



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA EDUCATIVO:

LICENCIATURA EN MEDICINA GENERAL

TESIS PROFESIONAL

"ANÁLISIS COMPARATIVO DEL PROTOCOLO ACORTADO DE LA PRUEBA DE
INCLINACIÓN VS EL PROTOCOLO CONVENCIONAL"

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO GENERAL

NOMBRE DEL ALUMNO: JESSICA JOVANA PÉREZ BÁEZ

ASESOR EXPERTO:

JORGE RAFAEL GÓMEZ FLORES

FIRMA:

ASESOR METODOLÓGICO:

TERESITA ROMERO OGAWA

FIRMA:

FECHA TESIS:

JULIO 2022

INSTITUCIÓN EN LA QUE REALIZÓ SU INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

COORDINACIÓN DE LA LICENCIATURA

INDIANA TORRES ESCOBAR

COORDINACIÓN DE TITULACIÓN Y EFICIENCIA TERMINAL

MASS. MARISOL VELASCO VILLA



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**

LICENCIATURA EN MEDICINA

Índice.

1. Resumen.

2. Introducción.

Antecedentes generales.

Antecedentes específicos.

3. Planteamiento del problema

4. Objetivos.

Generales.

Específicos.

5. Material y métodos.

6. Resultados.

7. Discusión.

8. Conclusión.

9. Bibliografía.

1. Resumen

Existe una prueba clínica diagnóstica para pacientes con sospecha de síncope vasovagal (SVV), disautonomía y taquicardia postural paroxística, la cual nos ayuda a la correcta clasificación y orientación del diagnóstico.

La Prueba de inclinación (PI), es un examen que consta de dos fases, una pasiva y una activa, en la fase pasiva el paciente se cambia de posición supina a posteriormente inclinado (75°); en la fase activa se hace lo mismo y se agrega un medicamento vasodilatador, se analizan las constantes vitales, frecuencia cardiaca, presión arterial y saturación de oxígeno. Con base en el comportamiento y la variación de estas constantes junto con la respuesta clínica, se ubica al paciente en el grupo que le corresponde (respuesta clínica y respuesta hemodinámica) y se inicia tratamiento.

En el instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez, al ser un centro de referencia nacional con alta demanda de pacientes, el departamento de Electrocardiología decidió acortar su protocolo de la prueba de inclinación para los pacientes con sospecha de síncope, disminuyendo el tiempo total de la prueba y aumentando el número de pruebas de inclinación al día para así poder cubrir las necesidades del servicio.

Material y métodos

Se hizo un escrutinio, comparativo de proceso, retrolectivo, homodémico y unicéntrico. Se compararon los registros de las pruebas de inclinación de un grupo perteneciente al protocolo convencional y otro grupo al protocolo acortado; se revisaron las diferencias entre ambos para el reporte de los resultados, así como la sensibilidad y especificidad.

Resultados y conclusión

Los datos demográficos de ambas poblaciones comparadas no tienen diferencias significativas, el resultado clínico y hemodinámico de ambos protocolos es compatible con el encontrado en la literatura.

La sensibilidad y especificidad del protocolo acortado de la prueba de inclinación es menor al protocolo convencional, sin embargo, no hay diferencias significativas en cuanto al poder diagnóstico de ambas pruebas.

2. Introducción.

Antecedentes generales.

Síncope

El síncope vasovagal es un desorden en la regulación autonómica del tono postural, que puede resultar en hipotensión, bradicardia, asistolia y pérdida de la conciencia [1].

La pérdida de la conciencia es transitoria y con recuperación espontánea. El SVV ocurre en el 12 al 48% de una población de adultos jóvenes sanos y en el 6% de una población anciana [2]. Representa del 3-5% de las visitas al área de urgencias, con una tasa de hospitalización en el 40% de los casos [3].

Los síntomas que se asocian al SVV son: insomnio, cansancio, disnea, ortostatismo (mareo al cambiar bruscamente de posición), sudoración, parestesias, mareo, náuseas; estos se pueden presentar en la vida diaria, y justo antes de ocurrir el síncope; si el síncope ocurre sin algún síntoma que alerte al paciente se reconoce como síncope maligno.

Aún se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto del SVV; se sabe que proviene de una respuesta refleja autónoma anormal que puede explicarse por dos teorías, una teoría periférica y una central. La primera incluye el reflejo barorreceptor y el reflejo Bezold-Jarisch y la segunda incluye la teoría paradójica de vasoconstricción cerebral. Una comprensión completa del proceso fisiopatológico puede permitir un tratamiento efectivo del diagnóstico clínico [4].

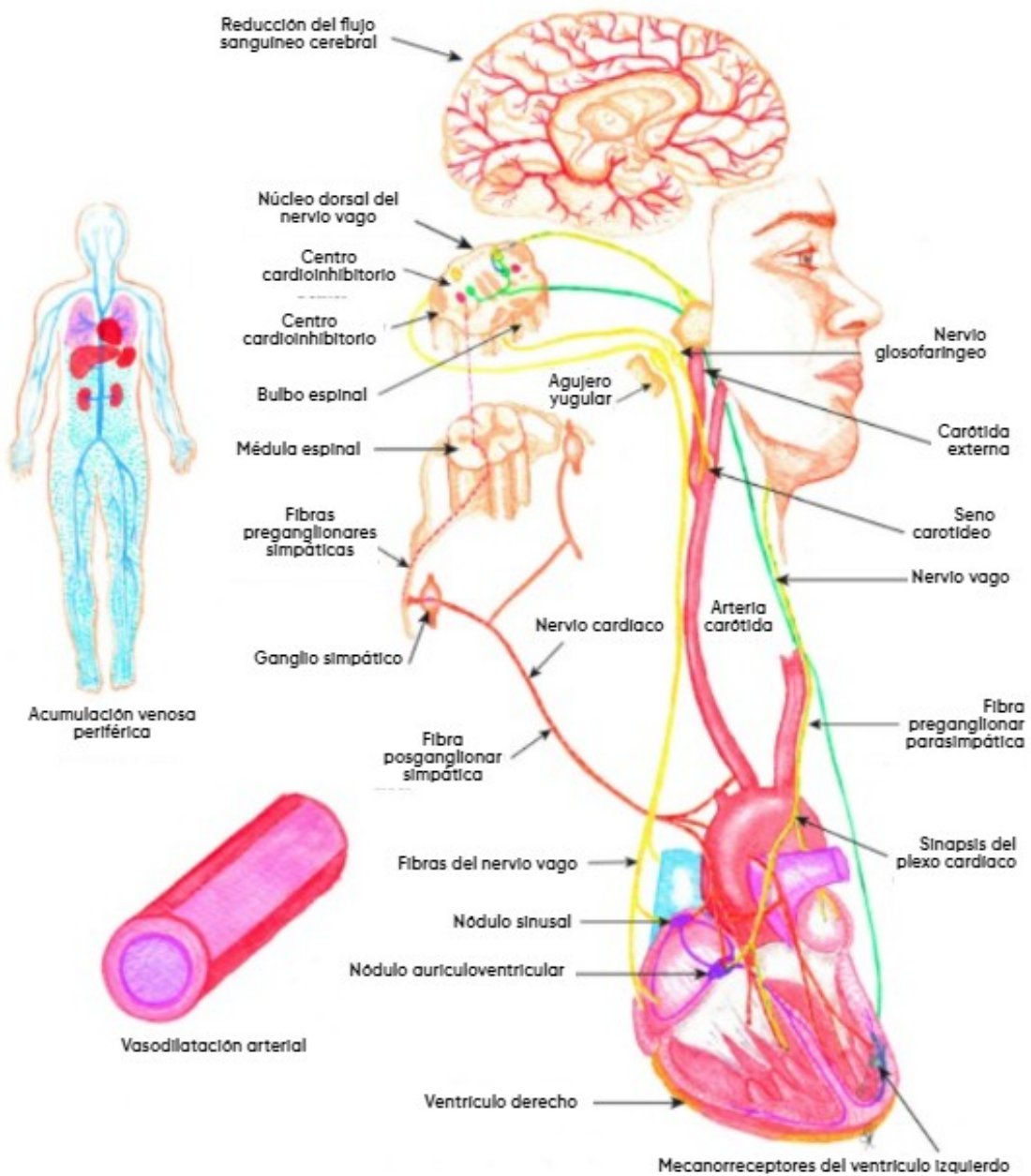
Teorías del mecanismo fisiopatológico del SVV.

