



REVISTA
INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIVERSIDAD DE BOYACÁ

ISSN: 2389 - 7325 Versión impresa
ISSN: 2539-2018 Versión electrónica en línea

PRÓXIMA PUBLICACIÓN EN LÍNEA

El Comité Editorial de la Revista de Investigación en Salud de la Universidad de Boyacá ha aprobado para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares evaluadores y la calidad del proceso de revisión. Se publica esta versión en forma provisional, como avance en línea de la última versión del manuscrito vinculada al sistema de gestión, previa a la estructura y composición de la maquetación y diagramación, como elementos propios de la producción editorial de la revista.

Esta versión se puede descargar, usar, distribuir y citar como versión preliminar tal y como lo indicamos, por favor, tenga presente que esta versión y la versión final digital e impresa pueden variar.

Revisión narrativa

Utilidad de la midodrina para el control del síncope vasovagal: ¿la evidencia la recomienda?

Yelson Alejandro Picón-Jaimes¹, Diana María Toro-Gómez², Manuela Castillo-Restrepo³, Luis Fernando Sánchez-Estrada⁴, Diego Fernando Cárdenas-Bravo⁵, Diana Marcela Acosta-Agámez⁶, María Alejandra Gómez-Galán⁷, Teosmar Jhonswaldo Chamorro-Azuaje⁸, María del Carmen Salcedo-Pacheco⁹

¹Universidad Internacional de Valencia, Valencia. España; <https://orcid.org/0000-0002-7498-5346>

²Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali. Colombia; <https://orcid.org/0000-0003-1960-6603>

³Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín. Colombia; <https://orcid.org/0000-0002-3056-7652>

⁴Facultad de Medicina, Universidad de Pamplona, Pamplona. Colombia; <https://orcid.org/0000-0001-6353-8615>

⁵Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Colombia; <https://orcid.org/0000-0001-5509-2617>

⁶Facultad de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena. Colombia; <https://orcid.org/0000-0001-8195-7389>

⁷Facultad de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja. Colombia; <https://orcid.org/0000-0002-7178-8005>

⁸Facultad de Medicina, Universidad de Carabobo, Valencia. Venezuela; <https://orcid.org/0000-0002-4668-903X>

⁹Facultad de Medicina, Universidad Libre, Barranquilla. Colombia; <https://orcid.org/0000-0002-7698-5649>

Correspondencia: Yelson Alejandro Picón-Jaimes. **Dirección:** El quisco 3022, Las Condes, Santiago, Chile. **Email:** colmedsurg.center@gmail.com

Resumen

Introducción: El síncope vasovagal es la principal causa de pérdida transitoria de la consciencia, siendo un motivo de consulta cada vez más frecuente en pediatría y medicina del adulto. Midodrina, es un agonista de los receptores alfa, de acción periférica, empleado principalmente en el manejo de la hipotensión ortostática. Sin embargo, ha sido evaluado también en síncope vasovagal, con resultados prometedores.

Objetivo: Analizar la evidencia más reciente sobre la utilidad de la midodrina para el control y prevención del síncope vasovagal.

Materiales y Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando términos de búsqueda como “Vasovagal Syncope” y “Midodrine”, así como sinónimos, que se combinaron con operadores booleanos, en 5 bases de datos, hasta octubre del 2022. Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas y meta-análisis, publicados tanto en inglés como español.

Resultados: Ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas y meta-análisis difieren ligeramente entre resultados, pero estos demuestran un efecto global protector. La evidencia más reciente y completa, demuestra que utilizar este agente, reduce significativamente la probabilidad de positividad al realizar la prueba de mesa inclinada y, previene la aparición de episodios sincopales.

Conclusiones: Aunque la evidencia actual sobre la eficacia de midodrina respecto a la prevención y control del síncope vasovagal es limitada, se observa un efecto protector significativo, reduciendo el riesgo de sufrir episodio sincopal aproximadamente hasta en un 50%.

Palabras clave: midodrina, síncope vasovagal, síncope, adrenérgicos, medicina basada en la evidencia. Fuente (DeCS)

Usefulness of midodrine for the control of recurrent vasovagal syncope: does the evidence recommend it?

ABSTRACT

Introduction: Vasovagal syncope is the main cause of transient loss of consciousness, being an increasingly frequent reason for consultation in pediatrics and adult medicine. Midodrine, a peripherally acting alpha-receptor agonist, is mainly used in the

management of orthostatic hypotension. However, it has also been evaluated in vasovagal syncope, with promising results.

Objective: To analyze the most recent evidence on the usefulness of midodrine for the control and prevention of vasovagal syncope.

Materials and Methods: A literature search was performed using search terms such as "Vasovagal Syncope" and "Midodrine", as well as synonyms, which were combined with Boolean operators, in 5 databases until October 2022. Original studies, systematic reviews and meta-analyses, published in both English and Spanish, were included

Results: Randomized controlled trials and systematic reviews and meta-analyses differ slightly between results, but these demonstrate an overall protective effect. The most recent and complete evidence shows that using this agent significantly reduces the probability of positivity when performing the tilt table test and prevents the occurrence of syncopal episodes.

Conclusions: Although current evidence on the efficacy of midodrine with respect to the prevention and control of vasovagal syncope is limited, a significant protective effect is observed, reducing the risk of suffering syncopal episode by approximately up to 50%.

Keywords: midodrine, vasovagal syncope, syncope, adrenergic agents, evidence-based medicine. Source (DeCS).

