;106:1500-4.
- 204. Deharo JC, Guieu R, Mechulan A, Peyrouse E, Kipson N, Ruf J, et al. Syncope without prodromes in patients with normal heart and normal electrocardiogram: a distinct entity. J Am Coll Cardiol 2013; 62:1075-80.
- 205. Brignole M, Deharo JC, De Roy L, Menozzi C, Blommaert D, Dabiri L, et al. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block. Long term follow up of a distinct form of atrioventricular block. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 167-73.
- 206. Guieu R, Deharo JC, Ruf J, Mottola G, Kipson N, Bruzzese L, et al. Adenosine and clinical forms of neurally-mediated syncope. J Am Coll Cardiol 2015: 66: 202-3.
- 207. Brignole M, Solari D, Iori M, Bottoni N, Guieu R, Deharo JC. Efficacy of theophylline in patients affected by low adenosine syncope. Heart Rhythm. 2016;13: 1151-4.
- 208. Brignole M, Guieu R, Tomaino M, Iori M, Ungar A, Bertolone C, et al. Mechanism of syncope without prodromes with normal heart and normal electrocardiogram. Heart Rhythm. 2017;14:234-9.
- 209. Vaddadi G, Guo L, Esler M, Socratous F, Schlaich M, Chopra R, et al. Recurrent postural vasovagal syncope: sympathetic nervous system phenotypes. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4:711-8.
- 210. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. Circulation 2000; 102:294-9.
- **211.** Ammirati F, Colivicchi F, Santini M; Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. Circulation. 2001;104(1):52-57.
- 212. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. J Am Coll Cardiol 1999;33:16-20.
- 213. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, 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;289:2224-9.

- 214. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, 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 2004:25:1741-8.
- 215. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. Europace. 2007; 9:312-8.
- 216. Sud S, Massel D, Klein GJ, Leong-Sit P, Yee R, Skanes AC, et al. The expectation effect and cardiac pacing for refractory vasovagal syncope. Am J Med. 2007; 120:54-62.
- 217. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and non paced patients with severe carotid sinus syndrome. Am J Cardiol 1992;69:1039-43.
- 218. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donateo P, et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the "method of symptoms". Am J Cardiol. 2002;89:599-601.
- 219. Brignole M, Menozzi C. The natural history of carotid sinus syncope and the effect of cardiac pacing. Europace. 2011;13:462-4.
- **220.** Brignole M, Arabia F, Ammirati F, Tomaino M, Quartieri F, Rafanelli M, et al. Syncope Unit Project 2 (SUP 2) investigators. 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. 2016;18:1427-33.
- 221. Gaggioli G, Brignole M, Menozzi C, Devoto G, Oddone D, Gianfranchi L, et al. A positive response to head-up tilt testing predicts syncopal recurrence in carotid sinus syndrome patients with permanent pacemakers. Am J Cardiol. 1995;76:720-2.
- 222. Wieling W, Jardine DL, de Lange FJ, Brignole M, Nielsen HB, Stewart J, et al. Cardiac output and vasodilation in the vasovagal response: an analysis of the classic papers. Heart Rhythm. 2016;13:798-805.
- 223. Stevens DL, Matthews WB. Cryptogenic drop attacks: an affliction of women. Br Med J. 1973;1:439-42.
- **224.** Flammang D, Church TR, De Roy L, Blanc JJ, Leroy J, Mairesse GH, et al. ATP Multicenter Study. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. Circulation. 2012;125:31-6.
- 225. Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ, Reid J, Mueller KJ, Murphy TJ. Carotid sinus hypersensitivity: beneficial effects of dual-chamber pacing. Am J Cardiol. 1984;53:1034-40.
- **226.** Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. Is DDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome? An acute and medium-term study. Pacing Clin Electrophysiol. 1988;11:1902-10.
- 227. Sutton R. Pacing in patients with carotid sinus and vasovagal syndromes. Pacing Clin Electrophysiol. 1989;12:1260-3.
- 228. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, Martinez-Alday J, Ruiz-Granell R, Lacunza-Ruiz J, et al. Dual-Chamber Pacing With Closed Loop Stimulation in Recurrent Reflex Vasovagal Syncope: The SPAIN Study. J Am Coll Cardiol. 2017;70(14):1720-8.
- 229. da Cunha GJL, Rocha BML, Gomes RV, Silva BV, Mendes G, Morais R, et al. A systematic review on recurrent cardioinhibitory vasovagal syncope: Does pacing therapy break the fall? Pacing Clin Electrophysiol. 2019 Oct;42(10):1400-07.