Teoría Periférica

Los pacientes con SVV tienen más susceptibilidad a la acumulación venosa periférica excesiva, la suposición de una postura erguida causa una redistribución del volumen sanguíneo circulante, debido a las fuerzas gravitacionales, la sangre se acumula en el abdomen (circulación esplácnica y renal), el tórax y las extremidades inferiores, aproximadamente entre 500 y 800 ml quedan atrapados [5]; Esto causa una disminución en el retorno venoso y la precarga cardíaca, [6, 7] con la posterior disminución en el volumen sistólico y el gasto cardíaco, detectado por los barorreceptores. Estos receptores ubicados en la capa adventicia interna de la pared arterial de las arterias carótidas internas (senos carotídeos) y en el arco aórtico, [6, 8] envían fibras aferentes por el nervio glossofaríngeo y vago respectivamente al centro regulador cardíaco, ubicado en el núcleo tractus solitarius (NTS) en el bulbo raquídeo en el tronco encefálico [9, 10]; un estiramiento excesivo de estos receptores aumentará la actividad parasimpática hacia el nodo sinusal (SA) y auriculoventricular (AV) con el tono simpático abolido hacia el corazón y la vasculatura periférica, mientras que los barorreceptores debajo de los vasos estirados aumentarán el tono simpático y disminuirán el parasimpático. En el SVV, las fibras barorreceptoras estarán bajo estiramiento, y el aumento subsecuente de la actividad simpática producirá un aumento en la resistencia periférica vascular total y el efecto inotrópico y cronotrópico cardíaco. La contracción miocárdica del ventrículo de volumen reducido activará el reflejo Bezold-Jarisch, mediado por los mecanorreceptores ventriculares (la mayoría localizados en la mitad inferior-posterior del ventrículo izquierdo) [11]; esto terminará en una activación parasimpática eferente por las fibras posganglionares ubicadas en el plexo ganglionar paracardíaco (este se puede encontrar dentro de la pared cardíaca), relacionadas con las aurículas y los grandes vasos, aboliendo la actividad simpática [8, 12, 13], lo que lleva a una disminución de la resistencia periférica total que crea la respuesta vasodepresora y la reducción de la conducción del automatismo así como la excitabilidad del corazón que conduce a la respuesta cardioinhibitoria, lo que provoca bradicardia, bloqueo AV e incluso paro sinusal con hipoperfusión cerebral y síncope.

Sin embargo, algunos estudios excluyeron la relación entre un aumento de la contracción ventricular y el síncope [14, 15]. Los estudios realizados por Fitzpatrick et al. demostró que la respuesta vasovagal durante prueba de inclinación en 7 de 10 corazones desnervados de pacientes trasplantados, no tuvo reacción vagal durante la prueba, excluyendo la teoría parasimpática que activa las aferentes ventriculares izquierdas, concluyendo que también hay sistemas extracardíacos o receptores del sistema nervioso central involucrados [16].

Imagen 1. Teoría periférica [64].



Teoría Central

El cerebro es alimentado por la oxidación de glucosa proveniente del flujo sanguíneo cerebral (FSC) que corresponde del 15% al 20% del gasto cardíaco total en reposo que es de aproximadamente 800 ml / min. Diferentes estudios han demostrado que una disminución de 16 a 18 ml / por 100 g de masa cerebral puede causar un cese espontáneo de la actividad eléctrica [17, 18]. Una reducción de un 50% a un 60% del FSC puede desencadenar los síntomas prodrómicos y la interrupción de 8 a 10 segundos, la pérdida de la conciencia [19, 20]. El infarto y el daño a la membrana celular aparecen cuando el FSC se reduce de 10 a 12 ml / 100gr por minuto [21].

En el SVV, la vasoconstricción cerebral paradójica disminuyó el FSC al sistema de activación reticular. El cerebro tiene un mecanismo autoregulator para mantener el FSC y una perfusión cerebral adecuada; el cerebro puede adaptarse a una presión arterial media extensa que varía de aproximadamente 60 a 140 mmHg [13, 22]. El mecanismo autoregulator incluye cuatro vías diferentes: miogénica, metabólica (CO₂), endotelial y neurogénica [22]; este último inerva los vasos sanguíneos cerebrales por las fibras simpáticas y parasimpáticas [23, 24]. La respuesta esperada a una disminución de la presión arterial sistémica, es una reducción en la resistencia vascular arteriolar cerebral para compensar la perfusión [23].

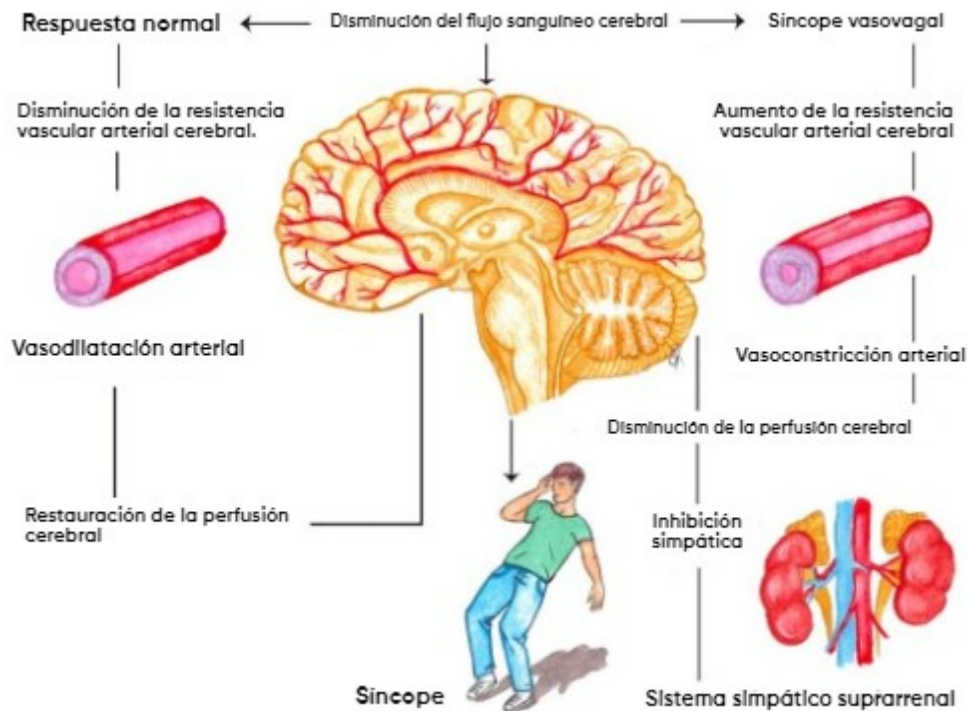
En SVV, la vasoconstricción cerebral paradójica ocurre justo en el lado opuesto a la respuesta de vasodilatación cerebral autoregulatora. Esta, "teoría paradójica de la vasoconstricción cerebral", dice que aumenta la resistencia cerebrovascular disminuyendo el flujo sanguíneo cerebral por debajo de los límites inferiores normales, que conducen a una pérdida transitoria de la conciencia [13, 23, 25, 26]. Por lo tanto, parece que las fibras parasimpáticas no tienen un papel en la autorregulación cerebral [13].

A pesar de este mecanismo regulador, muchos pacientes con una reducción moderada de la presión arterial y la bradicardia, pueden expresar síncope, y algunos pacientes pueden tolerar una presión arterial y una bradicardia más bajas antes de que aparezcan los primeros síntomas.

En esta teoría también se implican el sistema neurohumoral simpático y el sistema simpático adrenal, que en pacientes con síncope neurocardiogénico, se encontró un nivel elevado de epinefrina y una disminución de los niveles de noradrenalina.

Este incremento en el nivel de epinefrina conduce a una inhibición simpática paradójica, resultando en un aumento del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) principalmente la angiotensina II, la cual restablece el reflejo barocardiaco en el área postrema del cerebro [27].