Introducción

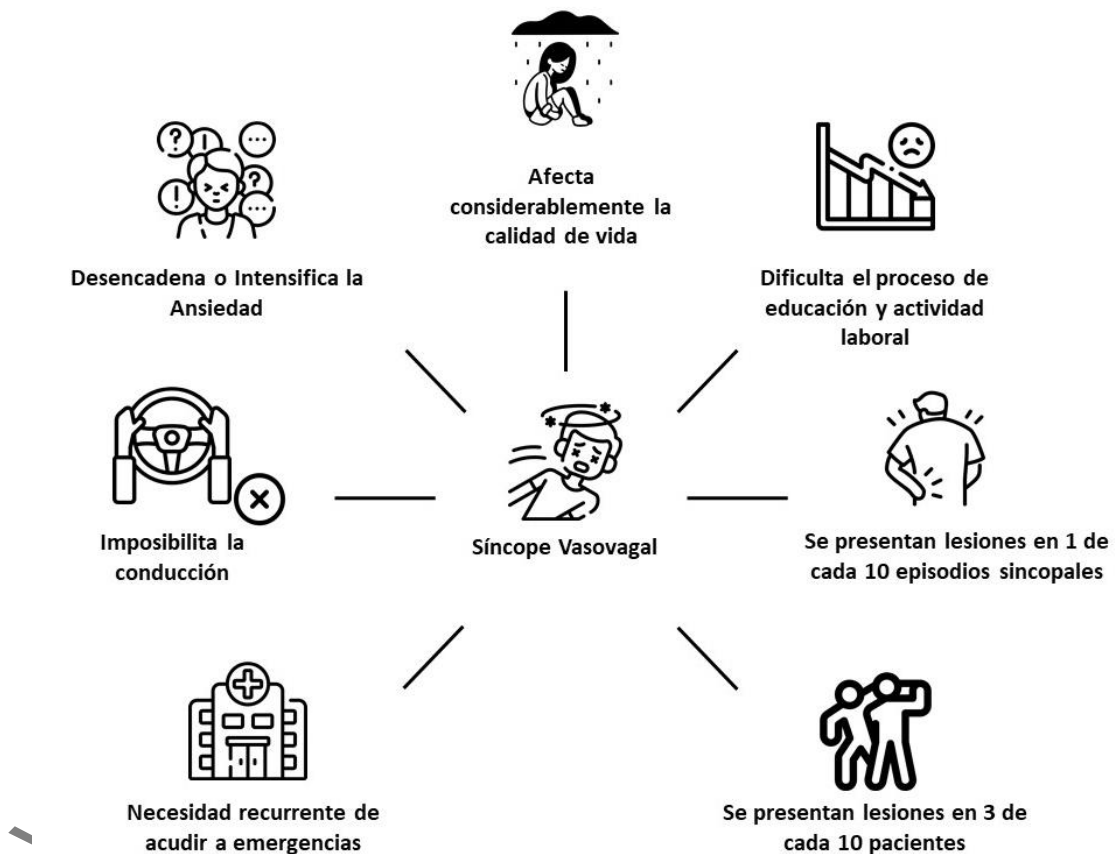
El síncope vasovagal (SVV) es la principal causa de pérdida transitoria de la consciencia, siendo un motivo de consulta cada vez más frecuente en pediatría y medicina del adulto (1,2). Se ha descrito que es más frecuente en mujeres (3), en la adolescencia (4) y aunque su curso es usualmente benigno, puede persistir a lo largo de la vida, siendo realmente

difícil su diagnóstico preciso en edades tardías, donde enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares establecidas pueden simular este mismo cuadro clínico (5). A pesar de no estar asociado con mortalidad, inherentemente afecta la calidad de vida y capacidad funcional del paciente, además de acarrear elevados costos, por todo el arsenal de herramientas diagnósticas a utilizar para el diagnóstico definitivo (6). Es necesario diferenciar el SVV de otros síncope como el cardiovascular o el causado por hipotensión ortostática (5). El cardiovascular, puede deberse a arritmias o enfermedad estructural; el secundario a hipotensión ortostática, por falla autonómica primaria o secundaria, hipovolemia o fármacos. El SVV, hace parte del grupo de síncope neuromediado (también llamado síncope reflejo), donde también se encuentra el síncope situacional, el secundario a afectación del seno carotideo y otras formas atípicas (5). Aun cuando no se conoce con precisión la fisiopatología del SVV, de acuerdo a lo reportado hasta la fecha, este podría catalogarse como un síncope neurocardiogénico (7,8).

La relevancia de estudiar clínicamente, investigar, prevenir y controlar esta condición, radica en el impacto negativo que tiene sobre el afectado. Atici et al (9), Ng et al (10), y Alhuzaimi et al (11), llevaron a cabo estudios con el objetivo de evaluar la relación entre las manifestaciones clínicas, estado psicológico y calidad de vida de pacientes con SVV, evidenciando que el número total de episodios sincopales, se asocian positiva y significativamente con mayores niveles de estrés, ansiedad, depresión, otros tipos de somatización y con baja calidad de vida, sobre todo, en síncope recurrente (**Figura 1**) (9-11). Pese a que se ha evaluado la utilidad de ciertas terapias conservadoras e invasivas, estas no tienen el mismo resultado en todos los pacientes (probablemente por la dificultad de definir puntualmente el tipo de síncope), lo que puede generar frustración e intensificación del estrés (**Tabla 1**) (5,6). Midodrina, es un agonista de los receptores alfa, de acción periférica, empleado principalmente en el manejo de la hipotensión

ortostática (12). Sin embargo, ha sido evaluado también en SVV, con resultados prometedores. Recientemente, una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados, evaluó la eficacia de este fármaco en la prevención del SVV recurrente, observando resultados positivos y significativos ($p < 0,001$) (13).

