

# Utilidad de la midodrina para controlar el síncope vasovagal: ¿la recomienda la evidencia?

Yelson Alejandro Picón Jaimes<sup>1</sup> , Diana María Toro Gómez<sup>2</sup> , Manuela Castillo Restrepo<sup>3</sup> , Luis Fernando Sánchez Estrada<sup>4</sup> , Diego Fernando Cárdenas Bravo<sup>5</sup> , Diana Marcela Acosta Agámez<sup>6</sup> , María Alejandra Gómez Galán<sup>7</sup> , Teosmar Jhonswaldo Chamorro Azuaje<sup>8</sup> , María del Carmen Salcedo Pacheco<sup>9</sup> 

## Resumen

**Introducción:** El síncope vasovagal es la principal causa de pérdida transitoria de la conciencia, y es un motivo de consulta cada vez más frecuente en pediatría y medicina del adulto. La midodrina es un agonista de los receptores alfa, de acción periférica, empleada principalmente en el manejo de la hipotensión ortostática; sin embargo, también se ha evaluado en el síncope vasovagal, con resultados prometedores. **Objetivo:** Analizar la evidencia más reciente sobre la utilidad de la midodrina para el control y la 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 cinco bases de datos, hasta octubre del 2022. Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas y metanálisis, publicados tanto en inglés como en español. **Resultados:** Ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas y metanálisis difieren ligeramente entre resultados, pero estos demuestran un efecto global protector. La evidencia más reciente y completa indica que utilizar este agente reduce significativamente la positividad al realizar la prueba de la mesa inclinada y que previene la aparición de episodios sincopales. **Conclusiones:** Aunque la evidencia actual sobre la eficacia de la midodrina respecto a la prevención y control del síncope vasovagal es limitada, se observa un efecto protector significativo, porque disminuye el riesgo de sufrir un episodio sincopal, aproximadamente hasta en un 50%. **Palabras clave:** midodrina; síncope vasovagal; síncope; adrenérgicos; medicina basada en la evidencia.

<sup>1</sup> Universidad Internacional de Valencia (Valencia, Spain). <sup>2</sup> Universidad del Valle (Cali, Colombia). <sup>3</sup> Universidad CES (Medellín, Colombia).

<sup>4</sup> Universidad de Pamplona (Pamplona, Colombia). <sup>5</sup> Universidad Nacional de Colombia (Bogotá, Colombia). <sup>6</sup> Corporación Universitaria Rafael Núñez (Cartagena, Colombia). <sup>7</sup> Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia (Tunja, Colombia). <sup>8</sup> Universidad de Carabobo (Valencia, Venezuela). <sup>9</sup> Universidad Libre (Barranquilla, Colombia).

**Autor de correspondencia:** Yelson Alejandro Picón Jaimes. Correo electrónico: [colmedsurg.center@gmail.com](mailto:colmedsurg.center@gmail.com)

### Citar este artículo así:

Picón Jaimes YA, Toro Gómez DM, Castillo Restrepo M, Sánchez Estrada LF, Cárdenas Bravo DF, Acosta Agámez DM, Gómez Galán MA, Chamorro Azuaje TJ, Salcedo Pacheco MdelC. Utilidad de la midodrina para controlar el síncope vasovagal: ¿la recomienda la evidencia? Rev Investig Salud Univ Boyacá. 2023;10(1): 112-128. <https://doi.org/10.24267/23897325.890>

## 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.

## Utilidade da midodrina no controle da síncope vasovagal: as evidências a recomendam?

### Resumo

**Introdução:** a síncope vasovagal é a principal causa de perda transitória de consciência e é um motivo cada vez mais comum de consulta em pediatria e medicina de adultos. A midodrina é um agonista do receptor alfa de ação periférica usado principalmente no tratamento da hipotensão ortostática; no entanto, ela também foi avaliada na síncope vasovagal, com resultados promissores.