- 230. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G, et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. Circulation. 1997;96(1):260-6.
- 231. Breivik K, Ohm OJ, Segadal L. Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow-up study. Acta Med Scand. 1979;206: 153-9.
- 232. Hartel G, Talvensaari T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. Acta Med Scand. 1975;198:341-7.
- 233. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. Eur Heart J. 1981;2:455-9.
- 234. Sasaki Y, Shimotori M, Akahane K, Yonekura H, Hirano K, Endoh R, et al. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among unpaced, ventricular inhibited paced, and physiologically paced groups. Pacing Clin Electrophysiol. 1988;11:1575-83.
- 235. Sgarbossa EB, Pinski SL, Jaeger FJ, Trohman RG, Maloney JD. Incidence and predictors of syncope in paced patients with sick sinus syndrome. Pacing Clin Electrophysiol. 1992;15:2055-60.
- 236. Ng Kam Chuen MJ, Kirkfeldt RE, Andersen HR, Nielsen JC. Syncope in paced patients with sick sinus syndrome from the DANPACE trial: incidence, predictors and prognostic implication. Heart. 2014;100:842-7.
- 237. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. Am J Cardiol. 1991;68:1032-6.
- 238. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2013;34:2281-329.
- 239. Langenfeld H, Grimm W, Maisch B, Kochsiek K. Course of symptoms and spontaneous ECG in pacemaker patients: a 5-year follow-up study. Pacing Clin Electrophysiol. 1988;11:2198-206.
- 240. Aste M, Oddone D, Donateo P, Solano A, Maggi R, Croci F, et al. Syncope in patients paced for atrioventricular block. Europace. 2016;18:1735-9.
- **241.** Donateo P, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, et al. A standardized conventional evaluation of the mechanism of syncope in patients with bundle branch block. Europace. 2002;4:357-60.
- 242. Azocar D, Ruiz-Granell R, Ferrero A, Martínez-Brotons A, Izquierdo M, Domínguez E, et al. Syncope and bundle branch block. Diagnostic yield of a stepped use of electrophysiology study and implantable loop recorders. Rev Esp Cardiol. 2011;64:213-9.
- 243. Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist N, Astrom H, Rosenqvist M. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope. J Am Coll Cardiol. 1995;26:1508-15.
- 244. Tabrizi F, Rosenqvist M, Bergfeldt L, Englund A. Long-term prognosis in patients with bifascicular block—the predictive value of noninvasive and invasive assessment. J Intern Med. 2006;260:31-8.
- 245. Olshansky B, Poole JE, Johnson G, Anderson J, Hellkamp AS, Packer D, et al. SCD-HeFT Investigators. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients: analysis of the SCD-HeFT study. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1277-82.
- **246.** Ruwald MH, Okumura K, Kimura T, Aonuma K, Shoda M, Kutyifa V, et al. Syncope in high-risk cardiomyopathy patients with implantable defibrillators: frequency, risk factors, mechanisms, and association with mortality: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial-reduce inappropriate therapy (MADIT-RIT) study. Circulation. 2014;129: 545-52.
- 247. Russo AM, Verdino R, Schorr C, Nicholas M, Dias D, Hsia H, et al. Occurrence of implantable defibrillator events in patients with syncope and nonischemic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2001 Dec 15;88(12):1444-6, A9.

- 248. Phang RS, Kang D, Tighiouart H, Estes NA 3rd, Link MS. High risk of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy presenting with syncope. Am J Cardiol. 2006 Feb 1:97(3):416-20.
- **249.** Buxton AE. Should everyone with an ejection fraction less than or equal to 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? Not everyone with an ejection fraction < or = 30% should receive an implantable cardioverter-defibrillator. Circulation. 2005;111(19):2537-49.
- **250.** Fernández A, Acunzo R, Avegliano G, Casabe JH, Dumont C, Hita A, et al. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica Año 2016. Rev Argent Cardiol. 2017;85(2).
- **251.** O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al; Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). Eur Heart J. 2014 Aug 7;35(30):2010-20.
- 252. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014 Oct 14:35(39):2733-79.
- 253. Bastarrika G, Jiménez-Juan L, King GP, Zavodni AE, Leber AW, Crystal E. Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho con afectación del ventrículo izquierdo y trombos endocavitarios: diagnóstico mediante cardiorresonancia magnética. Arch. Cardiol. Méx. [revista en la Internet]. 2014;84(1):60-3.