Imagen 2. Teoría central [64].



Otros factores fisiológicos, como el SVV mediado por las emociones, involucran el sistema límbico del sistema nervioso central, este activa los centros inhibidores simpáticos que descienden del centro cortico-hipotalámico al centro cardíaco en el bulbo raquídeo del tronco encefálico; el resultado final es una retirada simpática y activación parasimpática con la bradicardia y la hipotensión secundaria [27].

Existe la posibilidad de múltiples mecanismos involucrados en la teoría central, aun es necesaria una investigación más extensa para comprender el mecanismo fisiopatológico exacto.

PARTICIPACIÓN GENÉTICA EN SVV

Numerosos estudios han demostrado que individuos con síncope vasovagal tienen miembros de la familia afectados de primer grado en familias multigeneracionales, lo que demuestra un patrón de herencia autosómico dominante [28]. Sin embargo, el tema de la herencia es complejo, ya que se incluye variantes en genes de susceptibilidad múltiple y factores ambientales, por ejemplo, se ha estudiado el SVV en gemelos monocigotos, con ningún otro miembro de la familia afectado [29].

Diferentes polimorfismos en múltiples receptores o subunidades, están involucrados en síncope familiar; algunos de ellos son secundarios a un solo intercambio de nucleótidos. Estos polimorfismos incluyen lo siguiente: 1) Arg389 Gly en el receptor adrenérgico B-1 [30]; 2) Arg347Cys en los receptores adrenérgicos α -1 [31]; 3) genes del receptor de adenosina A2A [32]; 4) C825T en la subunidad B-proteína B3 [33]; 5) subunidad alfa de la proteína Gs humana [34].

Además, el gen KCNJ5, un canal rectificador interno de potasio, se ha asociado con SVV en un estudio de cohorte de pacientes con una prueba de inclinación positiva para síncope [35].

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Su presentación típica se desencadena por una disminución de la precarga (permanencia prolongada de pie, ambientes calientes, deshidratación) o estrés emocional (dolor intenso, miedo), generalmente precede a síntomas prodrómicos causados por la estimulación parasimpática (palidez, náuseas, vómitos, sudoración) [36, 37]; duran unos segundos o minutos antes del evento de síncope [36].

Por otro lado, el síncope atípico se presenta con pérdida transitoria de la conciencia, sin un factor o evento desencadenante, ya sea espontaneo o reproducido en prueba de inclinación.

Algunos pacientes con presentación atípica pueden tener síntomas típicos, o sea síntomas prodrómicos. El síncope atípico afecta más a los pacientes de mediana edad y ancianos; tiene un pico de incidencia a los 20 y 70 años [37,38]. En individuos de edad avanzada existe un alto riesgo multifactorial de lesiones durante los eventos de síncope, cuando el síncope se presenta sin síntomas prodrómicos [38]. Aunque el síncope ha sido catalogado como una enfermedad benigna, los pacientes que carecen de síntomas prodrómicos hacen del síncope una condición peligrosa y potencialmente mortal cuando ocurre en un entorno de alto riesgo. Se deben descartar las causas cardiológicas y neurológicas del síncope, particularmente en SVV atípico.

En ambas presentaciones clínicas, la hipoperfusión cerebral puede conducir a movimientos parecidos a convulsiones tónico-clónicas o mioclónicas. La pérdida de conciencia es breve, entre 30 segundos y 5 minutos, la recuperación es rápida con breves períodos de confusión que duran unos minutos. Por una razón desconocida, el SVV puede estar presente en grupos seguidos de períodos asintomáticos prolongados [38].

Antecedentes específicos

Prueba de Inclinación

Desde su inicio en 1986 [39] se conocen múltiples protocolos con variaciones en la duración de la prueba, el ángulo de la mesa y la estrategia farmacológica; todos ellos con el objetivo final de reproducir y evidenciar el síncope. Esta imita el estrés ortostático externo, produciendo una acumulación venosa y contracción excesiva del miocardio [41, 42], con el fin de determinar la susceptibilidad del paciente para eventos de síncope. En general, la prueba de inclinación (PI) tiene una buena sensibilidad y especificidad para el SVV; sin embargo, en pacientes con síncope de etiología desconocida o en síncope con síntomas atípicos tuvo un valor predictivo positivo bajo [43].

Tabla 1. Diferentes protocolos existentes de la prueba de inclinación [64].

Autores	N	Angulo de inclinación	Droga	Fase pasiva (min)	Fase activa (min)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Respuesta positiva (N)	Respuesta positiva en fase pasiva (N)	Respuesta positiva en fase activa (N)	Respuesta mixta N(%)	Cardioinhibitorio N(%)	Vasodepresor N(%)
Raviele et al 1995	235	60	Sublingual nitroglycerine 300 mcg	45	20	51	94	119	59	60	-	-	-
Raviele et al 2000	71	60	Sublingual nitroglycerine 300 mcg	20	20	49	90	35	9	26	-	-	-
			Isoproterenol infusion 1.3mcg/min	20	20	41	87	29	17	12	-	-	-
Aerts et al 1997	32	70	Sublingual isosorbide dinitrate 5 mg	45	15	81	85	32	4	28	18 (64%) [^]	7 (25%) [^]	3 (11%) [^]
Aerts et al 2005[]	38	70	Sublingual nitroglycerin 400 mcg	-	30	82	84	31	-	31	26 (84%)	3 (10%)	2 (6%)
Del Rosso et al 1998	202	60	Sublingual nitroglycerin 400 mcg	20	25	70	94	141	22	119	80 (57%)	46(35%)	12 (8%)
Ammirati et al 1998	73	60	sublingual isosorbide	30	15	57.50	100	42	14	28	6(14.2%)	5 (11.9%)	31 (73.8%)

			dinitrate 1.25 mg										
Orail et al 1999	65	70	Nitroglycerin e 400 mcg	45	20	55	94.70	35	10	25	13 (52%) ^A	9 (36%) ^A	3 (12%) ^A
			Isoproterenol 1-4 mcg	45	10	58	89.40	36	10	26	20 (77%) ^A	4 (15%) ^A	2 (8%) ^A
Nava et al 2004	128	70	Sublingual nitroglycerin spray 400 mcg	15	15	60.90	-	39	10	29	15 (38.5%)	4 (10.3%)	20 (51.3%)
			Isoproterenol infusion 1-3 mcg/min	30	20	42.20	-	27	15	12	16 (59.3%)	6 (22.2%)	5 (18.5%)
Jimenez-cohl et al 2015	159	70	Isoproterenol 2 mcg/10 min, 5 mcg/5 min	20	10,5	98.40	93.20	120	48	72	38 (24%) ^C	4 (2.5%) ^C	29 (18%) ^C
	201	70	Sublingual nitroglycerin 300 mcg	45	10	99.30	98.40	156	76	80	47 (23%) ^C	10 (5%) ^C	35 (18%) ^C
Sunnet et al 1999	101	60	Adenosine 12mg IV	30	5	-	-	32	17	8	-	-	-
			Isoproterenol 1-5 mcg	-	15	-	-	7	-	7	-	-	-
	100	60	Adenosine 150mcg/ isoproterenol 2mcg/min	30	5, 15 ^B	-	-	41	11	19/11 ^B	-	-	-
Bartoletti et al 1999	84	60	Sublingual nitroglycerin 400 mcg	45	20	33	-	43	15	28	31 (73%)	8(18.9%)	4 (9.5%)
		60	Sublingual nitroglycerin 400 mcg	5	20	33	-	29	1	28	25 (86%)	4 (13.7)	0

El American College of Cardiology (ACC) recomienda la prueba de inclinación en pacientes con un diagnóstico no concluyente de SVV y que se han descartado otras causas [43]. Aunque no se sugiere como una herramienta de diagnóstico perfecta durante el proceso de evaluación del síncope, la información obtenida representa una guía para la comprensión del mecanismo preciso de SVV, como cardioinhibitorio, vasodepresor o síncope mixto. La PI es útil cuando: 1) sospecha de SVV cuando el diagnóstico no es concluyente; 2) síncope y sospecha de hipotensión ortostática tardía cuando la evaluación inicial no es diagnóstica; 3) síncope convulsivo por epilepsia y 4) diagnóstico de pseudosíncope [43]. La PI comúnmente consta de dos fases: 1) fase pasiva o no farmacológica; 2) Fase provocativa o farmacológica.