**Objetivo:** Revisar as evidências mais recentes sobre a utilidade da midodrina para o controle e a prevenção da síncope vasovagal.

**Materiais e métodos:** Foi realizada uma pesquisa na literatura usando termos de pesquisa como Vasovagal, Syncope e Medodrine, bem como sinônimos, que foram combinados com operadores booleanos, em cinco bancos de dados, até outubro de 2022. Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas e metanálises, publicados em inglês e espanhol.

**Resultados:** Os ensaios clínicos randomizados, as revisões sistemáticas e as metanálises diferem ligeiramente entre os resultados, mas demonstram um efeito protetor geral. As evidências mais recentes e abrangentes indicam que o uso desse agente reduz significativamente a positividade no teste de inclinação da mesa e evita a ocorrência de episódios de síncope.

**Conclusões:** Embora as evidências atuais sobre a eficácia da midodrina em relação à prevenção e ao controle da síncope vasovagal sejam limitadas, observa-se um efeito protetor significativo, pois ela diminui o risco de sofrer um episódio sincopal em aproximadamente 50%.

**Palavras-chave:** midodrina; síncope vasovagal; síncope; adrenérgicos; medicina baseada em evidências.

## INTRODUCCIÓN

El síncope vasovagal (SVV) es la principal causa de pérdida transitoria de la conciencia, y es 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, por lo que es realmente difícil su diagnóstico preciso en edades tardías, cuando 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 la capacidad funcional del paciente, además de acarrear elevados costos, por todo el arsenal de herramientas diagnósticas que se deben utilizar para llegar al diagnóstico definitivo (6).

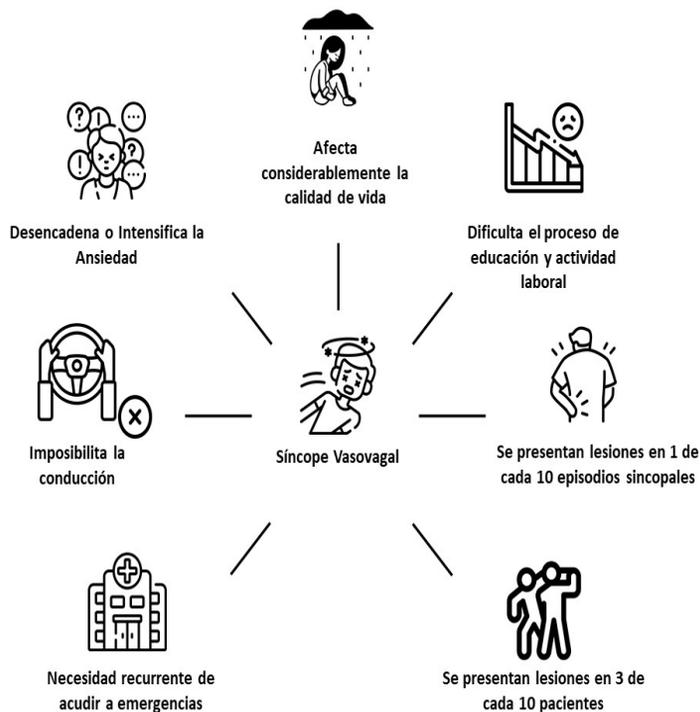
Es necesario diferenciar el SVV de otros síncope, como el cardiovascular o el causado por hipotensión ortostática (5). El cardiovascular puede deberse a arritmias o enfermedad estructural, y el secundario a hipotensión ortostática, por falla autonómica primaria o secundaria, hipovolemia o fármacos. El SVV hace parte del grupo de síncope neuromediado (también llamado síncope reflejo), dentro del cual también se encuentra el síncope situacional, el secundario a afectación del seno carotídeo y otras formas atípicas (5). Aun cuando no se conoce con precisión la