Figura 1. Resumen de complicaciones directas o indirectas del síncope vasovagal (1,5,6,7). Fuente: autores.



Considerando la novedad y magnitud del SVV en la medicina clínica y, además que en la literatura habla hispana no existen revisiones que hayan sintetizado evidencia sobre el potencial de esta molécula y el SVV, el objetivo de esta revisión consiste en analizar la

evidencia más reciente sobre la utilidad de la midodrina para el control y prevención del SVV.

Tabla 1. Resumen de opciones terapéuticas disponibles para el manejo del síncope vasovagal (1,5,6,7).

Conservadoras	Farmacológicas	Invasivas
Describir el diagnóstico y mecanismo que precipita la enfermedad	Fludrocortisona	Uso de marcapasos permanente
Tranquilizar sobre el pronóstico favorable en cuanto a mortalidad	Midodrina	Cardioneuroablación
Explicar la posibilidad de recurrencia	Inhibidores de la recaptación de serotonina	
Evitar posibles desencadenantes		
Incrementar la ingesta de agua y sal (en caso de no estar contraindicado)		
Practicar Yoga		
Practicar maniobras físicas		

Fuente: autores.

Metodología

Revisión narrativa donde se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando términos de búsqueda como “Vasovagal Syncope” y “Midodrine”, así como sinónimos, que se combinaron con los operadores booleanos "AND" y "OR", en los motores de búsqueda y bases de datos PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO y MEDLINE, hasta octubre del 2022. Como criterio de inclusión, se definió que cualquier artículo relacionado con la evaluación de la utilidad de la midodrina para el control de SVV, sería incluido, dando prioridad a los estudios originales y a las revisiones sistemáticas y meta-análisis. También, se incluyeron artículos relacionados con conceptos básicos sobre la fisiopatología de la enfermedad. Además, debían estar disponibles en texto completo.

Como criterios de no inclusión, se estableció que no se incluirían los artículos publicados en un idioma distinto al español y al inglés. Teniendo en cuenta lo limitado del tema y la gran variedad de publicaciones, se incluyeron los artículos publicados entre 2000 y 2022. Se identificaron un total de 82 artículos potencialmente relevantes, con una revisión del título y el resumen de todos ellos, de los que finalmente se incluyeron 43 artículos, tras su discriminación según los criterios de inclusión y no inclusión. Las estimaciones y cálculos encontrados se expresaron en sus medidas originales, ya sean frecuencias, porcentajes, intervalos de confianza (IC), diferencia de medias (DM), riesgo relativo (RR), *odds ratio* (OR), tasa de incidencia (IRR) o *hazard ratio* (HR).

Desarrollo y discusión

Aspectos fisiopatológicos del síncope vasovagal

Hoy por hoy, sigue sin conocerse mucho sobre la patogenia y fisiopatología del SVV (14). Algunos autores extrapolan hipótesis y mecanismos de otros tipos de síncope, al de origen neurocardiogénico (14-16). Para poder comprender este reflejo, es necesario conocer las dos vías neuromediadoras, la aferente y la eferente. La primera, es desencadenada por un factor indistinguible, el cual puede ser un dolor, estrés, emoción, entre otros; que, acompañado de una hipotensión central de origen multifactorial, exacerbaban una respuesta cronotrópica positiva exagerada y activan mecanorreceptores ventriculares con aferencia al sistema nervioso central (15,16). En este punto (vía eferente), existe una respuesta parasimpática a través del nervio vago, hacia los nódulos sinusal y auriculoventricular, provocando una respuesta cronotrópica negativa, disminuyendo la frecuencia cardíaca. No obstante, bajo algunas circunstancias, este estímulo parasimpático puede llegar a ser tan profundo, provocando una asistolia por unos cuantos segundos; simultáneamente, la disminución de la actividad simpática (dado por una disfunción del barorreflejo o fallo en la respuesta neuroendocrina) ocasionan

disminución del tono vascular de pequeños vasos y, con esto, reducción significativa de la precarga, volumen ventricular y retorno venoso (15-18). De esta forma, cae el gasto cardiaco y la presión arterial media, afectando la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y desencadenando la pérdida de la conciencia. Este proceso, sucede de manera abrupta y transitoria, impidiendo una respuesta hemodinámica y neuroendocrina eficaz. Así, se han descrito 4 fases del síncope: 1) Estabilización precoz; 2) Inestabilidad circulatoria o pre-síncope); 3) Hipotensión terminal y síncope; y 4) Recuperación (19-21).

Se ha propuesto que, es la misma disfunción del barorreflejo lo que ocasiona inicialmente la hipotensión central, al no poder regularse una respuesta neuroendocrina eficaz frente a un factor estresante (15). Teniendo en cuenta que la epinefrina es un potente vasoconstrictor liberado en estas circunstancias, teóricamente debería ayudar al mantenimiento de la hemodinamia (22). Sin embargo, al existir fallo en el barorreflejo, no existe control de la elevación de los niveles de esta hormona, ocasionando vasodilatación de la musculatura esquelética y precipitando la hipotensión (fase 2 – 3), también por la pérdida del control del reflejo cardiovagal (22-25). Se ha observado que, en niños, adolescentes y adultos jóvenes, la fase 1 y 2 son un poco más prolongadas, debido al patrón sostenido de taquicardia y vasoconstricción (26). Pero, en adultos mayores la respuesta cronotrópica y vascular es más pobre (probablemente por el proceso de envejecimiento y oxidación vascular) (27), acortando la fase pre-sincopal.

