

Síncope reflejo o neuromediado: clasificación, fisiopatología, epidemiología y manifestaciones clínicas.

Juan Miguel Sánchez Gómez, Ángel Ferrero, Ángel Martínez, Maite Izquierdo, Silvia Ventura, Ricardo Ruiz Granell

Unidad de Arritmias. Hospital Clínico. Valencia

INTRODUCCIÓN

Los síncope reflejos o neuromediados son una pérdida transitoria de la conciencia debida a la disfunción transitoria de los reflejos que habitualmente controlan la tensión arterial y la frecuencia cardiaca. La producción de reflejos inapropiados (reflejos anormales o alteración de reflejos normales) provoca una situación de vasodilatación excesiva con disminución de las resistencias periféricas (síncope vasopresor) o a una bradicardia excesiva (síncope cardioinhibidor) o a una mezcla de ambas (síncope mixto). La contribución de la bradicardia y la vasodilatación a la producción de hipotensión arterial sistémica y por tanto a la hipoperfusión cerebral global transitoria es variable de unos casos a otros¹.

Normalmente, en los síncope neuromediados existe un estímulo (trigger), conocido o no, que desencadena la respuesta refleja inapropiada implicando centros nerviosos superiores².

Existen varios tipos de síncope reflejos. El más frecuente es el síncope vasovagal o desmayo común³. Otros síncope neuromediados incluyen el síndrome del seno carotídeo, los síncope situacionales y las formas atípicas (Tabla I).

SÍNCOPE VASOVAGAL

Concepto

El término vasovagal fue utilizado por primera vez en 1932 cuando Sir Thomas Lewis lo usó para describir un cuadro sincopal caracterizado fisiopatológicamente por la coexistencia de bradicardia (consecuencia de estimulación vagal) e hipotensión arterial (debido a vasodilatación periférica)⁴. En su descripción, Sir Lewis consideró como desencadenantes del episodio sincopal el estrés emocional, el dolor y determinados procedimientos médicos (p.e: venopunciones). Posteriormente se demostró que existen otros estímulos que pueden desencadenar síncope con características fisiopatológicas similares. Entre ellos se encuentran maniobras que disminuyen el retorno venoso⁵⁻⁶, el ortostatismo prolongado⁷⁻⁹, los nitritos¹⁰ y esfuerzos intensos¹¹⁻¹². Además, se han descrito como factores predisponentes ciertos estados, como el agotamiento, la falta de sueño, el ayuno prolongado o el consumo de alcohol y ciertas circunstancias ambientales como el calor o las aglomeraciones^{4,13-14}.

Tabla I. Clasificación del Síncope Neuromediado

Desencadenante	Respuesta de TA y FC
- Vasovagal - Estrés Emocional: Dolor, emoción, miedo, instrumentación - Estrés Ortostático. - Sd. Seno Carotídeo - Situacional - Deglutorio, Miccional, Defecatorio, Tusígeno, etc. - Atípico - Sin desencadenantes conocidos	- Vasopresor - Descenso PA con FC conservada - Cardioinhibitorio - Bradicardia severa <40 lpm o asistolia >3 s - Mixto - Hipotensión y bradicardia.

Fisiopatología

Actualmente se conocen muchas de las piezas que configuran la fisiopatología general del síncope vasovagal. Sin embargo, siguen faltando algunas piezas que son claves para el claro entendimiento del mecanismo de producción de este tipo de síncope. El reflejo vasovagal podría ser causado por una respuesta autonómica cardioinhibitoria y/o vasopresora¹⁵. Esto implica la participación de una vía aferente que puede activarse tras un estímulo sensorial y que se puede originar a nivel central (lóbulo temporal, corteza occipital...) o a nivel periférico a través de vías vagales (fibras C) y nociocéptivas. Estas fibras conectan en el bulbo con el núcleo del tracto solitario, produciendo una fuerte estimulación vagal e inhibición simpática. Éstas vías simpático-vagales corresponderían a la vía eferente del reflejo.

Mientras que la vía eferente parece estar clara, el origen y las vías aferentes de este reflejo son más discutibles. Se han propuesto numerosas teorías entre las que cabe destacar las que implican reflejos con origen cardíaco, vascular y cerebral.