fisiopatología del SVV, de acuerdo con 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) evaluaron la relación entre las manifestaciones clínicas, estado psicológico y calidad de vida de pacientes con SVV, y evidenciaron que el número total de episodios sincopales se asocia positiva y significativamente con mayores niveles de angustia, ansiedad, depresión, otros tipos de somatización y con baja calidad de vida, sobre todo en el 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 (tal vez por la dificultad de definir puntualmente el tipo de síncope), lo que puede generar frustración e intensificar el sufrimiento (tabla 1) (5,6). La midodrina es un agonista de los receptores alfa, de acción periférica, empleada principalmente en el manejo de la hipotensión ortostática (12). Sin embargo, también se ha evaluado en el SVV, con resultados prometedores. En 2022, una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados evaluó la eficacia de este fármaco en la prevención del SVV recurrente, y a partir de ahí se observaron resultados positivos y significativos ( $p < 0,001$ ) (13).

**Figura 1.** Resumen de complicaciones directas o indirectas del síncope vasovagal (1,5-7)



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

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	Cardiointervención
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		

Considerando la novedad y magnitud del SVV en la medicina clínica y, además, que en la literatura de 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 los hallazgos más recientes sobre la utilidad de la midodrina para controlar y prevenir el SVV.

## METODOLOGÍA

Revisión narrativa en la cual 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 sería incluido cualquier artículo relacionado con la evaluación de la utilidad de la midodrina para el control de SVV, aun cuando se les dio prioridad a los estudios originales y a las revisiones sistemáticas y metanálisis. 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 el 2000 y el 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, angustia, 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 que provoca una respuesta cronotrópica negativa y disminuye la frecuencia cardíaca. No obstante, bajo algunas circunstancias, dicho estímulo parasimpático puede llegar a ser tan profundo que provoca una asistolia por unos cuantos segundos; simultáneamente, ello disminuye la actividad simpática (dada por una disfunción del barorreflejo o fallo en la respuesta neuroendocrina) y el tono vascular de pequeños vasos y, con esto, hay una reducción significativa de la precarga, del volumen ventricular y del retorno venoso (15-18). De esta forma, cae el gasto cardíaco y la presión arterial media. Ello afecta la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y desencadena la pérdida de la conciencia. Este proceso sucede de manera abrupta y transitoria, e impide una respuesta hemodinámica y neuroendocrina eficaz. Así, se han descrito cuatro fases del síncope: 1) estabilización precoz, 2) inestabilidad circulatoria o presíncope), 3) hipotensión terminal y síncope y 4) recuperación (19-21).

Se ha propuesto que la misma disfunción del barorreflejo 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 las concentraciones de esta hormona, y ello ocasiona la vasodilatación de la musculatura esquelética y precipita 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 —tal vez por el proceso de envejecimiento y oxidación vascular— (27), y así se acorta la fase presincopeal.

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. Se halló que la presión diastólica era mayor en el grupo de SVV, pero que la presión sistólica era 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, la *susceptibilidad hipotensiva*, también se ha 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, la vasopresina, la endotelina-1, la adrenomedulina, el péptido natriurético cerebral y el péptido natriurético auricular, la galanina, el polipéptido pancreático, los opioides endógenos, la angiotensina II, la serotonina, entre otros, igualmente se ha sido discutido, 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; de ahí que sea complejo identificar una alteración en particular capaz de explicar la dimensión de la alteración neurocardiogénica en la regulación del reflejo vasovagal. No obstante, 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 prevenir o controlar el SVV, y así se han observado resultados prometedores, como es el caso de la midodrina, la cual, al ser un agonista alfa adrenérgico, provoca vasoconstricción

(regulando el tono de vaso) y aumenta la resistencia vascular periférica. Con ello se mantiene el gasto cardíaco y, por consiguiente, una adecuada presión de perfusión cerebral (autorregulación cerebral).

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

Qingyou et al. (31) llevaron a cabo en el 2006 uno de los primeros ensayos controlados aleatorizados con el propósito de evaluar el potencial de la midodrina en la prevención del SVV en niños, aun cuando 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 la mesa inclinada (75% vs. 20%;  $p < 0,05$ ) (31).