Evidencia reciente, ha propuesto el concepto de fenotipo de presión arterial baja, para señalar la predisposición al SVV (28,29). Esto, luego de analizar datos sobre el comportamiento de las presiones sistólicas y diastólicas de un grupo de individuos con SVV vs. un grupo control, encontrando que la presión diastólica era mayor en el grupo de SVV, pero la presión sistólica menor (28). Lo anterior, explicaría por qué en la teoría

se expone que estos pacientes poseen una menor presión de pulso y, por ende, menor retorno venoso y un volumen sistólico reducido. Se ha indicado que este puede producirse por varias razones, dentro de las cuales están: 1) bajo volumen circulatorio general; 2) fallo en la redistribución de la volemia; 3) punto de ajuste de la presión arterial bajo; o 4) alteración de la regulación neuroendocrina (15-17). Otro concepto como la susceptibilidad hipotensiva, también ha sido mencionado desde la publicación de las guías del 2018 de la Sociedad Europea de Cardiología sobre Síncope (30). No obstante, solamente se ha relacionado con el mecanismo idiopático de la disminución abrupta de la presión arterial frente a eventos emocionales fuertes (29,30).

El rol de neurohormonas específicas como las catecolaminas, vasopresina, endotelina-1, adrenomedulina, péptidos natriurético cerebral (BNP) y auricular (ANP), galanina, polipéptido pancreático, opioides endógenos, angiotensina II, serotonina, entre otros, ha sido también discutido en la actualidad, debido a su potencial vinculación con la respuesta neurohumoral en fases específicas del SVV (17). Pero, aún se conoce muy poco. Entonces, en este punto se puede afirmar que la fisiopatología del SVV es muy amplia e involucra aspectos de diversos sistemas, siendo complejo la identificación de una alteración en particular que pueda explicar la dimensión de la alteración neurocardiogénica en la regulación del reflejo vasovagal. Pero, a pesar de esta brecha en el conocimiento sobre el SVV, se han propuesto terapias farmacológicas dirigidas a inhibir o estimular alguna de las fases, ya sea para la prevención o control del SVV, observando resultados prometedores, como es el caso de midodrina, quien al ser un agonista alfa adrenérgico, provoca vasoconstricción (regulando el tono de vaso) y aumentando la resistencia vascular periférica, manteniendo el gasto cardíaco y por consiguiente, una adecuada presión de perfusión cerebral (autorregulación cerebral).

Evidencia sobre el uso de midodrina en la prevención y control de síncope vasovagal

Qingyou et al (31), llevaron a cabo uno de los primeros ensayos controlados aleatorizados donde se evaluó el potencial de midodrina para prevenir el SVV en niños, el cual tuvo una muestra limitada (n=26) y tuvo un seguimiento de 6 meses. No obstante, se observó una tendencia de superioridad frente a la terapia convencional ($p < 0,05$) y durante la realización de la prueba de mesa inclinada (75% vs. 20%, $p < 0,05$) (31). 5 años después, Romme et al (32) ejecutaron el ensayo STAND, evaluando midodrina para SVV recurrente resistente a terapia farmacológica en 23 pacientes, los cuales recibieron tratamiento por tres meses, y se buscó ver cambios en episodios recurrentes de pre-síncope y síncope, calidad de vida y efectos adversos. Se evidenció que no existieron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la recurrencia de episodios pre-síncopales y síncopales ($p > 0,99$ y $p = 0,22$, respectivamente) (32). Incluso, al calcular la mediana de episodios de pre-síncope y síncope en los tres meses de tratamiento, estos no difirieron notablemente (0 vs. 1 y 6 vs. 8). La ocurrencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos (48% vs. 57%, $p = 0,75$) y, la calidad de vida no mejoró significativamente (32). Entonces, hasta este punto no existía evidencia que soportara el uso de midodrina, debido a los resultados obtenidos por estos dos ensayos.

Muchos años después, Sheldon et al (33) publican los resultados de otro ensayo multicéntrico con el objetivo de estudiar la eficacia de este agente en la prevención del SVV en 133 individuos, con un seguimiento de 12 meses. Comparado al grupo placebo, aquellos que recibieron midodrina tuvieron menos episodios síncopales (42% vs. 67%, RR 0,69; IC 95% 0,49 – 0,97, $p = 0,035$). Se encontró que el número necesario a tratar (NNT) para obtener la prevención de 1 paciente, es de 5,3. Ahora bien, se encontró una ventana de tiempo más prolongada en cuanto a la aparición del próximo episodio síncopal (HR 0,59; IC 95% 0,37 – 0,96, $p = 0,035$). Sobre los efectos adversos, fueron similares en ambos grupos. Entonces, los autores concluyeron que midodrina puede reducir la

recurrencia de los episodios sincopales en el SVV (33). Acompañado de estos resultados, Bagru et al (34) ejecutaron un estudio retrospectivo, donde revisaron la respuesta de 24 pacientes a midodrina (dosis de 5 mg/día), sobre el número de episodios sincopales. En comparación al número de episodios previo al tratamiento ($5,75 \pm 2,67$), se observó una reducción significativa ($0,42 \pm 0,89$), sin recurrir en 17 pacientes (34). Entonces la tendencia fue similar a la encontrada en el ensayo de Sheldon et al (33). Pero, existe la limitación de la naturaleza retrospectiva del estudio y de la muestra reducida.