La teoría del origen cardíaco propone que el origen del reflejo se encuentra en los mecano-receptores situados en la parte infero-posterior del ventrículo izquierdo. Según esta teoría, existe una primera fase de estimulación simpática (emoción, temor, ortostatismo prologado, hipovolemia, etc.) que da lugar a una hipercontractilidad cardíaca en un ventrículo con volumen disminuido, lo que produce la activación de estos mecano-receptores ventriculares inervados por fibras vagales amielí-

nicas (fibras C). Estas fibras conectan con el núcleo del tracto solitario, produciéndose la activación del núcleo motor del vago y una inhibición de los núcleos simpáticos situados en la médula ventrolateral. Tras completar el arco reflejo, la consecuencia sería bradicardia e hipotensión. Este es el llamado reflejo de Bezold-Jarisch¹⁶⁻¹⁷.

Dickinson¹⁸ ha sugerido que en determinados casos la activación de mecano-receptores en las aurículas y grandes vasos podría ser el origen del reflejo.

Goldstein et al.¹⁹ han sugerido que en el caso del síncope emocional, el mecanismo de producción puede deberse a la estimulación de ciertas zonas del sistema nervioso central (zona temporal).

Al parecer vías centrales serotoninérgicas también podrían participar en la patogénesis del síncope vasovagal. La serotonina tiene un papel muy importante en la regulación central de la tensión arterial²⁰⁻²¹. Si se administra directamente sobre el núcleo del tracto solitario produce bradicardia e hipotensión²². Theodorakis et al.²³ observaron que pacientes con síncope vasovagales sometidos a la tabla basculante, presentaban niveles superiores de prolactina y cortisol en respuesta a la administración de clomipramina en comparación a aquellos sin síncope. Sin embargo, Alboni et al.²⁴ midieron los niveles de serotonina y plaquetas en pacientes con síncope sometidos a la mesa basculante y no observaron diferencias significativas entre en los niveles de serotonina ni en la fase prodrómica, ni durante el síncope ni en la fase de recuperación. Por tanto, actualmente el papel de la serotonina en el síncope vasovagal no está aclarado.

Epidemiología

El síncope vasovagal (también conocido como desmayo común) es la causa más común de síncope (entre el 20-68 % de los casos), especialmente en pacientes jóvenes sin enfermedades cardiovasculares ni neurológicas¹. Hay que tener en cuenta, que el síncope reflejo también es la causa más común de síncope en pacientes con cardiopatía estructural, por lo que debería ser considerado como posible causa en estos pacientes.

En un estudio de síncope sobre la población general valenciana (SPGV)²⁵ se obtuvo que el 58 % de los pacientes con síncope presentaba síncope vasovagales. El síncope vasovagal típico representaba el 79 % de los casos en la población entre 9-13 años e iba disminuyendo con la edad. (Figura 1). Ganzeboom et al.²⁶ encontraron que el 39 % de estudiantes de medicina (media de edad 21 años) habían presentado al menos un episodio sincopal,

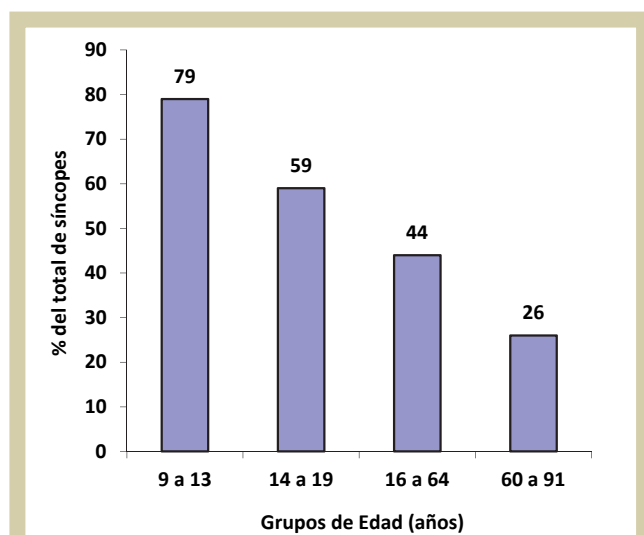


Figura 1. Porcentajes de síncope vasovagal típico en los distintos grupos de edad en el estudio Síncope en la Población General Valenciana (SPGV).