En 2011, Romme et al. (32) ejecutaron el ensayo STAND, a fin de evaluar la midodrina para el SVV recurrente resistente a terapia farmacológica en 23 pacientes, quienes recibieron tratamiento durante tres meses. Aquí se buscaba ver cambios en episodios recurrentes de presíncope y síncope, calidad de vida y efectos adversos. Se evidenció que no existieron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la recurrencia de episodios presincopales y sincopales ( $p > 0,99$  y  $p = 0,22$ , respectivamente) (32). Incluso, al calcular la mediana de episodios de presíncope 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 respaldara el uso de la midodrina, debido a los resultados obtenidos por estos dos ensayos.

Casi una década después, Sheldon et al. (33) publicaron los resultados de otro ensayo multicéntrico, cuyo objetivo era estudiar la eficacia de este agente en la prevención del SVV en 133 individuos, con un seguimiento de 12 meses. Comparado con el grupo placebo, aquellos que recibieron midodrina tuvieron menos episodios sincopales (42% vs. 67%; RR = 0,69; IC95%: 0,49-0,97;  $p = 0,035$ ). Se encontró que el número necesario a tratar para obtener la prevención de un paciente es de 5,3. Ahora bien, se halló una ventana de tiempo más prolongada, en cuanto a la aparición del próximo episodio sincopal (HR: 0,59; IC95%: 0,37-0,96;  $p = 0,035$ ). Sobre los efectos adversos, fueron similares en ambos grupos. Entonces, los autores concluyeron que la midodrina puede reducir la recurrencia de los episodios sincopales en el SVV (33).

Acompañado de estos resultados, Bagrul et al. (34) ejecutaron un estudio retrospectivo, donde revisaron la respuesta de 24 pacientes a la midodrina (dosis de 5 mg/día), sobre el número

de episodios sincopales. En comparación con el 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, en el 2022, Lei et al. (13) llevaron a cabo una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados y encontraron 7 estudios con un total de 315 pacientes, en los cuales se evaluó la 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 la mesa inclinada (RR: 0,37; IC95%: 0,23-0,59;  $p < 0,001$ ) y de prevención en la aparición de episodios sincopales (RR: 0,51; IC95%: 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; IC95%: 0,53-0,95;  $p = 0,02$ ). Entonces, este metanálisis (que sería el más completo a la fecha) concluyó que la midodrina es efectiva en la prevención del SVV (13).

Otros resultados que vale la pena discutir son los conseguidos por Jorge et al. (35), quienes sistematizaron y metanalizaron evidencia sobre la probabilidad de lesionarse durante un episodio sincopal. Los autores incluyeron 23 estudios con un total de 3593 individuos. La prueba de la 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% (IC95%: 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. un 43,4% en adultos  $\geq 50$  años ( $p = 0,002$ ). Solo nueve estudios indicaron lesiones mayores (13,9%; IC95%: 9,5%-19,8%). 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 cuanto a la cinemática del trauma sufrido en el momento de la pérdida de la conciencia, la cual puede variar según la actividad laboral, la vida diaria, etc. Por lo tanto, la evidencia actual, aunque limitada, permite concluir que el potencial de la 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 tanto incluir 1375 pacientes con SVV como evaluar el potencial de la midodrina y

la fludrocortisona sobre la prevención del primer episodio sincopal después del inicio del tratamiento, con seguimiento a 3, 6, 9 y 12 meses. Como desenlaces secundarios, también busca evaluar la recurrencia del SVV, la calidad de vida y la ventana de tiempo entre episodios sincopales.

### Perspectivas futuras

Durante la revisión de la literatura, no se encontró algún estudio observacional o experimental diseñado y ejecutado en Latinoamérica. Lozada-Martínez et al. (37) destacaron la necesidad de ejecutar estudios que permitan comprender la dinámica fisiopatológica de enfermedades de las cuales se desconoce mucho y en las que se sospecha que la ecología genética y epigenética desempeñan un rol fundamental. Esto es, obtener datos primarios según las características sociodemográficas, clínicas y de pruebas, que sirvan como base para entender el comportamiento de ciertos desenlaces o efectos no deseados.