Ahora bien, muy recientemente, Lei et al (13) realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados, encontrando 7 estudios con un total de 315 pacientes, en los cuales se evaluó midodrina para la prevención del SVV. El promedio de edad de estos pacientes fue de 33 años (adultos jóvenes) y aproximadamente el 70% eran mujeres. Se observó una reducción significativa en la probabilidad de positividad al realizar la prueba de mesa inclinada (RR 0,37; IC 95% 0,23 – 0,59, $p < 0,001$) y, de prevención en la aparición de episodios sincopales (RR 0,51; IC 95% 0,33 – 0,79, $p=0,003$). Pero, es necesario mencionar que la heterogeneidad global de los ensayos fue del 54%. Solo al analizar dos ensayos que reportaron una heterogeneidad del 0%, se observó una reducción global del riesgo de episodios del 29% (RR 0,71; IC 95% 0,53 – 0,95, $p=0,02$). Entonces, este meta-análisis (que sería el más completo a la fecha), concluyó que midodrina es efectiva en la prevención de SVV (13).

Otros resultados que valen la pena discutir, son los conseguidos por Jorge et al (35), quienes sistematizaron y meta-analizaron evidencia sobre la probabilidad de lesionarse durante un episodio sincopal. Los autores incluyeron 23 estudios con un total de 3593 individuos. La prueba de mesa inclinada fue positiva en el 60% de los casos y más de la mitad de los estudios reportó pacientes con comorbilidades (principalmente hipertensión arterial). El promedio de lesión evidenciado fue del 33,5% (IC 95% 27,3% – 40,5%) y

este, se correlacionó solamente con la edad ($p < 0,05$). En pacientes jóvenes, se observó un promedio de lesión del 25,7% vs. 43,4% en adultos ≥ 50 años ($p=0,002$). Solo nueve estudios reportaron lesiones mayores (13,9%; IC 95% 9,5% – 19,8%) (35). Entonces, a pesar que el SVV se describe como una condición benigna, es necesario tener en cuenta los riesgos de morbilidad y mortalidad directa, en cuando a la cinemática del trauma sufrido al momento de la pérdida de la conciencia, la cual puede variar de acuerdo a la actividad laboral, de la vida diaria, etc. Entonces la evidencia actual, aunque limitada, permite concluir que el potencial de midodrina es favorable sobre la prevención y control del SVV, con un buen balance riesgo-beneficio sobre efectos adversos (**Tabla 2**).

Actualmente, se encuentra en curso el estudio COMFORTS (36), un ensayo controlado aleatorizado que busca incluir 1375 pacientes con SVV y, que busca evaluar el potencial de midodrina y fludrocortisona sobre la prevención del primer episodio sincopal post inicio del tratamiento, con seguimiento a 3, 6, 9 y 12 meses. Como desenlaces secundarios, también busca evaluar la recurrencia de SVV, calidad de vida y ventana de tiempo entre episodios sincopales (36).

Tabla 2. Resumen de las características de los estudios incluidos sobre la utilidad de la midodrina para el control del síncope vasovagal (13,31,32,33,34,45).

Autores	Objetivo	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra y desenlace evaluado	Resultados
Qingyou et al (31)	Determinar si midodrina podía prevenir el síncope vasovagal en pacientes pediátricos	Ensayo controlado aleatorizado	26 participantes fueron aleatorizados en dos grupos (midodrina más terapia convencional vs. terapia convencional solamente). Se sometió a prueba de inclinación de la cabeza hacia arriba y seguimiento por 6 meses para medir episodios sincopales	La efectividad al someter a los participantes a la prueba fue más efectiva en el grupo intervención (75% vs. 20%; $p < 0,001$). Del mismo modo, los episodios sincopales fueron menores en el grupo intervención ($p < 0,001$)
Romme et al (32)	Evaluar la efectividad de midodrina en pacientes con síncope vasovagal recurrente resistente a tratamiento farmacológico	Ensayo controlado aleatorizado	23 pacientes con al menos 3 episodios sincopales recurrentes o uno severo fueron aleatorizados, por un periodo de 3 meses. Se evaluó la recurrencia, efectos adversos y calidad de vida	No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, respecto a la recurrencia, efectos adversos ($p=0,75$) y calidad de vida
Sheldon et al (33)	Determinar la efectividad de midodrina para prevenir el síncope vasovagal en condiciones clínicas usuales	Ensayo controlado aleatorizado doble ciego	133 participantes fueron asignados 1:1 a un grupo midodrina vs. placebo, y seguidos a 12 meses. Se evaluó la proporción de pacientes que presentaban un episodio por lo menos 1 vez, durante el seguimiento	Comparada con el grupo placebo, midodrina redujo los episodios sincopales durante el periodo de seguimiento (42% vs. 61%). Del mismo modo, se observó una prolongación del tiempo entre los episodios ($p < 0,035$)
Bagrul et al (34)	Investigar la respuesta al tratamiento de midodrina en pacientes con síncope vasovagal resistente al tratamiento	Estudio observacional retrospectivo	24 pacientes con diagnóstico de síncope vasovagal recurrente resistente a tratamiento. Se evaluó la frecuencia de episodios sincopales	Previo al tratamiento, el promedio de episodios fue de 5,75. Posterior al tratamiento, fue de 0,42, pero solo se presentó en 4 de 7 pacientes y, solo los 3 primeros meses de tratamiento
Lei et al (13)	Evaluar la eficacia de midodrina para prevenir episodios sincopales en pacientes con síncope vasovagal recurrente	Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados	Se incluyeron siete estudios con un total de 315 pacientes, donde se evaluó el beneficio de usar midodrina vs. placebo o tratamiento tradicional	Se encontró que utilizar midodrina, reduce sustancialmente la positividad ante la prueba de inclinación de la cabeza (RR 0,37; $p < 0,001$). Así mismo, se observó un estimado de RR 0,51 para la prevención de síncope vasovagal ($p=0,003$).