siendo la gran mayoría de perfil vagal. En este estudio también hallaron que la incidencia entre las mujeres era casi el doble que entre varones (47 % vs 24 %) y que la edad media de aparición fue a los 15 años. En el estudio GESINUR²⁷, que analizó pacientes con síncope atendidos en 19 servicios de urgencias y hospitales españoles, el 23 % de los síncope fueron de perfil neuromediado, el 55 % fueron mujeres y la media de edad fue de 48 ± 23 años. Se observa una distribución bimodal, con un pico a los 20 años más manifiesto en mujeres y otro pico a los 70 años más prominente en varones¹.

Varios estudios parecen demostrar que entre los pacientes con síncope vasovagal existe historia familiar de síncope, lo que sugiere la presencia de un componente genético importante²⁸⁻²⁹.

Presentación Clínica

El síncope vasovagal típico puede diagnosticarse cuando una serie de eventos desencadenantes se asocian a unos síntomas prodrómicos característicos, sin necesidad de más pruebas diagnósticas¹.

Los desencadenantes constituyen un elemento fundamental para el diagnóstico. Los más importantes y frecuentes son el estrés emocional, la fobia a la sangre o al daño corporal, el dolor, el calor y la aglomeración, el ortostatismo prolongado e incluso el esfuerzo físico (normalmente posesfuerzo).

En el síncope vasovagal típico, previo a la pérdida de conciencia aparecen unos síntomas premonitorios. Estos pródromos pueden durar entre unos segundos y varios minutos. A veces están ausentes o su duración es tan escasa que el paciente no logra reconocerlos. Los síntomas prodrómicos son más frecuentes en jóvenes y mujeres³⁰ que en adultos mayores y comprenden malestar general, nerviosismo, palidez, sudoración fría, sensación nauseosa, mareo, inestabilidad, visión borrosa y oscurecimiento progresivo.

Si el cuadro sigue su curso, aparece el síncope. Durante el mismo, el paciente aparece flácido, con sudoración, palidez y respiración lenta. La pérdida de conocimiento suele ser de escasa duración, aproximadamente de 20-30 s, recuperándose la conciencia rápidamente si se coloca al paciente en decúbito supino. El pulso suele ser lento y a veces imperceptible de manera transitoria. En ocasiones pueden aparecer contracciones mioclónicas, siempre después de la pérdida de conciencia. La recuperación es completa, aunque a veces pueden presentar cierta debilidad durante algún tiempo.

En caso de síncope vasovagales atípicos, no existen factores desencadenantes identificables ni síntomas prodrómicos típicos.

SÍNDROME DEL SENO CAROTÍDEO

Concepto

El enlentecimiento de la frecuencia cardíaca tras presionar la arteria carótida fue descrito por primera vez por Parry en 1799³¹. Más de medio siglo después, Czermak documentó hipotensión en respuesta a la presión en su propia carótida³². Sin embargo, la descripción fisiológica de este fenómeno no fue hecha hasta el siglo XX, con la identificación de la naturaleza refleja de la estimulación del seno carotídeo^{33,34}. El término de hipersensibilidad del seno carotídeo fue usado por primera vez por Roskam en 1930³⁵, para describir un prolongado período de asistolia asociado a pérdida de conocimiento durante la presión del seno carotídeo. Pocos años más tarde, Weis y Baker fueron los que finalmente definieron el síndrome. Estos autores describieron por primera vez la correlación entre síntomas espontáneos con síncope inducidos por el masaje del seno carotídeo (MSC)³⁶.

En sujetos normales, el MSC produce una ligera bradicardización y un leve descenso de la tensión arterial. Sin embargo, en algunos pacientes el MSC induce una asistolia de más de 3 s y/o una caída de la tensión arterial superior a 50 mmHg. (Figura 2). Esta respuesta se denomina hipersensibilidad del seno carotídeo (HSC)¹. Cuando la HSC es la responsable de los síncope del paciente, se define como síndrome del seno carotídeo.

En la Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo del síncope (versión 2009)¹, se utilizan los términos síndrome del seno carotídeo espontáneo e inducido.