La PI comienza en posición supina con monitorización cardiovascular de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el registro electrocardiográfico; después de eso, comienza la fase pasiva, en la cual las guías clínicas recomiendan una angulación de mesa entre 60 ° a 70 °. Los ángulos superiores o inferiores disminuyen la especificidad y la sensibilidad [44]. La duración recomendada de la fase pasiva es ≥ 20 min con un máximo de 45 min. Si en la fase pasiva no ocurrió síncope, la prueba de inclinación es seguida por una fase farmacológica con una duración de 15 a 20 min, inducida por nitratos sublinguales o isoproterenol intravenoso [45-51]; también se han descrito protocolos que utilizan adenosina [52]. Los protocolos más utilizados para los nitratos sublinguales son "El protocolo italiano" y "Los protocolos de Newcastle", ambos con trinitroglicerina sublingual (TNG) con una dosis de 300-400 mcg [53, 54]. Para el isoproterenol, los protocolos utilizados son los que comienzan con el isoproterenol en dosis más bajas y los aumentan gradualmente hasta que la frecuencia cardíaca media alcanza el 20 o 25% de los valores basales, generalmente ≤ 3 mg / min [55, 54]. El desafío farmacológico aumentará la sensibilidad, pero disminuye la especificidad de la PI [43]. Otra técnica útil durante la prueba para inducir el síncope, si el paciente permanece estable, es el masaje del seno carotideo, que se puede realizar durante la prueba; se recomienda en pacientes mayores de 40 años. Esta maniobra aumentará la sensibilidad, especialmente para evaluar el componente vasodepresor [56] y el síndrome del seno

carotideo como diagnóstico diferencial. La prueba es positiva cuando reproduce los síntomas, cuando se obtiene una respuesta hipotensora o bradicardia. Luego, el paciente regresa a una posición de Trendelenburg en 10-15 segundos, lo que permite la recuperación espontánea.

Recientemente, un estudio retrospectivo realizado por Zysco et al. resalta que el aumento de ese período de > 10s bajando la mesa de inclinación puede prolongar la duración de la pérdida transitoria de la conciencia, y que una disminución retardada de la mesa de inclinación > 18s durante la inducción del síncope vasovagal aumenta la probabilidad de reflejo cardioinhibitorio y conduce a la ocurrencia de pausas, con más tiempo duración (≥ 30 segundos) [57].

La PI depende de varios factores, la selección de los pacientes, la experiencia del médico a cargo, el protocolo de inclinación, el personal que realiza la prueba y la droga usada en el desafío farmacológico.

Resultado de la prueba de inclinación.

De acuerdo con la clasificación de VASIS modificado (Vasovagal Syncope International Study), el resultado puede ser: 1) tipo 1 (respuesta mixta); 2) tipo 2A (cardioinhibitoria sin asistolia); 3) tipo 2B (cardioinhibitoria con asistolia > 3 segundos); 4) tipo 3 (respuesta vasopresora pura) [58].

La respuesta mixta es el tipo más común de presentación de SVV, sobre todo en pacientes de edad avanzada [59], esto probablemente se deba a una disminución de la respuesta autónoma adquirida por el envejecimiento del corazón y del sistema nervioso autónomo con un mecanismo compensatorio inapropiado inducido por el estrés, por lo tanto, es menos probable que reproduzca una respuesta de asistolia durante la PI en comparación con pacientes jóvenes. La respuesta vasopresora pura también es predominante en este grupo de edad.

La respuesta cardioinhibitoria representa un pequeño grupo de pacientes diagnosticados con SVV, aproximadamente del 1 al 4,4% de todas las pruebas; 14% de las pruebas son positivas durante la fase pasiva, la incidencia es más alta durante la fase activa con nitratos (21%) que en la inducida con isoproterenol (13%) [60]. Este aumento probablemente se deba a los diferentes efectos farmacológicos; la nitroglicerina puede disminuir la precarga seguida de una contracción ventricular vacía que conduce al síncope, mientras que, en el isoproterenol, el efecto agonista β_2 aumenta la frecuencia cardíaca, lo que puede inhibir la respuesta cardioinhibitoria.

En la respuesta cardioinhibitoria 2B, la asistolia puede tener relación con malignidad; algunos autores mencionan que no hay relación entre la asistolia, la enfermedad más avanzada, el resultado de malignidad o los eventos clínicos futuros; por qué después de la asistolia, el paciente tiene un retorno completo a un latido sinusal regular [4]. Sin embargo, la asistolia puede prolongarse lo suficiente y provocar un paro cardíaco, lo que requiere maniobras de RCP; esto se conoce como síncope vasovagal atípico o maligno [62]. Los pacientes pueden sufrir accidentes fatales en trabajos de alto riesgo, y puede ser incapacitante para operadores de maquinaria pesada, conductores de camiones y pilotos. Hay casos de pacientes que sufren síncope durante las actividades de natación, lo que aumenta el riesgo de ahogamiento [62]. A pesar de eso, las guías clínicas europeas no recomiendan repetir la PI para el control de los síntomas o el seguimiento del tratamiento, debido a la pobre

reproducibilidad de la misma respuesta (con un rango entre 31 y 92%), en una segunda prueba, cuando la primera fue positiva [63].

3. Planteamiento del problema.

A partir del año 2019, debido al incremento de pacientes en la consulta de arritmias y en busca de la optimización de los recursos, se buscó la alternativa de acortar el tiempo en que se realiza la prueba de inclinación, con el fin de poder realizar más pruebas en un día y así cubrir las necesidades del servicio.

Se modificó el tiempo de cada fase de la prueba de inclinación, quitando los 5 minutos iniciales en reposo y disminuyendo de 20 a 10 min la fase pasiva, sin modificaciones en la forma de evaluar ni en los recursos utilizados.

En el tiempo que se ha realizado el protocolo acortado, con base en los resultados de cada una, nos surgió una duda: ¿Existen diferencias en la sensibilidad y especificidad entre el protocolo acortado y el protocolo convencional?

4. Objetivos.

Generales.

El objetivo general fue comparar la sensibilidad y especificidad del protocolo acortado con la sensibilidad y especificidad del protocolo convencional de la prueba de inclinación.

Específicos.

1. Comparar los datos demográficos y antecedentes de los pacientes a los que se le realizó la prueba de inclinación.
2. Reunir datos de los signos y síntomas de cada paciente durante la prueba.
3. Conocer el número de pruebas negativas y positivas de cada grupo.
4. Clasificar las pruebas de inclinación con base en el tipo de respuesta: clínica y hemodinámica.

5. Material y métodos.

Se trató de escrutinio, comparativo de proceso, transversal, retroléctivo y unicéntrico; realizado en el archivo del departamento de electrocardiología del instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez. Con las pruebas de inclinación realizadas en el año 2018 al 2019.

Datos de entrada

Se acudió al archivo del departamento de electrocardiología del instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez y se solicitó los registros escritos de las pruebas de inclinación realizadas en los años 2018 y 2019.

Posteriormente se elaboró una base de datos con los aspectos de importancia del estudio, teniendo como variables; las características demográficas, sintomatología durante la prueba, resultado de la prueba, respuesta hemodinámica, arritmias durante la prueba, antecedente familiar de síncope y signos y síntomas de la vida diaria de cada paciente. Después, estas

pruebas se dividieron entre las que se realizaron con el protocolo convencional, hasta el 2018 y las que se realizaron con el protocolo acortado, 2019. Una vez ordenados los datos y divididos se hizo un análisis estadístico.

Procedimiento

Protocolo convencional de la prueba de inclinación

El protocolo convencional de la prueba de inclinación se realiza con una mesa basculante, un monitor de presión sanguínea y lector de ritmo cardíaco, esta se inicia colocando al paciente en posición de cúbito supina sobre la mesa, se coloca un baumanómetro en el brazo derecho, una vía venosa periférica con solución salina al 0.9% en el brazo izquierdo, más los electrodos para monitorización de trazo y frecuencia cardíaca.