- 254. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. Circulation. 2010 Sep 21;122(12):1144-52.
- 255. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention. J Am Coll Cardiol. 2011 Sep 27;58(14):1485-96.
- 256. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. Eur Heart J. 2015 Dec 7;36(46):3227-37.
- 257. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2019 Nov;16(11):e301-e372.
- 258. Garratt CJ, Elliott P, Behr E, Camm AJ, Cowan C, Cruickshank S, et al; Heart Rhythm UK Familial Sudden Cardiac Death Syndromes Statement Development Group. Heart Rhythm UK position statement on clinical indications for implantable cardioverter defibrillators in adult patients with familial sudden cardiac death syndromes. Europace. 2010 Aug;12(8):1156-75.
- 259. Jons C, Moss AJ, Goldenberg I, Liu J, McNitt S, Zareba W, et al. Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. J Am Coll Cardiol. 2010 Feb 23;55(8):783-8.
- 260. Liu JF, Jons C, Moss AJ, McNitt S, Peterson DR, Qi M, et al; International Long QT Syndrome Registry. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. J Am Coll Cardiol. 2011 Feb 22;57(8):941-50.
- 261. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. Circulation. 2010 Feb 9:121(5):635-43.
- 262. Giustetto C, Cerrato N, Ruffino E, Gribaudo E, Scrocco C, Barbonaglia L, et al. Etiological diagnosis, prognostic significance and role of electrophysiological study in patients with Brugada ECG and syncope. Int J Cardiol. 2017 Aug 15;241:188-93.
- 263. Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. Eur Heart J. 2011 Jan;32(2):169-76.
- 264. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, et al. Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. Circulation. 2016 Feb 16;133(7):622-30.
- **265.** Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive value) registry. J Am Coll Cardiol. 2012 Jan 3;59(1):37-45.
- 266. Trongé JE. Consenso de Enfermedades Cardiovasculares del Geronte. Rev Argent Cardiol 2003;71(Supl 2):83-9.
- 267. Galizia A, Abete P, Mussi C, Noro A, Morrione A, Langellotto A, et al. Role of the early symptoms in assessment of syncope in the elderly people: results from the Italian group for the study of syncope in the elderly. J Am Geriatr Soc 2009;57:18-23.
- 268. Ruwald MH, Hansen ML, Lamberts M, Hansen CM, Nume AK, Vinther M, et al. Comparison of incidence, predictors, and the impact of co-morbidity and polypharmacy on the risk of recurrent syncope in patients <85 versus >/=85 years of age. Am J Cardiol. 2013;112:1610-5.
- 269. Shaw FE, Bond J, Richardson DA, Dawson P, Steen IN, McKeith IG, et al. Multifactorial intervention after a fall in older people with cognitive impairment and dementia presenting to the accident and emergency department: randomised controlled trial. BMJ. 2003;326:73.
- 270. Willis J. Síncope. Pediatrics in Review, en Español 2000; 21(6):201-4.
- **271.** Díaz JF, Tercedor L, Moreno E, García R, Álvarez M, Sánchez J, et al. El síncope vasovagal en pacientes pediátricos: un análisis de la evolución a medio plazo. Rev Esp Cardiol 2002;55:487-92.
- 272. Moya A, Rivas-Gándara N, Sarrias-Merce A, Pérez-Rodón J, Roca-Luque I. Síncope. Rev Esp Cardiol. 2012;65(8):755-65.
- 273. Pace AE, Scaglione J. Síncope en pediatría (Parte 1): etiología, diagnóstico y tratamiento del lactante al adolescente. Arch.argent.pediatr 2004: 102(5): 344-52.
- 274. DiMario FJ Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath holding spells. Pediatrics. 2001;107:265-9.
- 275. Vlahos AP, Kolettis TM. Family history of children and adolescents with neurocardiogenic syncope. Pediatr Cardiol. 2008;29:227.
- 276. Retyk E, Abello M, Cáceres Monié C, De Zuloaga C, Labadet C, Militello C, et al. Consenso de Prevención Primaria y Secundaria de Muerte Súbita. Sociedad Argentina de Cardiología Sociedad Uruguaya de Cardiología (con la colaboración del CONAREC). Rev Argent Cardiol 2012:80:165-83.
- 277. Vlahos AP, Tzoufi M, Katsouras CS, Barka T, Sionti I, Michalis LK, et al. Provocation of neurocardiogenic syncope during head up tilt testing in children: comparison between isoproterenol and nitroglycerin. Pediatrics 2007;119:419-25.