El síndrome de seno carotídeo espontáneo se diagnostica cuando existe historia de síncope tras una manipulación mecánica accidental de los senos carotídeos (utilización de collares, presión durante el afeitado, corbatas apretadas, etc.). El síncope se suele reproducir con el MSC.

El síndrome del seno carotídeo inducido se diagnostica en pacientes con síncope e HSC en los que la historia no permite establecer una relación directa causa-efecto, pero en los que no se ha podido hallar otra causa de los síncope.

Fisiopatología y Etiopatogenia

La HSC es consecuencia de una alteración del reflejo barorreceptor que se origina en los mecanorreceptores de la pared del seno carotídeo, situado en ambas arterias carótidas internas. Cuando los receptores son estimulados por la presión, la señal aferente es transmitida por fibras del IX par craneal (nervio glossofaríngeo) hasta núcleos centra-



Figura 2. Masaje del seno carotídeo positivo. Se observa en el ECG, tras un MSC una pausa de más de 5 s que finaliza con un latido de escape ventricular.

les todavía no totalmente conocidos, aunque con seguridad se encuentran implicados los núcleos del tracto solitario, el núcleo motor del vago y los núcleos simpáticos de la médula ventro-lateral. El brazo eferente inerva el nodo sinusal y auriculo-ventricular a través del nervio vago y los ganglios parasimpáticos, responsables de la bradicardia, y también se produce una inhibición simpática que da lugar a vasodilatación e hipotensión³⁷.

La mayoría de los casos de síndrome del seno carotídeo son idiopáticos. Con frecuencia coexisten con patología aterosclerótica, hipertensión arterial y cardiopatía estructural e isquemia, siendo difícil establecer si estas patologías pudieran ser la causa o simplemente son comorbilidades asociadas³⁸⁻⁴⁰.

En un pequeño porcentaje de casos, este síndrome se debe a procesos patológicos locales. Entre éstos, destacan tumores del glomus carotídeo, de cuello y del espacio parafaríngeo y aneurismas arteriales⁴¹⁻⁴³.

Epidemiología

El síndrome del seno carotídeo espontáneo es raro, siendo responsable del 1 % de los casos de síncope⁴⁴. Sin embargo, el síndrome de seno carotídeo inducido es relativamente frecuente, llegando a ser el diagnóstico del síncope en un 14 % de los casos en un estudio prospectivo de una población no seleccionada⁴⁵.

La HSC se ha observado hasta en un 10 % de la población general, siendo más frecuente en el varón⁴⁶⁻⁴⁷.

La prevalencia del síndrome del seno carotídeo aumenta con la edad, siendo muy raro en pacientes menores de 40 años. A pesar de esto, hay que tener en cuenta que entre los pacientes más año-

ses también existe un mayor número de falsos positivos, lo que se demuestra en un estudio realizado sobre 272 pacientes ancianos (media de edad 71 años) en los cuales se realizó un MSC en decúbito supino y en bipedestación. La HSC estuvo presente en el 39 % de la muestra y en el 35 % de los pacientes sin historia previa de caídas, síncope o mareos. Por tanto, en pacientes añosos se deberían excluir otras causas de síncope antes de atribuirlo a una HSC⁴⁸.

Presentación Clínica

Los pacientes con síndrome del seno carotídeo son predominantemente varones de edad avanzada. Los síntomas más habituales son el mareo (presíncope) y la pérdida de conocimiento (síncope). El inicio de los síntomas suele ser súbito, de corta duración y con rápida recuperación, siendo ésta más lenta en caso de que aparezca hipotensión arterial. Lesiones físicas significativas, con traumatismos e incluso fracturas son comunes debido a la escasa duración de los síntomas premonitorios. En la serie de McIntosh et al⁴⁹, el 49 % de los casos presentaron algún traumatismo, con fracturas en el 25 %. Bartoletti et al⁵⁰ describieron que el síndrome del seno carotídeo era la causa de síncope más frecuentemente asociada a traumatismo. El 43,2 % de los pacientes con síndrome del seno carotídeo presentaban algún traumatismo, siendo severo en el 24,3 % de los casos.