La prueba de inclinación inicia con 5 minutos en reposo en decúbito supino, monitorizando signos vitales base, comienza la fase pasiva de la prueba, que consiste en inclinar la mesa a 70°, se monitorizan y se registran cada 2 minutos los signos vitales, hasta completar 20 minutos, si no existe una reacción; ya sea bradicardia, taquicardia o asistolia, se procede a iniciar la fase farmacológica o activa que consta en aplicar isosorbide sublingual, con la misma inclinación a 70°, por 12 minutos más, si no existe respuesta se da por terminada la prueba resultando negativa.

El protocolo acortado, suprime los 5 minutos en reposo inicial y disminución de la fase pasiva a 10 minutos; la fase activa y la monitorización de signos vitales queda igual.

Análisis de datos

Se elaboró una base de datos en el programa SPSS para conformar estadística descriptiva y su posterior análisis.

Hipótesis estadística

Hipótesis nula

La sensibilidad y especificidad del protocolo acortado no es menor al protocolo convencional de la prueba de inclinación.

Hipótesis Alternativa

La sensibilidad y especificidad del protocolo acortado es menor al protocolo convencional de la prueba de inclinación.

Pruebas estadísticas

A las variables dimensionales se les aplicara T pareada para muestras independientes a las variables categóricas se les aplicara Chi cuadrada.

Se realizará índice de concordancia y curva ROC para la sensibilidad y especificidad.

6. Resultados.

Se incluyeron 139 reportes de la prueba de inclinación con el protocolo **convencional** y 116 con el protocolo **acortado**. Los datos que se compararon fueron: características de la población, edad, sexo, antecedentes de síncope, antecedente familiar de muerte súbita, antecedente personal de síncope; si el paciente en su vida diaria sufría síntomas de

disautonomía como mareo, náuseas, parestesias, resultado de la prueba de inclinación, respuesta clínica y respuesta hemodinámica.

Posteriormente con el análisis estadístico de frecuencias, el resultado de la media en años del protocolo convencional fue: 29 años \pm 18.6 y del protocolo acortado: 30 años \pm 19.6, siendo la edad más frecuente 13 años en el protocolo convencional y 16 en el protocolo acortado; el porcentaje de hombres y mujeres respectivamente en el protocolo convencional fue de 45% y 55%, en el protocolo acortado fue de 38% y 61%.

Cuadro 1. Edad y sexo según el protocolo aplicado.

Protocolo	Convencional n= 139		Acortado n= 116	
Edad	29 años (d.e. 18.6)		30 años (d.e. 19.6)	
Sexo	Hombres 62 (45%)	Mujeres 77 (55%)	Hombres 45 (38%)	Mujeres 61(61%)

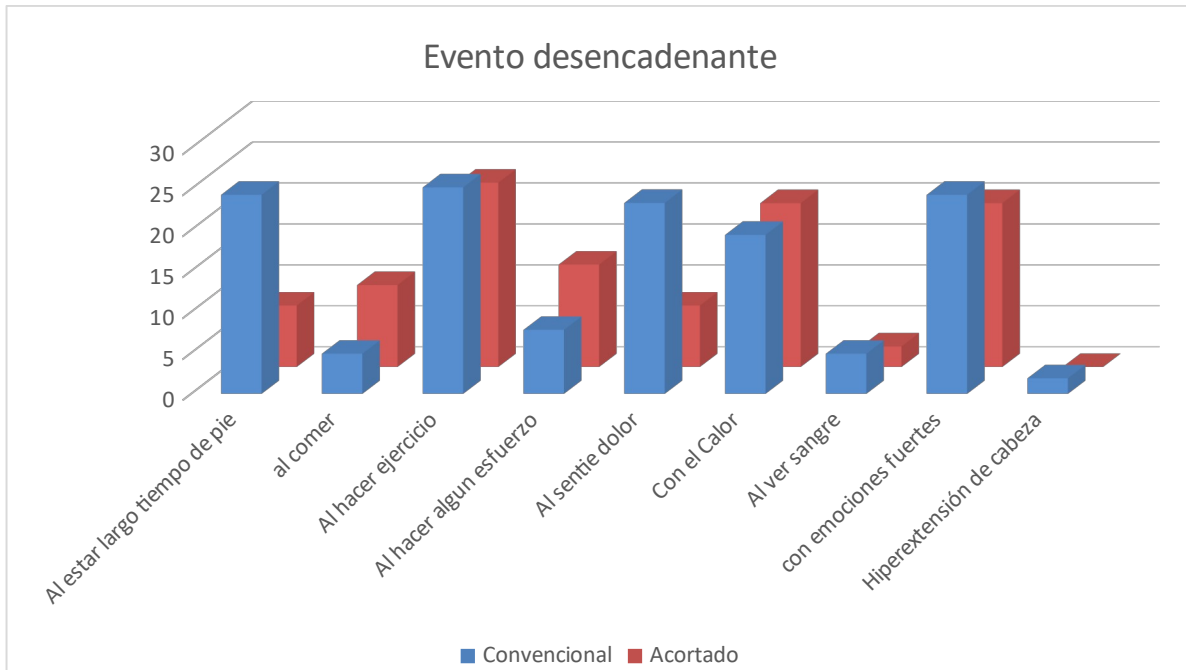
Hablando de las características de la población que se realizó la prueba de inclinación, el 74.1 % del protocolo convencional tenía antecedente de al menos una vez en la vida haber sufrido síncope y del protocolo acortado, 67.5%.

De estos pacientes con antecedentes de síncope se les interrogó la edad que tenían cuando ocurrió el primer síncope, la edad media fue a los 20.1 años con d.e. 17.3 del protocolo convencional y del protocolo acortado la media fue 24.5 años con d.e. 23.1; la edad mínima fue al año de edad y la máxima a los 84 años en ambos grupos.

En cuanto a eventos de síncope que habían tenido en el último año, antes de hacerse la prueba de inclinación, la media del protocolo convencional fue 2.6, y la media del protocolo acortado fue 2.5.

La mayoría de personas se exponen a una situación que provoca el síncope, en el protocolo convencional, el 83.5% tuvo evento desencadenante y 72.5% en el protocolo acortado; a continuación, una tabla de los diferentes eventos que pueden desencadenar síncope y el más común en ambos grupos.

Grafica 1: Eventos desencadenantes.



En su vida diaria, todos los pacientes que se les realizó la prueba de inclinación, tenían ciertos síntomas, de los cuales estos fueron los más comunes.

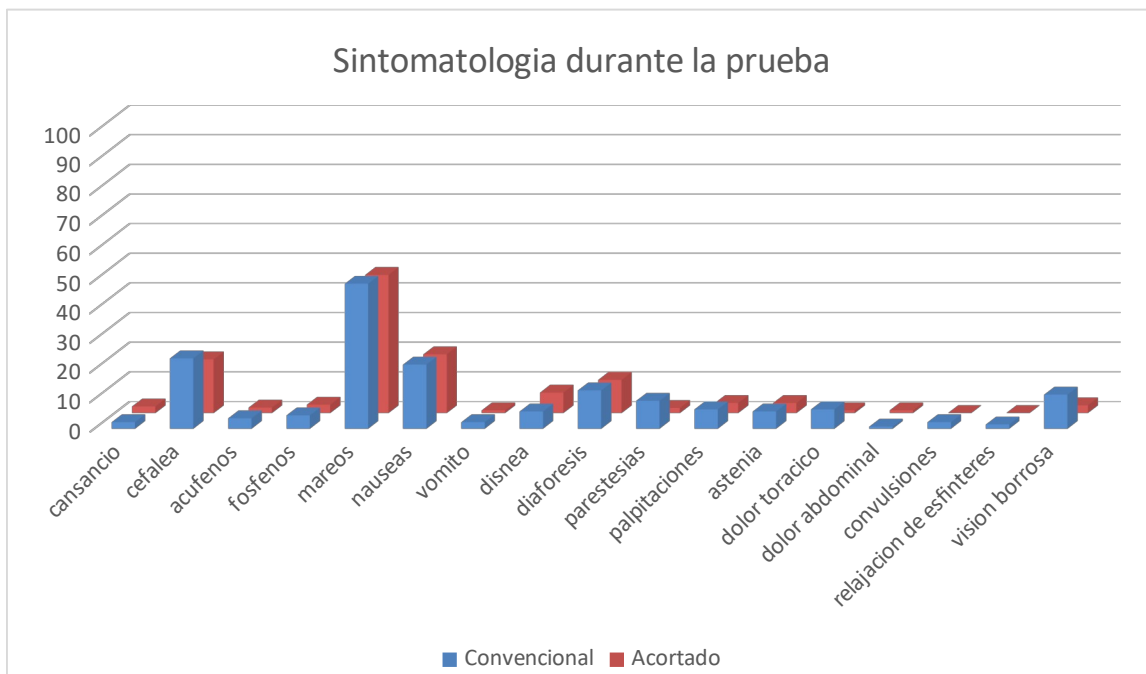
Grafica 2: síntomas de la vida diaria.