En este punto, es muy complejo intentar extrapolar resultados obtenidos de estudios en poblaciones que difieren significativamente en su genotipo, fenotipo y epigenética. Dentro de los objetivos de la salud global, se encuentra el 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

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

Autores	Objetivo	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra y desenlace evaluado	Resultados
Qingyou et al. (31)	Determinar si la 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 la 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, los efectos adversos y la 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 la 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, la 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 la midodrina para prevenir episodios sincopales en pacientes con síncope vasovagal recurrente	Revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados	Se incluyeron 7 estudios con un total de 315 pacientes, donde se evaluó el beneficio de usar midodrina vs. placebo o tratamiento tradicional	Se encontró que utilizar la 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 ( $p = 0,003$ )

(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.

Sería interesante estudiar en pacientes con síndrome neurológico o cardiovascular pos-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 las reacciones neuromediadas (39-42). En el 2022 se compartieron los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico internacional que permitió crear el puntaje canadiense de riesgo de síncope (43), el cual incluyó a 2283 individuos con un promedio de edad de 68 años. Este demostró un área bajo la curva de 0,83 (IC95 %: 0,80-0,87), pero el cual sigue en discusión y validación por parte de 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 describir nuevos mecanismos fisiopatológicos, así como a diseñar nuevas dianas terapéuticas (44-50). De esta forma, se puede afirmar que es un tema actual del que no se conoce mucho y del cual depende mucho la caracterización socio-demográfica, 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 método 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 la midodrina respecto a la prevención y control del SVV es limitada, se observa un efecto protector significativo, porque reduce el riesgo de sufrir un 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 INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## REFERENCIAS

1. Hatoum T, Raj S, Sheldon RS. Current approach to the treatment of vasovagal syncope in adults. *Intern Emerg Med.* 2022;18:23-30. <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, Klinghenben 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):237-45. <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):180-8. <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* [internet]. 2008;27(4):112-3. 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. *EP Europace.* 2022;24(7):1171-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euab323>
  14. Jeanmonod R, Sahni D, Silberman M. Vasovagal episode. En: *StatPearls* [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 2022 jul 18]. Disponible en: <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):921-9. <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 Neurosci.* 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, Sentés-Madrid H, Campos-Sánchez M. Pathophysiology of neurally-mediated syncope. *Neurología (English Edition).* 2016;31(9):620-7. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2014.04.015>
  21. Hainsworth R. Pathophysiology of syncope. *Clin Auton Res.* 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;100:434-9. <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:H407-9. <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 cardiovascular baroreflex during vasovagal syncope. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;300:H527-40. <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;95:141-5. [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;93:205-11. <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;590:1839-48. <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):1319-25. <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, Yilmaz A, Atik F, Kavurt AV. Midodrine treatment in children with recurrent vasovagal syncope. *Cardiol Young*. 2021;31(5):817-21. <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):1092-99. <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-Martínez 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-Buelvas A, Moscotte-Salazar LR. Post-COVID 19 neurological syndrome: a new risk factor that modifies the prognosis of patients with dementia. *Alzheimers Dement*. 2022;18(3):542-3. <https://doi.org/10.1002/alz.12459>
  40. Rodríguez-Hernández YA, Villamizar-Gómez FJ, Mantilla-Pardo JC, Robledo-Arias JS, Rahman S, Lozada-Martínez 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-Martínez ID, Pava-Barrios GA, Yoli-Garrido A, Leal-Buitrago A, Rodríguez-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](https://doi.org/10.4103/jpcs.jpcs_69_21)
42. Lozada-Martínez 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):303-4. <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):783-94. <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>
- 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>
- 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>
- 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 de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional