

# El papel del sistema serotoninérgico central en la etiopatogenia del síncope neurocardiogénico

Ronald García Gómez, MD\*

Juan Camilo Guzmán Orduz, MD<sup>†</sup>

Sandra Yaneth Silva Camargo, MD\*

Juan Guillermo Zarruk, MD\*

Patricio López-Jaramillo, MD, PhD\*

Carlos Arturo Morillo, MD\* <sup>†</sup>

Federico Arturo Silva Sieger, MD\* <sup>§</sup>

## Resumen

La implementación de la prueba de mesa basculante en el año 1986 para el diagnóstico de pacientes con síncope recurrente de origen no aclarado, determinó al síncope neurocardiogénico como una de las causas más prevalentes de disfunción autonómica cardiovascular. A pesar de su importancia en términos de salud pública, la fisiopatología del síncope neurocardiogénico no ha sido completamente aclarada, dificultando así la implementación de un enfoque terapéutico apropiado. El reflejo de Bezold-Jarisch propuesto inicialmente como mecanismo causante del síncope neurocardiogénico ha sido recientemente desvirtuado y actualmente se ha sugerido que la etiología del síncope neurocardiogénico puede estar relacionada con alteraciones hormonales y en la neurotransmisión derivadas del sistema nervioso central. Múltiples mecanismos han sido postulados involucrando alteraciones en vías nerviosas centrales y periféricas que llevan a hipotensión y bradicardia súbitas relacionadas con una inhibición del influjo simpático. Recientemente se ha postulado que la alteración del sistema central serotoninérgico podría ser un elemento clave en la fisiopatología del síncope neurocardiogénico. En este papel se revisan algunos aspectos del rol del sistema central serotoninérgico en la regulación de la función cardiovascular, presentando datos que sugieren su potencial participación en el síncope neurocardiogénico. [García R, Guzmán JC, Silva SY, Zarruk JG, López-Jaramillo P, Morillo CA, Silva FA. *El papel del sistema serotoninérgico central en la etiopatogenia del síncope neurocardiogénico. MedUNAB 2005; 8:197-201*].

**Palabras clave:** Síncope neurocardiogénico, sistema nervioso central, sistema central serotoninérgico, serotonina, sistema nervioso autónomo, depresión, ansiedad.

## Summary

The implementation of the tilt test in 1986 as a diagnostic tool for unexplained syncope, established to the neurocardiogenic syncope as the most common cause of recurrent fainting in the general population. Despite its prevalence, the pathophysiology and treatment of the neurocardiogenic syncope remains to be elucidated. It was formerly believed that the Bezold-Jarisch reflex was the triggering factor for neurocardiogenic syncope. However, the evidence against this as a mechanism is now overwhelming. Nowadays, it is suggested that the etiology of the neurocardiogenic syncope is related with hormonal alterations in the central nervous system. Many mechanisms have been implicated involving central and peripheral participation. Recent studies suggest that the central serotonergic system may play an important role in eliciting the vasovagal reaction of the neurocardiogenic syncope by inhibiting sympathetic nervous system. In this article we attempt to review some basic aspects of the central serotonergic system and its role in the regulation of cardiovascular function, present data suggesting its potential role in neurocardiogenic syncope. [García R, Guzmán JC, Silva SY, Zarruk JG, López-Jaramillo P, Morillo CA, Silva FA. *The role of central serotonergic system in neurocardiogenic syncope etiology. MedUNAB 2005; 8:197-201*].

**Key words:** Neurocardiogenic syncope, central nervous system, central serotonergic system, serotonin, autonomic nervous system, mood disorders.

\* Laboratorio de Fisiología Autonómica, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia.

<sup>†</sup> Department of Medicine, Cardiology Division, Arrhythmia Service, Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

<sup>§</sup> Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. Federico Silva Sieger, Fundación Cardiovascular de Colombia, Calle 155A #.23-58, tercer piso, Floridablanca, Santander, Colombia. E-mail: proyectos\_investigacion@fcv.org

Artículo recibido: 5 de mayo de 2005; aceptado: 14 de noviembre de 2005.