Otros antecedentes de importancia fueron: presencia de convulsiones tónico clónicas, donde el 21.4 % había convulsionado al menos 1 vez en su vida, del protocolo convencional y 15% del protocolo acortado; solo 43.2% del protocolo convencional realizaba ejercicio y 33.3% del protocolo acortado; el antecedente familiar de síncope aparece en el 7.9% del protocolo convencional, y en 22.8% en el protocolo acortado; antecedente familiar de muerte súbita presente en el 5.1% del protocolo convencional y en el 5.3% del protocolo acortado.

Se analizaron los pacientes sintomáticos durante la prueba, 71.2% tuvo síntomas del protocolo convencional y 64.7% del protocolo acortado, de los cuales desglosaremos cada síntoma en la gráfica 3.

Gráfica 3. Síntomas durante la prueba.



De todos los pacientes del protocolo convencional, 92.1% no contaba con tratamiento previo, 7.9% estaban tratados con metoprolol, propranolol, carvedilol o propafenona y del protocolo acortado, únicamente 6.9% estaba tratado con alguno de estos medicamentos.

La respuesta de la prueba se dividió en respuesta clínica (síncope vasovagal, disautonomía, o taquicardia postural paroxística) y respuesta hemodinámica, basándonos en la escala de VASIS que se divide en respuesta vasopresora, 2A, 2B y mixta. Obteniendo los siguientes resultados de ambos grupos:

Cuadro 2. Respuesta clínica a la prueba de inclinación según protocolo aplicado.

	Convencional n(%)	Acortado n(%)
Negativa	52 (37.4)	52 (45)
Síncope neurocardiogénico	61 (43.9)	57 (49)
Disautonomía	22 (15.18)	6 (4.3)
Taquicardia postural paroxística	4 (2.9)	1 (1.7)
Total	139 (100)	116 (100)

La prevalencia del síncope neurocardiogénico en el protocolo convencional fue de 44% y en el protocolo acortado de 50%.

Al momento de realizar la prueba de inclinación, 37.4% del protocolo convencional, tuvo síncope y del protocolo acortado, 44%; de los cuales 21.2% fue en la fase pasiva y 78.8% en la fase activa del protocolo convencional, y 2% en la fase pasiva y 98% en la fase activa del protocolo acortado.

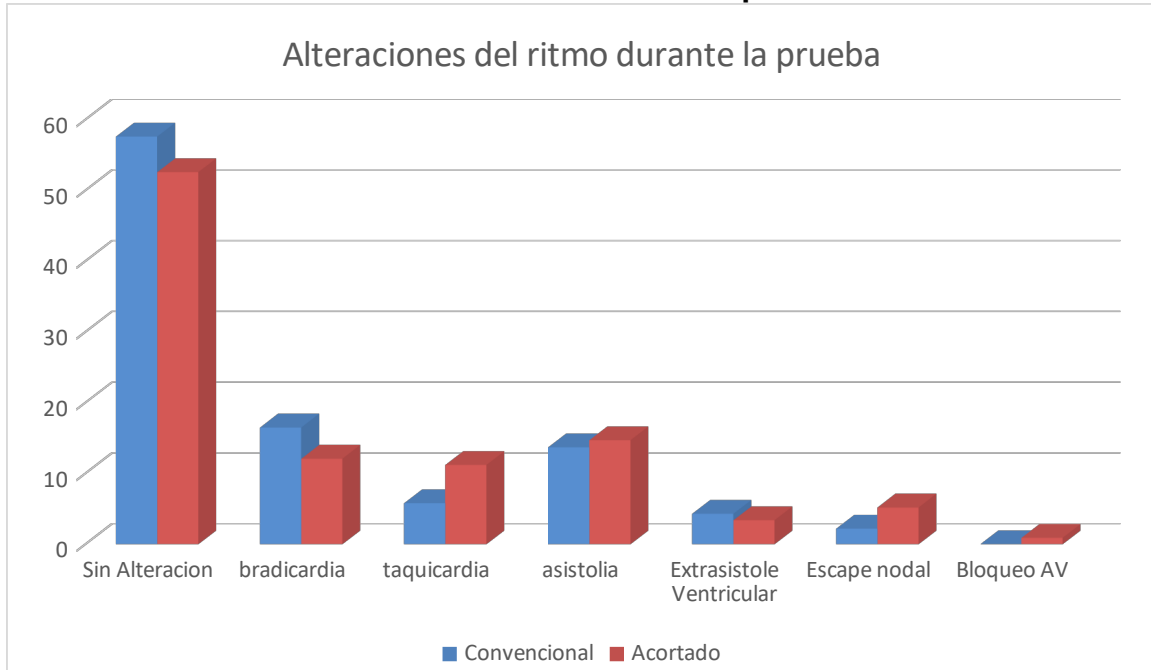
La respuesta hemodinámica se refiere a los pacientes positivos a síncope vasovagal, posteriormente clasificados con la escala de VASIS, de los cuales estos fueron los porcentajes de cada grupo:

Cuadro 3. Respuesta hemodinámica a la prueba de inclinación según clasificación de VASIS.

	Convencional n(%)	Acortado n(%)
2A	9 (14.5)	7 (12.23)
2B	18 (29.03)	16 (28.07)
Vasopresor	13 (20.96)	9 (15.78)
Mixto	22 (35.48)	25 (43.85)

Algunos pacientes cursaron con alteraciones del ritmo, 42.4% del protocolo convencional y 47.4% del protocolo acortado, de los cuales se especifican a continuación:

Grafica 4: alteraciones del ritmo durante la prueba de inclinación.



Se comparó la sensibilidad y la especificidad del protocolo convencional vs protocolo acortado, en la población de pacientes con antecedente de síncope y sin antecedente de síncope.

Tabla 3: Sensibilidad y especificidad para pruebas de pacientes con antecedente de síncope.

Prevalence	Pr(A)	63%
Sensitivity	Pr(+ A)	54.8%
Specificity	Pr(- N)	44.2%
ROC area	(Sens. + Spec.)/2	.495
Likelihood ratio (+)	Pr(+ A)/Pr(+ N)	.982
Likelihood ratio (-)	Pr(- A)/Pr(- N)	1.02
Odds ratio	LR(+)/LR(-)	.96
Positive predictive value	Pr(A +)	62.5%
Negative predictive value	Pr(N -)	36.5%

Tabla 4: Sensibilidad y especificidad para pruebas de pacientes sin antecedente de síncope.

Prevalence	$Pr(A)$	75%
Sensitivity	$Pr(+ A)$	50%
Specificity	$Pr(- N)$	50%
ROC area	$(Sens. + Spec.)/2$.5
Likelihood ratio (+)	$Pr(+ A)/Pr(+ N)$	1
Likelihood ratio (-)	$Pr(- A)/Pr(- N)$	1
Odds ratio	$LR(+)/LR(-)$	1
Positive predictive value	$Pr(A +)$	75%
Negative predictive value	$Pr(N -)$	25%

En ambos casos la sensibilidad y especificidad es menor.

7. Discusión.

Se han descrito distintos protocolos de la prueba de inclinación, los protocolos de NEW CASTLE y de la ESC son de los más conocidos.

Sin embargo, existen numerosos y muy diversos protocolos, la prueba se caracteriza por ser fácilmente modificable sin mucha variación de la sensibilidad y especificidad.