Perspectivas Futuras

Durante la revisión de la literatura, no se encontró algún estudio observacional o experimental diseñado y ejecutado en Latinoamérica. Lozada-Martinez et al (37) destacaron la necesidad de ejecutar estudios que permitan comprender la dinámica fisiopatológica de enfermedades de las que se desconoce mucho y, en las que se sospecha que la ecología genética y epigenética juegan un rol fundamental (37). Esto es, obtener datos primarios según las características sociodemográficas, clínicas, y de pruebas, que sirvan como base para poder entender el comportamiento de ciertos desenlaces o efectos no deseados. En este punto, es muy complejo intentar extrapolar resultados obtenidos en estudios en poblaciones que difieren significativamente en su genotipo, fenotipo y epigenética. Dentro de los objetivos de la salud global, se encuentra contribuir a la resolución de condiciones poco estudiadas y en las que se demuestra que existe una afectación considerable de la calidad de vida y capacidad funcional del afectado, así como de su entorno (38). Entonces, el SVV debe ser una línea de investigación de interés en ciencias básicas, traslacional, clínica y de desenlaces en Latinoamérica y el caribe, donde es muy escasa la evidencia al respecto. Incluso, sabiendo que hoy por hoy se han descrito muchos fenotipos del síncope.

Incluso, sería interesante estudiar en pacientes con síndrome neurológico o cardiovascular post-COVID 19, en los cuales existe evidencia de cronicidad de lesión neurológica o cardíaca y aparición de secuelas, si existe un patrón patológico diferente que pueda exacerbar o controlar la aparición de episodios, al alterar reacciones neuromediadas (39-42). Hace poco, se compartieron los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico internacional, que permitió la creación del puntaje canadiense de riesgo de síncope (43), el cual incluyó 2283 individuos con promedio de edad de 68 años, el cual demostró un

área bajo la curva de 0,83 (IC 95% 0,80 – 0,87) (43), pero el cual sigue en discusión y validación por la comunidad académica.

Adicionalmente, existen líneas de investigación novedosas basadas en investigación traslacional, las cuales buscan por medio de la identificación de polimorfismos, categorizar la existencia de fenotipos que sean resistentes o respondedores a ciertas terapias, lo que ayudaría a la descripción de nuevos mecanismos fisiopatológicos, así como del diseño de nuevas dianas terapéuticas (44-50). De esta forma, se puede afirmar que es un tópico caliente en la actualidad, del que no se conoce mucho y, del cual depende mucho la caracterización sociodemográfica, clínica y genotipo de la población afectada. En este orden de ideas, siguen construyéndose herramientas que permitan abordar de manera integral el síncope y controlar la carga de enfermedad que produce. No obstante, aún hay mucho por estudiar y demostrar.

Como limitaciones, se resalta que esta es una revisión narrativa, la cual no incluye ningún tipo de métodos estadístico para constatar las medidas de efecto encontradas en los resultados de los estudios analizados, por lo que el alcance de este estudio se redujo solo a la descripción de los principales hallazgos encontrados en los artículos. Así mismo, solo se incluyeron artículos en inglés y español y, no se incluyó literatura gris.

Conclusiones

Aunque la evidencia actual sobre la eficacia de midodrina respecto a la prevención y control del síncope vasovagal es limitada, se observa un efecto protector significativo, reduciendo el riesgo de sufrir episodio sincopal aproximadamente hasta en un 50%. No obstante, hay que tener en cuenta también los beneficios indirectos que acarrea prevenir el episodio sincopal, como lo es el riesgo de trauma, capacidad funcional, costos en salud por atención recurrente y calidad de vida.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

Ninguno.

Referencias

1. Hatoum T, Raj S, Sheldon RS. Current approach to the treatment of vasovagal syncope in adults. Intern Emerg Med. 2022. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-03102-w>
2. Tao C, Cui Y, Zhang C, Liu X, Zhang Q, Liu P, et al. Clinical Efficacy of Empirical Therapy in Children with Vasovagal Syncope. Children (Basel). 2022; 9(7):1065. <https://doi.org/10.3390/children9071065>
3. Sheldon RS, Sheldon AG, Connolly SJ, Morillo CA, Klingenheben T, Krahn AD, et al. Age of first faint in patients with vasovagal syncope. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006; 17(1):49-54. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.00267.x>
4. Deveau AP, Sheldon R, Maxey C, Ritchie D, Doucette S, Parkash R. Sex Differences in Vasovagal Syncope: A Post Hoc Analysis of the Prevention of Syncope Trials (POST) I and II. Can J Cardiol. 2020; 36(1):79-83. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.10.008>
5. Aydin MA, Salukhe TV, Wilke I, Willems S. Management and therapy of vasovagal syncope: A review. World J Cardiol. 2010; 2(10):308-15. <https://doi.org/10.4330/wjc.v2.i10.308>
6. Vaddadi G, Corcoran SJ, Esler M. Management strategies for recurrent vasovagal syncope. Intern Med J. 2010; 40(8):554-60. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2010.02295.x>