## Introducción

El síncope es definido como una pérdida transitoria y autolimitada de la conciencia y el tono postural debido a una reducción en el flujo vascular cerebral. La instauración del síncope es rápida y su recuperación posterior es espontánea y sin secuelas neurológicas aparentes.<sup>1</sup> Inicialmente se reportó una incidencia cumulativa de 2-3% para la población general en 26 años de seguimiento;<sup>2</sup> sin embargo, estudios posteriores han mostrado que la incidencia del síncope a lo largo de la vida varía entre un 17 a 34 % con una mayor frecuencia en adolescentes, ancianos e individuos de sexo femenino.<sup>3,4</sup> Adicionalmente se calcula que un 3% de las consultas de urgencias son debidas a este trastorno.<sup>5</sup>

La implementación en 1986 de la prueba de mesa basculante para el diagnóstico de pacientes con síncope recurrente de origen no aclarado, documentó que un 50-60% de estos pacientes presentan una respuesta vasovagal conocida como síncope neurocardiogénico (SNC), constituyéndose en la causa más prevalente de síncope.<sup>6,7</sup> A pesar de su importancia en términos de salud pública, la fisiopatología del SNC no ha sido completamente aclarada, dificultando así la implementación de un enfoque terapéutico apropiado.<sup>8-11</sup> Múltiples mecanismos han sido postulados involucrando alteraciones en vías nerviosas centrales y periféricas que llevan a hipotensión y bradicardia súbitas relacionadas con una inhibición del influjo simpático.<sup>6,12</sup> El reflejo de Bezold-Jarisch propuesto inicialmente como mecanismo causante del SNC<sup>13</sup> ha sido recientemente desvirtuado, en parte debido a la presentación de SNC en sujetos que han sido sometidos a trasplante cardiaco y que por lo tanto están denervados, lo que sugiere que la activación de los mecanorreceptores no es indispensable para desencadenar los reflejos neurocardiogénicos.<sup>14</sup>

Existe evidencia que sugiere que la etiología del SNC puede estar relacionada con alteraciones hormonales derivadas del sistema nervioso central. Recientemente se ha postulado al sistema central serotoninérgico (SCS) como un elemento clave en la fisiopatología del SNC.<sup>15</sup> Diversas regiones del tallo cerebral inervadas por el SCS, como el núcleo del tracto solitario y la región preóptica anterior hipotalámica, participan en el control de la frecuencia cardiaca y la presión arterial sistémica.<sup>16</sup> Adicionalmente, la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la liberación de prolactina se encuentran reguladas en gran parte por el influjo del SCS.<sup>17</sup> Estudios recientes utilizando un inhibidor de la recaptación de serotonina han reportado que el uso de estos medicamentos puede ser efectivo en el tratamiento de pacientes con SNC recurrente, sugiriendo un papel importante del sistema central serotoninérgico-corticotrópico en la fisiopatología del trastorno.<sup>18</sup>

El objetivo del presente artículo es revisar la fisiopatología del SNC enfocada a la participación del sistema serotoni-

nérgico como factor central en el desencadenamiento de las respuestas fisiológicas vasculares asociadas al SNC.

## Mecanismo reflejo de Bezold-Jarisch

Diversos cambios hemodinámicos preceden la presentación del SNC en sujetos expuestos a estímulos como estrés ortostático, deshidratación o hipovolemia. Estos cambios se caracterizan inicialmente por incremento de la resistencia vascular periférica y consecuentemente de la presión arterial diastólica y disminución asociada de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Posteriormente ocurre un aumento progresivo de la frecuencia cardiaca, y, por último, un aumento reflejo de la actividad vagal que ocasiona una disminución abrupta de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, lo que resulta en hipoperfusión cerebral y la presentación del episodio sincopal.<sup>19</sup>

Uno de los puntos más controvertidos en la fisiopatología del SNC ha sido la identidad del estímulo desencadenante del aumento del tono vagal y la presentación abrupta de vasodilatación y bradicardia en los sujetos que padecen esta patología. Inicialmente se consideró que los sujetos con SNC experimentaban una disminución del llenado ventricular cardiaco y una estimulación paradójica de los receptores ventriculares (reflejo de Bezold-Jarisch), y se aceptó como el mecanismo responsable disparador de la respuesta vasovagal observada en el SNC. Sin embargo, actualmente existe gran evidencia desvirtuando el rol de este mecanismo en la etiopatología del SNC.<sup>19-22</sup> Este reflejo solo ha sido demostrado con la administración endovenosa de agentes químicos y no con estímulos mecánicos. Estudios ecocardiográficos han mostrado que el SNC no se asocia necesariamente con un corazón con bajo volumen telediastólico.<sup>23</sup> Adicionalmente, Fitzpatrick et al evidenciaron episodios de síncope vasovagal en sujetos con trasplante cardiaco reciente y por consiguiente con un corazón denervado.<sup>14</sup> Actualmente se considera que la reacción vasovagal del SNC podría ser mediada por una interrelación de mecanismos centrales y periféricos asociados a la liberación de factores neuroendocrinos a nivel del sistema nervioso central.<sup>24</sup>