En un artículo de revisión del 2019, se hace una síntesis de los diversos protocolos que existen para la realización de la prueba de inclinación, en donde cambia desde la duración de cada fase de la prueba, el medicamento vasodilatador e incluso existen algunos con más de 1 fase activa [64].

Este estudio presenta la recopilación de pruebas de inclinación realizadas con el protocolo acortado, comparadas con el poder diagnóstico de las pruebas de inclinación realizadas con el protocolo convencional del instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez.

Las características de la población en ambos grupos en cuanto a edad y sexo son muy similares, aproximadamente el 70% tenían antecedente de al menos 1 vez en la vida haber tenido síncope y la edad más común de debut con síncope fue a los 20 años con un promedio de 2.5 eventos al año.

La proporción de pruebas positivas de cada protocolo es comparable con reportes previos en literatura e incluso con la proporción de la respuesta hemodinámica obtenida en cuanto a la división de cardioinhibitorio, mixto y vasopresor [65].

A pesar de haber obtenido una sensibilidad y especificidad más baja de la prueba acortada con respecto a la prueba convencional; hay que tomar en cuenta que el análisis estadístico mediante chi cuadrada de los resultados de la prueba, ya sean clínicos o hemodinámicos, nos demostró que no existe una diferencia significativa. Así que para la correcta discriminación y orientación del diagnóstico la prueba con el protocolo acortado es igual de eficiente.

8. Conclusión.

Con base en todas las ventajas que obtenemos al modificar los tiempos de la prueba de inclinación; optimización de recursos humanos, optimización de tiempos, comodidad de los pacientes, eficacia en la orientación del tratamiento, el protocolo acordado es una alternativa ideal para usar en el departamento de electrocardiología del instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez.

Al existir tanta variación en los distintos protocolos de la prueba de inclinación encontrados en la literatura, es difícil tener un “gold standard” establecido para el diagnóstico del síncope vasovagal y esto mismo dificulta el cálculo exacto de la sensibilidad y especificidad de la prueba de inclinación [66].

9. Bibliografía.

1. Soteriades, E. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Chen, M. H., Chen, L., Benjamin, E. J., & Levy, D. (2002). Incidence and Prognosis of Syncope. *New England Journal of Medicine*, 347(12), 878–885. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa01240>
2. J. Gonzalez-Hermosillo. Avances en síncope vasovagal: de la genética a la clínica. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77:S2,32-36
3. Silva RM. Syncope: epidemiology, etiology, and prognosis. *Front Physiol*. 2014; 5:1-4.)
4. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen M, Chen L, Benjamin E, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002; 347:878-85.
5. 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 Dec;40(11):2053-9.
6. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000 Dec; 102:2898-906.
7. Zaqa M, Massumi A. Neurally mediated syncope. *Tex Heart Institute J*. 2000;27(3):268-72.
8. Salman IM. Major autonomic neuroregulatory pathways underlying short- and long-term control of cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18:18.
9. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*. 2006 May;7:335–46.
10. Dampney RA, Coleman MJ, Fontes MA, Hirooka Y, Horiuchi J, Li Y-W, et al. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clin Exp Pharmacol P*. 2002;29:261–8.
11. Kosinski D, Grubb BP, Temesy-Armos P. Pathophysiological aspects of neurocardiogenic syncope: Current concepts and new perspectives. *Pacing Clin Electrophysio*. 1995; 18:716-24.
12. Hainsworth R. Cardiovascular control from cardiac and pulmonary vascular receptors. *Exp Physiol*. 2013; 0:1-8.
13. Franco AF. Cerebral autoregulation and syncope. [Prog Cardiovasc Dis](#). 2007; 50:49-80.
14. Folino AF, Russo G, Buja G, Iliceto S. Contribution of decreased atrial function in the pathogenesis of neurally mediated syncope. *Am J Cardiol*. 2006; 97:1017-24.

15. Liu JE, Hahn RT, Stein KM, Markowitz S, Okin P, Devereux R, et al: Left ventricular geometry and function preceding neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000; 101:777-83.
16. Fitzpatrick A, Banner N, Cheng A, Yacoub M, Sutton R. Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardio*. 1993; 21(5):1132-7.
17. Sharbrough FW, Messick JM, Sundt TM. Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke*. 1973; 4:674-83.
18. Heiss WD, Hayakawa T, Waltz AG. Cortical neuronal function during ischemia: Effects of occlusion of one middle cerebral artery on single-unit activity in cats. *Arch Neurol*. 1976; 33:813-20.
19. Madsen P, Pott F, Olsen SB, Nielsen HB, Burcev I, Secher NH. Near-infrared spectrophotometry determined brain oxygenation during fainting. *Acta Physiol Scand*. 1998; 162:501-7.
20. Njemanze PC. Critical limits of pressure-flow relation in the human brain. *Stroke*. 1992; 23:1743-47.
21. Zonta M, Acngulo MC, Gobbo S, Rosengarten B, Hossmann K, Pozzan T, et al: Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci*. 2003; 6:43-50.
22. Wayne OA, Benditt DG. Pathophysiology of Reflex Syncope: A review. *J Cardiovasc Electr*. [Internet]. 2017, <http://dx.doi.org/10.1111/jce.13266>. DOI: 10.1111/jce.13266
23. Folino FA. Cerebral autoregulation in neurally mediated syncope victim or excutioner?. *Heart*. 2006; 92:724-26.
24. Edvinsson L, MacKenzie E, McCulloch J. Cerebral blood flow and metabolism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. [Internet]. 1992, Aviable from: [http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694\(93\)90035-t](http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(93)90035-t) DOI: doi:10.1016/0013-4694(93)90035-t
25. Grubb PB, Gerard G, Roush K, Temesy-Armos P, Montford P, Elliott L, et al. Cerebral vasoconstriction during head-upright tilt-induced vasovagal syncope. A paradoxical and Unexpected Response. *Circulation*. 1991; 84:1157–64.
26. Levine BD, Giller CA, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG. Cerebral versus systemic hemodynamics during graded orthostatic stress in humans. *Circulation*. 1994; 90:298–306.
27. Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulatory of blood pressure. *Am J Physiol*. 1992; 262:E763-78.
28. Daas, A., Mimouni-Bloch, A., Rosenthal, S., & Shuper, A. (2009). Familial Vasovagal Syncope Associated With Migraine. *Pediatric Neurology*, 40(1), 27–30. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.09.003>
29. Klein, K. M., Xu, S. S., Lawrence, K., Fischer, A., & Berkovic, S. F. (2012). Evidence for genetic factors in vasovagal syncope: A twin-family study. *Neurology*, 79(6), 561–565. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182635789>
30. Hernández-Pacheco, G., Serrano, H., Márquez, M. F., Hermosillo, A. G., Pérez-Vielma, N., Sotomayor, A., Cárdenas, M. (2008). Estudio genético del síncope vasovagal asociado al polimorfismo Arg389Gly del receptor adrenérgico β 1. *Archivos de Cardiología de Mexico*, 78(2), 134–138.
31. Hernández-Pacheco, G., González-Hermosillo, A., Murata, C., Yescas, P., Espínola-Zavaleta, N., Martínez, M., & Serrano, H. (2014). Arg347Cys polymorphism of α 1a-adrenergic receptor in vasovagal syncope. Case-control study in a Mexican population. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 183, 66–71.

- <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.01.005>
32. Saadjian, A. Y., Gerolami, V., Giorgi, R., Mercier, L., Berge-Lefranc, J. L., Paganelli, F., Guieu, R. P. (2009). Head-up tilt induced syncope and adenosine A_{2A} receptor gene polymorphism. *European Heart Journal*, 30(12), 1510–1515. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp126>
 33. Lelonek, M., Pietrucha, T., Matyjaszczyk, M., & Goch, J. H. (2009). A novel approach to syncopal patients: Association analysis of polymorphisms in G-protein genes and tilt outcome. *Europace*, 11(1), 89–93. <https://doi.org/10.1093/europace/eun277>
 34. Lelonek, M., Pietrucha, T., Matyjaszczyk, M., & Goch, J. H. (2008). Mutation T / C , Ile 131 of the Gene Encoding the Alfa to Vasovagal Syncope. *Circulation Journal*, 72(April), 558–562.
 35. Benn, M., Holmegard, H. N., Mehlsen, J., & Haunsø, S. (2013). Genetic variation in the parasympathetic signaling pathway in patients with reflex syncope. *Genetics and Molecular Research*, 12(3), 2601–2610. <https://doi.org/10.4238/2013.January.30.6>
 36. Alboni, P. (2015). The different clinical presentations of vasovagal syncope. *Heart*, 101(9), 674–678. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307096>
 37. Brignole, M., Menozzi, C., Bartoletti, A., Giada, F., Lagi, A., Ungar, A., Scivales, A. (2006). A new management of syncope: Prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *European Heart Journal*, 27(1), 76–82. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi647>
 38. Grubb, B. P. (2007). Neurocardiogenic Syncope. *Syncope: Mechanisms and Management: Second Edition*, 47–71. <https://doi.org/10.1002/9780470994801.ch2>
 39. Parry, S. W., & Kenny, R. A. (1999). Tilt table testing in the diagnosis of unexplained syncope. *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians*, 92(11), 623–629. <https://doi.org/10.1093/qjmed/92.11.623>
 40. Shalev, Y., Gal, R., Tchou, P. J., Anderson, A. J., Avitall, B., Akhtar, M., & Jazayeri, M. R. (1991). Echocardiographic demonstration of decreased left ventricular dimensions and vigorous myocardial contraction during syncope induced by head-up tilt. *Journal of the American College of Cardiology*, 18(3), 746–751. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90798-E](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90798-E)
 41. Lee, T. M., Chen, M. F., Su, S. F., Chao, C. L., Liau, C. S., & Lee, Y. T. (1996). Excessive myocardial contraction in vasovagal syncope demonstrated by echocardiography during head-up tilt test. *Clinical Cardiology*, 19(2), 137–140. <https://doi.org/10.1002/clc.4960190212>
 42. Shen, W. K., Sheldon, R. S., Benditt, D. G., Cohen, M. I., Forman, D. E., Goldberger, Z. D., Yancy, C. W. (2017). 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. *Heart Rhythm*, 14(8), e155–e217. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.03.004>
 43. Benditt, D. G., Ferguson, D. W., Grubb, B. P., Kapoor, W. N., Kugler, J., Lerman, B. B., Wood, D. L. (1996). Tilt table testing for assessing syncope. *Journal of the American College of Cardiology*, 28(1), 263–275. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00236-7](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00236-7)
 44. Ammirati, F., Colivicchi, F., Biffi, A., Magris, B., Pandozi, C., & Santini, M. (1998). Head-up tilt testing potentiated with low-dose sublingual isosorbide dinitrate: A simplified time-saving approach for the evaluation of unexplained syncope. *American Heart Journal*, 135(4), 671–676. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(98\)70284-4](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(98)70284-4)
 45. Aerts, A., Dendale, P., Strobel, G., & Block, P. (1997). Sublingual nitrates during head-

- up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *American Heart Journal*, 133(5), 504–507. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(97\)70144-3](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(97)70144-3)
46. Raviele, A., Menozzi, C., Brignole, M., Gasparini, G., Alboni, P., Musso, G., Mureddu, R. (1995). Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *The American Journal of Cardiology*, 76(4), 267–272. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80079-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80079-4)
47. Del Rosso, A., Bartoli, P., Bartoletti, A., Brandinelli-Geri, A., Bonechi, F., Maioli, M., Ieri, A. (1998). Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *American Heart Journal*, 135(4), 564–570. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(98\)70268-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(98)70268-6)
48. Aerts, A. J. J., Dendale, P., Block, P., & Dassen, W. R. M. (2005). Reproducibility of nitrate-stimulated tilt testing in patients with suspected vasovagal syncope and a healthy control group. *American Heart Journal*, 150(2), 251–256. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.001>
49. Bartoletti, A., Gaggioli, G., Menozzi, C., Bottoni, N., Del Rosso, A., Mureddu, R., Brignole, M. (1999). Head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin A randomized trial of the contribution of a drug-free phase and a nitroglycerin phase in the diagnosis of neurally mediated syncope. *Europace*, 1(3), 183–186. <https://doi.org/10.1053/eupc.1999.0036>
50. Mittal, S., Stein, K. M., Markowitz, S. M., Slotwiner, D. J., Rohatgi, S., & Lerman, B. B. (1999). Induction of neurally mediated syncope with adenosine. *Circulation*, 99(10), 1318–1324. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.10.1318>
51. Bartoletti, A., Alboni, P., Ammirati, F., Brignole, M., Del Rosso, A., Foglia Manzillo, G., Sutton, R. (2000). “The Italian Protocol”: A simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace*, 2(4), 339–342. <https://doi.org/10.1053/eupc.2000.0125>
52. Kenny, R. A., O’Shea, D., & Parry, S. W. (2000). The newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders. *Heart*, 83(5), 564–569. <https://doi.org/10.1136/heart.83.5.564>
53. Morillo, C. A., Klein, G. J., Zandri, S., & Yee, R. (1995). Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *American Heart Journal*, 129(5), 901–906. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90110-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90110-8)
54. Oraili, S., Maleki, M., Minooii, M., & Kafaii, P. (1999). Comparing two different protocols for tilt table testing: Sublingual glyceryl trinitrate versus isoprenaline infusion. *Heart*, 81(6), 603–605. <https://doi.org/10.1136/hrt.81.6.603>
55. Greig, S. L. (2016). Dichlorphenamide: A Review in Primary Periodic Paralysis. *Drugs*, 76(4), 501–507. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0559-2>
56. Zyśko, D., Fedorowski, A., Nilsson, D., Rudnicki, J., Gajek, J., Melander, O., & Sutton, R. (2016). Tilt testing results are influenced by tilt protocol. *Europace*, 18(7), 1108–1112. <https://doi.org/10.1093/europace/euv262>
57. Brignole, M., Menozzi, C., Del Rosso, A., Costa, S., Gaggioli, G., Bottoni, N., Sutton, R. (2000). New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: Beyond the VASIS classification: Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace*, 2(1), 66–76. <https://doi.org/10.1053/eupc.1999.0064>
58. Galetta, F., Franzoni, F., Femia, F. R., Prattichizzo, F., Bartolomucci, F., Santoro, G., & Carpi, A. (2004). Responses to Tilt test in young and elderly patients with syncope of unknown origin. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 58(8 SPEC. ISS.), 443–446. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2004.08.007>

59. Miranda, C. M., & da Silva, R. M. F. L. (2016). Analysis of heart rate variability before and during tilt test in patients with cardioinhibitory vasovagal syncope. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 107(6), 558–575. <https://doi.org/10.5935/abc.20160177>
60. Raviele, A. (2002). Tilt-induced asystole: a useful prognostic marker or clinically irrelevant finding? *European Heart Journal*, 23(6), 433–437. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.3018>
61. Maloney, J. D., Jaeger, F. J., Fouad-Tarazif, F. M., Morris, H. H. (1988). Malignant vasovagal syncope: prolonged asystole provoked by head-up tilt: Case report and review of diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 55(6), 542–548. <https://doi.org/10.3949/ccjm.55.6.542>
62. Lowe, M. D. (2000). Syncope after effort. *Postgraduate Medical Journal*, 76(893), 164–165. <https://doi.org/10.1136/pmj.76.893.164>
63. Brignole, M., Moya, A., de Lange, F. J., Deharo, J.-C., Elliott, P. M., Fanciulli, A., Lim, P. B. (2018). 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*, 39(21), 1883–1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
64. Garcia, A., Marquez, M., Fierro, E. (2020) Cardioinhibitory syncope: from pathophysiology to treatment-should we think on cardioneuroablation? *Journal of interventional Cardiac Electrophysiology*, <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00758-2>
65. Jimenez-cohl, P., Vega, S. (2015) Prueba de basculación: comparacion de 2 protocolos: isoproterenol vs nitroglicerina, *Revista medica de Chile*, 143:69-76.
66. Parry, S., Kenny, R. (1999) Tilt table testing in the diagnosis of unexplained syncope, *International Journal of Medicine*; 92:623-629.