- 278. McLeod KA. Syncope in childhood. Arch Dis Child 2003;88:350-3.
- 279. Benarroch EE. The arterial baroreflex: Functional organization and involvement in neurologic disease. Neurology. 2008;71(21):1733-8.
- 280. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. N Engl J Med. 2008;358(6):615-24.
- 281. Kaufmann H, Palma JA. Neurogenic orthostatic hypotension: the very basics. Clin Auton Res. 2017 Jul;27(Suppl 1):39-43.
- 282. Palma J-A, Kaufmann H. Epidemiology, Diagnosis, and Management of Neurogenic Orthostatic Hypotension. Mov Disord Clin Pract. 2017;4(3):298-308.

- 283. Coon EA, Singer W, Low PA. Pure Autonomic Failure. Mayo Clin Proc. 2019;94(10):2087-98.
- 284. Hiorth YH, Pedersen KF, Dalen I, Tysnes O-B, Alves G. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: A 7-year prospective population-based study. Neurology. 2019;93(16):e1526-e1534.
- 285. Longardner K, Bayram E, Litvan I. Orthostatic Hypotension Is Associated With Cognitive Decline in Parkinson Disease. Front Neurol. 2020:11:897.
- 286. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RMA. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord. 2011;17(10):724-9.
- 287. Palma J-A, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20 Suppl 1(0 1):S94-8.
- 288. Goldstein DS, Holmes C, Kopin IJ, Sharabi Y. Intra-neuronal vesicular uptake of catecholamines is decreased in patients with Lewy body diseases. J Clin Invest. 2011;121(8):3320-30.
- 289. Palma J-A, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. Auton Neurosci. 2018;211:15-25.
- 290. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. Lancet. 2005 Apr 2-8;365(9466):1259-70.
- 291. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. Curr Opin Neurol. 2005;18(5):598-603.
- 292. Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. N Engl J Med. 2000;343(12):847-55.
- 293. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):1-12.
- 294. Freeman R, Barroso F. Recent advances in familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2015;28(5):494-9.
- 295. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379(1):22-31.
- 296. Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH. Cataplexy Clinical aspects, pathophysiology and management strategy. Nat Rev Neurol. 2014;10(7):386-95.
- 297. Ishiyama G, Ishiyama A, Baloh RW. Drop attacks and vertigo secondary to a non-meniere otologic cause. Arch Neurol. 2003;60(1):71-5.
- 298. Hoeritzauer I, Carson AJ, Stone J. "Cryptogenic Drop Attacks" revisited: Evidence of overlap with functional neurological disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(7):769-76.
- 299. Tipre DN, Goldstein DS. Cardiac and extracardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension and in pure autonomic failure. J Nucl Med. 2005;46(11):1775-81.
- **300.** Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lücking CH. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. Neurology. 1999;53(5):1020-5.
- **301.** Tannemaat MR, van Niekerk J, Reijntjes RH, Thijs RD, Sutton R, van Dijk JG. The semiology of tilt-induced psychogenic pseudosyncope. Neurology. 2013;81(8):752-58.
- **302.** McKenzie P, Oto M, Russell A, Pelosi A, Duncan R. Early outcomes and predictors in 260 patients with psychogenic nonepileptic attacks. Neurology. 2010;74(1):64-69.
- 303. Huff JS, Decker WW, Quinn JV, Perron AD, Napoli AM, Peeters S, et al. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with syncope. Ann Emerg Med 2007;49:431-44.
- **304.** Shen WK, Decker WW, Smars PA, Goyal DG, Walker AE, Hodge DO, et al. Syncope Evaluation in the Emergency Department Study (SEEDS): a multidisciplinary approach to syncope management. Circulation 2004;110:3636-45.
- **305.** Rodríguez-Entem F, González-Enríquez S, Olalia-Antolín JJ, Cobo-Beláustegui M, Expósito-García V, Llano-Cardenal M, et al. Management of syncope in the emergency department without hospital admission: usefulness of an arrhythmia unit coordinated protocol. Rev Esp Cardiol 2008;61:22-8.
- **306.** Estepo J, Cáceres Monié C, Montoya P, Césaro J, Casas F, Manuale O, et al. A Syncope Unit avoids unnecessary admissions: A pilot experience in a community hospital. Heart Rhythm 2006;3:P6-39.
- **307.** Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, Lagi A, Mussi C, Ribani MA, et al. Standardized-care pathway vs. usual management of syncope patients presenting as emergencies at global hospitals (EGSYS 2). Europace. 2006;8:644-50.