Existen varios estudios que sugieren que un buen número de caídas inexplicables o "drop attacks" en pacientes ancianos, en realidad son debidos a síncope de causa cardiovascular donde el diagnóstico de síncope puede ser difícil por la ausencia de testigos y la amnesia para la pérdida de conocimiento⁵¹⁻⁵³. Kenny et al.⁵⁴ estudiaron una serie de

pacientes de edad avanzada con caídas inexplicadas y que negaban haber perdido la conciencia. El MSC provocó una breve pérdida de conciencia en dos tercios de los pacientes y el 80 % presentaron amnesia de la pérdida de conocimiento tras el episodio. Richardson et al.⁵⁵ realizaron un MSC a 279 pacientes mayores de 50 años que acudía al servicio de urgencias con caídas inexplicables y recurrentes. Un 34 % de los pacientes presentaron una respuesta positiva (23 % cardioinhibitoria y 11 % vasopresora). De acuerdo con esto, estaría indicado realizar un MSC en pacientes mayores de 50 años con caídas inexplicables a pesar de que nieguen pérdida de conciencia.

SÍNCOPES SITUACIONALES

Síncope Deglutorio⁵⁶

El síncope deglutorio es una forma relativamente rara de síncope. Algún tipo de patología esofágica se ha hallado en un 56 % de los casos. El 18 % presentaban algún tipo de patología cardíaca que podría favorecer alteraciones de la función sinusal o la conducción AV. Habitualmente el síncope aparece con la ingestión tanto de sólidos como de líquidos, aunque hay casos donde la clínica se relaciona con un tipo determinado de ingesta (bebidas carbónicas, bebidas frías o calientes, ...).

Este síncope parece producirse por un reflejo vasovagal que se origina en los mecanorreceptores esofágicos y produce una inhibición cardíaca. El estímulo inicial es la distensión esofágica y la respuesta eferente parece predominantemente cardioinhibitoria, aunque existe algún caso de respuesta vasopresora pura.

En el estudio de estos pacientes debe descartarse la patología esofágica orgánica o funcional así como patología cardíaca. Además, se debe intentar registrar un ECG y monitorizar la tensión arterial durante un episodio.

Si los episodios tienen un desencadenante específico basta con suprimirlo. El tratamiento de la patología esofágica también podría resolver el cuadro. En caso de no controlar los episodios, se debería implantar un marcapasos si se demuestra una respuesta cardioinhibitoria.

Síncope Miccional⁵⁶

Es un síncope relativamente frecuente, con una incidencia entre el 1-2 % de los casos, y predomina en el varón entre 40-50 años. Típicamente, el paciente se levanta por la noche con la necesidad de miccionar urgentemente y pierde la conciencia durante la micción o inmediatamente después, con rápida y completa recuperación. El mayor pro-

blema es que suele darse en bipedestación, por lo que el riesgo de traumatismo es elevado. No es infrecuente que pacientes con síncope miccionales tengan antecedentes de síncope vagales.

En la fisiopatología de este síncope confluyen varios factores. Por un lado, la hipotensión postural. Durante el sueño la tensión arterial cae y esta situación un cambio postural brusco podría producir una hipotensión ortostática importante, sobre todo en ancianos. Por otro lado, durante la micción se produce un aumento de la presión intratorácica e intrabdominal, lo que disminuye el retorno venoso. En el adulto, el control de la micción se lleva a cabo por un mecanismo nervioso compuesto por un reflejo espinal básico modulado por influencias inhibitorias de centros superiores. La distensión vesical estimula las fibras parasimpáticas del nervio pélvico y tiende a producir contracción del músculo detrusor. En el comienzo de la micción, los centros superiores estimulan las fibras parasimpáticas del nervio pélvico e inhiben a las fibras simpáticas del nervio hipogástrico. Se ha demostrado que esta inhibición simpática no se limita sólo a la vejiga. Al parecer, la descompresión súbita de la misma se asocia a una caída importante de la tensión arterial y por tanto existe un componente vasomotor asociado.

No existe un tratamiento específico para este síncope. Medidas generales como no tomar alcohol, vaciar la vejiga antes de acostarse o realizar la micción sentado, suelen controlar los síntomas. En caso de diagnosticarse de hipotensión ortostática, se tomaran las medidas adecuadas.