7. Raj SR, Coffin ST. Medical therapy and physical maneuvers in the treatment of the vasovagal syncope and orthostatic hypotension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013; 55(4):425-33. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2012.11.004>
8. Malave B, Vrooman B. Vasovagal Reactions during Interventional Pain Management Procedures-A Review of Pathophysiology, Incidence, Risk Factors, Prevention, and Management. *Med Sci (Basel).* 2022; 10(3):39. <https://doi.org/10.3390/medsci10030039>
9. Atici A, Asoglu R, Demirkiran A, Serbest NG, Emektas B, Sarikaya R, et al. The relationship between clinical characteristics and psychological status and quality of life in patients with vasovagal syncope. *North Clin Istanbul.* 2020; 7(3):237-245. <https://doi.org/10.14744/nci.2020.93753>
10. Ng J, Sheldon RS, Ritchie D, Raj V, Raj SR. Reduced quality of life and greater psychological distress in vasovagal syncope patients compared to healthy individuals. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019; 42(2):180-188. <https://doi.org/10.1111/pace.13559>
11. Alhuzaimi A, Aljohar A, Alhadi AN, Aljenedil A, Hersi AS. Psychiatric traits in patients with vasovagal and unexplained syncope. *Int J Gen Med.* 2018; 11:99-104. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S157335>
12. Carretero Colomer M. Midodrina. *Offarm.* 2008; 27(4):112-113. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-midodrina-13120074>
13. Lei LY, Raj SR, Sheldon RS. Midodrine for the prevention of vasovagal syncope: a systematic review and meta-analysis. 2022; *EP Europace.* 24(7):1171–1178- <https://doi.org/10.1093/europace/euab323>

14. Jeanmonod R, Sahni D, Silberman M. Vasovagal Episode. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470277/>
15. Jardine DL, Wieling W, Brignole M, Lenders JWM, Sutton R, Stewart J. The pathophysiology of the vasovagal response. *Heart Rhythm*. 2018; 15(6):921-929. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.12.013>
16. Gert van Dijk J, van Rossum IA, Thijs RD. The pathophysiology of vasovagal syncope: Novel insights. *Autonomic Neuroscience*. 2021; 236:102899. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102899>
17. Benditt DG, Gert van Dijk J, Krishnappa D, Adkisson WO, Sakaguchi S. Neurohormones in the Pathophysiology of Vasovagal Syncope in Adults. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7:76. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00076>
18. Stewart JM, Medow MS, Sutton R, Visintainer P, Jardine DL, Wieling W. Mechanisms of Vasovagal Syncope in the Young: Reduced Systemic Vascular Resistance Versus Reduced Cardiac Output. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(1):e004417. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004417>
19. 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(3):798-805. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.11.023>
20. Malamud-Kessler C, Bruno E, Chiquete E, Senties-Madrid H, Campos-Sánchez M. Pathophysiology of neurally-mediated syncope. *Neurología (English Edition)*. 2016; 31(9):620-627. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2014.04.015>

21. Hainsworth R. Pathophysiology of syncope. *Clinical Autonomic Research*. 2004; 14(S-1):I/18–I/24. <https://doi.org/10.1007/s10286-004-1004-2>
22. Gelman S, Mushin PS. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. *Anesthesiology*. 2004; 100:434–439. <https://doi.org/10.1097/00000542-200402000-00036>
23. Zhang R, Behbehani K, Crandall C, Zuckerman J, Levine B. Dynamic regulation of heart rate during acute hypotension: new insight into baroreflex function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 280:H407–H419. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.1.H407>
24. Ocon A, Medow M, Taneja I, Stewart J. Respiration drives phase synchronization between blood pressure and RR interval following loss of cardiovagal baroreflex during vasovagal syncope. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 300:H527–H540. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00257.2010>
25. Iwase S, Mano T, Kamiya A, Niimi Y, Qi Fu, Suzumura A. Syncopal attack alters the burst properties of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Auton Neurosci*. 2002; 95:141–145. [https://doi.org/10.1016/s1566-0702\(01\)00362-9](https://doi.org/10.1016/s1566-0702(01)00362-9)
26. de Jong-de Vos van Steenwijk CCE, Wieling W, Harms MPM, Wesseling KH. Variability of nearfainting responses in healthy 6–16-year-old subjects. *Clin Sci (Lond)*. 1997; 93:205–211. <https://doi.org/10.1042/cs0930205>
27. Fu Q, Verheyden B, Wieling W, Levine BD. Cardiac output and sympathetic vasoconstrictor responses during upright tilt to presyncope in healthy humans. *J Physiol*. 2012; 590:1839–1848. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.224998>

28. Brignole M, Rivasi G, Sutton R, Kenny RA, Morillo CA, Sheldon R, et al. Low-blood pressure phenotype underpins the tendency to reflex syncope. *J Hypertens*. 2021 ;39(7):1319-1325. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002800>
29. Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. *Eur Heart J*. 2014; 35(33):2211-2. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu255>
30. 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(21):1883-1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
31. Qingyou Z, Junbao D, Chaoshu T. The efficacy of midodrine hydrochloride in the treatment of children with vasovagal syncope. *J Pediatr*. 2006; 149(6):777-80. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.07.031>
32. Romme JJ, van Dijk N, Go-Schön IK, Reitsma JB, Wieling W. Effectiveness of midodrine treatment in patients with recurrent vasovagal syncope not responding to non-pharmacological treatment (STAND-trial). *Europace*. 2011; 13(11):1639-47. <https://doi.org/10.1093/europace/eur200>
33. Sheldon R, Faris P, Tang A, Ayala-Paredes F, Guzman J, Marquez M, et al. Midodrine for the Prevention of Vasovagal Syncope : A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2021; 174(10):1349-1356. <https://doi.org/10.7326/M20-5415>
34. Bagrul D, Ece I, Yılmaz A, Atik F, Kavurt AV. Midodrine treatment in children with recurrent vasovagal syncope. *Cardiol Young*. 2021; 31(5):817-821. <https://doi.org/10.1017/S1047951120004746>

35. Jorge JG, Raj SR, Teixeira PS, Teixeira JAC, Sheldon RS. Likelihood of injury due to vasovagal syncope: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2021; 23(7):1092-1099. <https://doi.org/10.1093/europace/euab041>
36. Aminorroaya A, Tavolinejad H, Sadeghian S, Jalali A, Alaeddini F, Emkanjoo Z, et al. Comparison of Outcomes with Midodrine and Fludrocortisone for Objective Recurrence in Treating Syncope (COMFORTS trial): Rationale and design for a multi-center randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2021; 237:5-12. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.03.002>
37. Lozada-Martinez ID, Suarez-Causado A, Solana-Tinoco JB. Ethnicity, genetic variants, risk factors and cholelithiasis: The need for eco-epidemiological studies and genomic analysis in Latin American surgery. *Int J Surg*. 2022; 99:106589. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2022.106589>
38. Mass-Hernández LM, Acevedo-Aguilar LM, Lozada-Martínez ID, Osorio-Agudelo LS, Maya-Betancourth JGEM, Paz-Echeverry OA, et al. Undergraduate research in medicine: A summary of the evidence on problems, solutions and outcomes. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022; 74:103280. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103280>
39. Lozada-Martínez ID, Díaz-Castillo OJ, Pearson-Arrieta AC, Galeano-Buevas A, Moscote-Salazar LR. Post-COVID 19 neurological syndrome: A new risk factor that modifies the prognosis of patients with dementia. *Alzheimers Dement*. 2022; 18(3):542-543. <https://doi.org/10.1002/alz.12459>
40. Rodríguez-Hernández YA, Villamizar-Gómez FJ, Mantilla-Pardo JC, Robledo-Arias JS, Rahman S, Lozada-Martinez ID, et al. Post-COVID 19 neurological syndrome: The need to define a cut-off score between the acute and post-COVID 19 phases. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021; 71:102983. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102983>

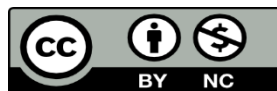
41. Lozada-Martinez ID, Pava-Barrios GA, Yoli-Garrido A, Leal-Buitrago A, Rodriguez-Medina N. Post-COVID-19 cardiovascular syndrome: What does the evidence tell us?. *J Pract Cardiovasc Sci* 2022; 8:65-7. https://doi.org/10.4103/jpcs.jpcs_69_21
42. Lozada-Martinez ID, Torres-Llinás DM, Moscote-Salazar LR. Myocardial lesion in patients with COVID-19: Not all is in the lung. *J Taibah Univ Med Sci*. 2021; 16(2):303-304. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.01.006>
43. Zimmermann T, du Fay de Lavallaz J, Nestelberger T, Gualandro DM, Lopez-Ayala P, Badertscher P, et al. International Validation of the Canadian Syncope Risk Score: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2022; 175(6):783-794. <https://doi.org/10.7326/M21-2313>
44. Xia G, Jin JF, Ye Y, Wang XD, Hu B, Pu JL. The effects of ALDH2 Glu487Lys polymorphism on vasovagal syncope patients undergoing head-up tilt test supplemented with sublingual nitroglycerin. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022; 22(1):451. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02901-5>
45. Wang Y, Wang Y, He B, Tao C, Han Z, Liu P, et al. Plasma human growth cytokines in children with vasovagal syncope. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9:1030618. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1030618>
46. Li L, Zhao H, Ma X, Jiao F, Lin J. Calcitonin gene-related peptide predicts therapeutic response to midodrine hydrochloride in children with vasovagal syncope. *Front Neurosci*. 2022; 16:1026539. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1026539>
47. Raj SR, Sheldon RS. Vasovagal syncope: Treat the patient, and not just the disease. *Auton Neurosci*. 2022; 243:103035. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.103035>
48. Titov B, Matveeva N, Kulakova O, Baulina N, Bazyleva E, Kheymets G, et al. Vasovagal Syncope Is Associated with Variants in Genes Involved in Neurohumoral

Signaling Pathways. Genes (Basel). 2022; 13(9):1653.

<https://doi.org/10.3390/genes13091653>

49. Wang C, Chen L, Sun C, Zhang Y, Cao C, Ma Y, et al. Prevention of Blood Donation-related Vasovagal Response by Applied Muscle Tension: a Meta-analysis. J Int Med Res. 2022; 50(9):3000605221121958. <https://doi.org/10.1177/03000605221121958>

50. Lazurova Z, Mitro P, Popovnakova M. The Role of Adenosine and Its Degradation Enzymes - Adenosinedeaminase and Adenosinekinase in Pathogenesis of Vasovagal Syncope. Eur J Intern Med. 2022; 105:77-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.08.037>



Esta obra está bajo una licencia internacional
[Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

VERSIÓN PRELIMINAR ACEPTADA