Síncope Defecatorio⁵⁶

Este síncope es raro. Suele ser más frecuente en mujeres y el cuadro se suele presentar de noche o en las primeras horas de la mañana. La clínica aparece o durante el acto defecatorio o justo después, al incorporarse. La enfermedad orgánica está presente frecuentemente, ya sea digestiva o cardíaca.

La actividad entérica es el resultado del balance entre una actividad excitatoria parasimpática y una inhibitoria simpática. La fisiopatología de este síncope podría ser similar al síncope miccional, con cambios fisiológicos del sueño, reflejos desencadenados con la distensión intestinal y el efecto hemodinámico de la maniobra de Valsalva.

El tratamiento de la patología digestiva subyacente debería acabar con los episodios sincopales.

Síncope Tusígeno⁵⁷

Es una entidad en la que la pérdida de conocimiento se produce durante o inmediatamente des-

pués de un acceso fuerte de tos. Existe una forma semejante de síncope inducida por el estornudo.

Su incidencia es difícil de establecer porque muchos pacientes lo consideran un fenómeno ligado a su cuadro bronquial y no consultan. El paciente suele ser varón de mediana edad, fumador y toseador crónico, con alguna enfermedad crónica pulmonar (bronquitis crónica, enfisema o asma). El síncope suele aparecer a los 2-3 s del acceso de tos. Primero aparece inestabilidad y visión borrosa y si la tos continúa entonces llega la pérdida de conciencia. La recuperación es completa y a veces existe amnesia del cuadro.

La fisiopatología del cuadro es mixta. Existen mecanismos hemodinámicos con disminución del retorno venoso y el gasto cardíaco durante el acceso de tos, de hipertensión intracraneal y mecanismos reflejos cardioinhibidores implicados.

Durante la evaluación del paciente es importante monitorizar el ritmo cardíaco para detectar los casos donde el componente cardioinhibidor sea significativo. El tratamiento se debe orientar a controlar los ataques de tos (evaluación neumológica, retirar fármacos como IECAs,...).

BIBLIOGRAFÍA

- Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guía práctica clínica para el diagnóstico y manejo del síncope (versión 2009). *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(12):1466.e1-e52.
- Colman N, Naham K, Ganzaboomb KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, et al. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res*. 2004 Oct;14 Suppl 1:9-17.
- Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Neurocardiogenic syncope. *BMJ*. 2004 Aug 7;329(7461):336-41.
- Lewis T. Vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism. *Br Med J* 1932;1:873-6.
- Barcroft H, Edholm OG, McMichael J, Sharpey-Schafer EP. Post-hemorrhagic fainting: a study by cardiac output and forearm flow. *Lancet* 1944;1:498-91.
- Barcroft H, Edholm OG. On the vasodilatation in human skeletal muscle during post hemorrhagic fainting. *J Physiol* 1945;104:161-75.
- McMichael J, Sharpey-Schafer EP. Cardiac output in man by direct Fick method: effects of posture, venous pressure change, atropine and adrenaline. *Br Heart J* 1944;6:33-40.
- Stevens P. Cardiovascular dynamics during orthostasis and the influence of vascular instrumentation. *Am J Cardiol* 1966;17:211-8.
- Bridgen W, Howard S, Sharpey-Schafer EP. Postural changes in peripheral blood-flow on normal subjects with observations on vasovagal fainting reactions as results of tilting, the lordotic posture, pregnancy and spinal anaesthesia. *Clin Sci* 1950;9:79-91.
- Weiss S, Wilkins RW, Haynes FW. The nature of circulatory collapse induced by sodium nitrite. *J Clin Invest* 1937;16:73-84.
- Sakaguchi S, Schultz JJ, Schultz J, Adler SW, Lurie KG, Benditt DG. Syncope associated with exercise. A manifestation of neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1995; 75 (7):476-81.
- Calkins H, Seifert M, Morady F. Clinical presentation and long-term follow-up of athletes with exercise-induced vasodepressor syncope. *Am Heart J* 1995;139:1159-64.
- Dermksian G, Lamb LE. Syncope in a population of healthy young adults. Incidence, mechanisms and significance. *JAMA* 1958;168:1200-7.
- Wayne HH. Syncope. Physiological considerations and analysis of the clinical characteristics in 510 patients. *Am J Med* 1961;30:418-38.
- Chen MY, Goldenberg IF, Milstein S, Buetikofer J, Almquist A, Lesser J, et al. Cardiac electrophysiologic and hemodynamic correlates of neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1989;63(1):66-72.
- Mosqueda-García R, Furlan R, Tank J, Fernández-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000; 102:2898-906.
- García-Civera R, Ruiz-Granell R, Morell-Cabedo S. 10. Síncopes Neuromediados. Síncope Vasovagal. En García-Civera R, Ruiz-Granell R, Morell-Cabedo S y Llácer A (eds): *Síncope: Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento*. 1ª Edición. Valencia 2008. NGR editorial. 119-148.
- Dickinson CJ. Fainting precipitated by collapse firing of venous baroreceptors. *Lancet* 1993;342:970-2.
- Goldstein DS, Spanarkel M, Pitterman A, Toltzis R, Gratz E, Epstein S, et al. Circulatory control mechanisms in vasodepressor syncope. *Am Heart J* 1982;104:1071-5.
- Grub BP, Kosinski D. Serotonin and syncope. An emerging connection? *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1996;5:306-14.
- Kuhn D, Wolfe W, Lovenburg W. Review of the central serotonergic neuronal system in blood pressure regulation. *Hypertension* 1980;2:243-55.
- Tadepelli A, Mills E, Schanberg S. Central depression of carotid baroreceptor pressor response, arterial pressure and heart rate by 5-hydroxytryptophan; Influence of the supranuclear areas of the brain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997;202:310-19.
- Theodorakis GN, Markianos M, Livanis EG, Zarvalis E, Flevari P, Kremastinos DT. Central serotonergic responsiveness in neurocardiogenic syncope: a clomipramine test challenge. *Circulation* 1998;98:2724-30.
- Alboni P, Bondanelli M, Dinielli M, Gruppillo P, Franceschetti P, Marchi P, et al. Role of the serotonergic system in the genesis of vasovagal syncope. *Europace* 2000;2:172-80.
- Cosin-Aguilar J, Solaz-Minguez J, García-Civera R. Epidemiología del síncope. En García-Civera R, Sanjuán-Mañez R, Cosin-Aguilar J, López-Merino V (eds) *Síncope*. Barcelona. Editorial MCR 1989:54-71.
- Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;91:1006-8.
- Baron-Esquivias G, Martínez-Alday J, Martín A, Moya A, García-Civera R, Paz López-Chicharro M. Epidemiological characteristics and diagnostic approach in patients admitted to the emergency room for transient loss of consciousness: Group for Syncope Study in the Emergency Room (GESINUR) study. *Europace*. 2010 Jun;12(6):869-76.
- Mathias CJ, Deguchi K, Bleasdale-Barr K, Kimber JR. Frequency of family history in vasovagal syncope. *Lancet* 1998;352:33-34.
- Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006;27:1965-70.
- Romme JJ, van Dijk N, Boer KR, Dekker LR, Stam J, Reitsma JB, et al. Influence of age and gender on the occurrence and presentation

- of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2008;18:127.
31. Parry CH. An inquiry into the symptoms and causes of the syncope anginosa commonly called angina pectoris. London: Bath, 1799.
32. Czermak J. Ueber mechanische Vagus-Reizung beim Menschen. *Jenaische Zeitschrift fuer Medizin und Naturwissenschaft* 1866;2:384-6.
33. Hering HE. Der Sinus caroticus an der Ursprungsstelle der Carotis interna als Ausgangsort eines hemmenden Herzreflexes und depressorischen Gefäßreflexes. *MMW Munch Med Wochenschr* 1924;71:701-5.
34. Sigler LH. Clinical observations on the carotid sinus reflex: I the frequency and the degree of response to carotid sinus pressure under various diseased states. *Am J Med Sci* 1933;186:110-8.
35. Roskam J. Un syndrome nouveau. Syncopes cardiaques graves et syncopes repetées par hyperreflexivité sinocarotidienne. *Presse Med* 1930;38:590-1.
36. Weiss S, Baker JP. The carotid sinus reflex in health and disease: its role in the causation of fainting and convulsions. *Medicine. Wien Arch f inn Med* 1933;12:297-354.
37. García-Civera R, Morell-Cabedo S, García-Sacristán J. 11. Síncopes Neuromediados. Síndrome del Seno Carotídeo. En García-Civera R, Ruiz-Granell R, Morell-Cabedo S y Llácer A (eds): *Síncope: Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento*. 1ª Edición. Valencia 2008. NGR editorial. 149-157.
38. Volkmann H, Schnersch B, Kühnert H. Diagnostic value of carotid sinus hypersensitivity. *PACE* 1990;13:2065-70.
39. Brignole M, Gigli G, Altomonte F, Barra M, Sartore B, Prato R, et al. Cardioinhibitory reflex provoked by stimulation of carotid sinus in normal subjects and those with cardiovascular disease. *G Ital Cardiol*. 1985 May;15(5):514-9.
40. Tsioufis CP, Kallikazaros IE, Toutouzas KP, Stefanadis CI, Toutouzas PK. Exaggerated carotid sinus massage responses are related to severe coronary artery disease in patients being evaluated for chest pain. *Clin Cardiol* 2002;25:161-6.
41. Rosenkranz L, Schell AR. Carotid body tumor as reversible cause of recurrent syncope. *NY State J Med* 1984;84:38-9.
42. McDonald DR, Strong E, Nielsen S, Posner JB. Syncope from head and neck cancer. *J Neurooncol* 1983;1:257-67.
43. Cordoba-Lopez A, Torrico-Roman P, Bueno Alvarez-Arenas I, Monterrubio-Villar J, Corcho-Sánchez G. Síncope secundario a síndrome del espacio parafaríngeo. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:649-51.
44. Thomas JE. Hyperactive carotid sinus reflex and carotid sinus syncope. *Mayo Clin Proc* 1969;44:127-39.
45. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1921-8.
46. Morley CA, Sutton R. Carotid sinus syncope. *Int J Cardiol* 1984;6:287-93.
47. Siegler LH. Clinical observations in carotid sinus reflex. II. The response to carotid sinus pressure at various ages and heart rates and rhythms. *Am J Med Sci* 1933;186:118-24.
48. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, Davis RJ, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls. *Arch Intern Med* 2006;166:515-20.
49. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory, and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. *Am J Med* 1993;95:203-8.
50. Bartoletti A, Fabiani P, Bagnoli L, Cappelletti C, Cappelini M, Nappini G, et al. Physical injuries caused by a transient loss of consciousness: main clinical characteristics of patients and diagnostic contribution of carotid sinus massage. *Eur Heart J* 2008;29:618-24.
51. Dey AB, Stout NR, Kenny RA. Cardiovascular syncope is the most common cause of drop attacks in the elderly. *PACE* 1997;20:818-9.
52. Davies AJ, Steen N, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity is common in older patients presenting to an accident and emergency department with unexplained falls. *Age Ageing* 2001;30:289-93.
53. Parry SW, Kenny RA. Vasovagal syncope masquerading as an unexplained falls in an older patient. *Can J Cardiol* 2002;18:757-8.
54. Kenny RA, Traynor G. Carotid sinus syndrome—clinical characteristics in elderly patients. *Age Ageing* 1991;20:449-54.
55. Richardson DA, Bexton RS, Shaw FE. Prevalence of cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity in patients 50 years or over presenting to the accident and emergence department with “unexplained” or “recurrent” falls. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:820-3.
56. García-Civera R, Ruiz-Granell R, Morell-Cabedo S. 12. Síncopes Neuromediados. Otros síncope reflejos. En García-Civera R, Ruiz-Granell R, Morell-Cabedo S y Llácer A (eds): *Síncope: Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento*. 1ª Edición. Valencia 2008. NGR editorial. 159-167.
57. García-Civera R, Ruiz-Granell R, Morell-Cabedo S. 13. Síncopes de causa mixta. En García-Civera R, Ruiz-Granell R, Morell-Cabedo S y Llácer A (eds): *Síncope: Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento*. 1ª Edición. Valencia 2008. NGR editorial. 169-172.