## El sistema central serotoninérgico y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

El sistema central serotoninérgico (SCS) es una red neuronal del sistema nervioso central que interviene en el control de diferentes procesos fisiológicos que incluyen la regulación del estado del ánimo, la frecuencia cardiaca, la presión arterial, el apetito, la temperatura corporal, la nocicepción, el sueño y funciones endocrinas como la liberación de hormonas hipotalámicas liberadoras de hormonas hipofisarias y neurohormonas como la prolactina, el cortisol y la hormona del crecimiento.<sup>25</sup>

La actividad central serotoninérgica influye de manera importante sobre el control cardiovascular. En zonas

del tallo cerebral donde se produce la integración central del sistema nervioso autónomo que interviene en la homeostasis cardiovascular (núcleo del tracto solitario, área ventrolateral vasopresora y corteza hipotalámica preóptica), se ha identificado una densa población de neuronas serotoninérgicas con sus respectivos receptores de membrana. La estimulación de receptores postsinápticos  $5HT_2$  incrementa la descarga nerviosa simpática y por consiguiente la presión arterial,<sup>26</sup> mientras que la estimulación de los receptores  $5HT_1$  disminuye la presión arterial y la frecuencia cardíaca mediante un aumento del tono vagal mediado centralmente.<sup>27</sup> La propuesta de que el SCS puede estar involucrado en la génesis del SNC parte de experimentos realizados en animales, involucrando específicamente receptores  $5HT_1$  en el área presora ventrolateral. En estos estudios se observó que la inyección intracerebral de 5-hidroxytriptofano ( $5-HT_p$ ), un precursor de la serotonina, produjo una disminución abrupta de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la actividad simpática nerviosa en los animales expuestos.<sup>28, 29</sup> Adicionalmente, cuando la síntesis de serotonina en el sistema nervioso central de los animales fue bloqueada con p-clorofenilalanina, la fase hipotensiva en respuesta a una hemorragia fue anulada. Es ampliamente conocido que esta fase hipotensiva es mediada por estímulos vagales, lo que indica que la serotonina cumple un papel fundamental en la regulación del tono vagal.<sup>30</sup>

El SCS también se encuentra comunicado con el sistema corticotrópico a través de conexiones a nivel del núcleo paraventricular del hipotálamo, el cual hace parte del eje hipotalamo-hipofisis-glandula adrenal (HHA) que modula la liberación de cortisol. El cortisol interviene en las respuestas fisiológicas al estrés que incluyen el ejercicio, ansiedad, depresión, inanición e insomnio manteniendo un metabolismo hiperdinámico asociado a un estado hiperadrenérgico.<sup>31</sup>

La liberación de serotonina en las proyecciones del núcleo del rafé que se dirigen al hipotálamo, resulta en la secreción aumentada de prolactina, hormona adrenocorticotrófica y hormona del crecimiento, además de liberación de cortisol en la glándula adrenal. Diversas pruebas han sido utilizadas para evaluar la respuesta del SCS en sujetos con SNC. La más utilizada ha sido la cuantificación de los niveles plasmáticos de hormonas como el cortisol, ACTH o prolactina en respuesta a estímulos farmacológicos o estrés cardiovascular producido por el ortostatismo durante la realización de mesa basculante.

Theodorakis et al<sup>15, 32</sup> documentaron un aumento significativo de la prolactina y el cortisol durante la reacción vasovagal inducida por la prueba de mesa basculante en pacientes con SNC. Adicionalmente estos autores estudiaron la respuesta hormonal del SCS en pacientes con SNC y en sujetos controles por medio de la administración endovenosa de un inhibidor de la recaptación de serotonina (clomipramina), encontrando un aumento significativo en las concentraciones de cortisol y prolactina

en los sujetos con SNC. Sin embargo, el aumento de las concentraciones hormonales observado en estos estudios fue estadísticamente significativo solo posterior a la presentación del síncope. Estos autores concluyeron que las altas concentraciones de hormonas encontradas durante el estrés ortostático podrían ser el reflejo de la hiperactivación del SCS. Sin embargo, la intervención de otros sistemas endocrinos puede también determinar la liberación de estas hormonas como respuesta a otro estímulo, lo que dificulta la interpretación de este tipo de pruebas. En un estudio realizado por nuestro grupo, no encontramos alteraciones en las concentraciones de cortisol y prolactina durante la mesa basculante.<sup>33</sup> En este estudio se realizaron mediciones en forma basal y durante el ortostatismo previo a la presentación de SNC documentando que no existe una respuesta basal crónica alterada en la función del eje HHA. La presentación del episodio sincopal y la hipoperfusión cerebral asociada a la reacción vasovagal, pueden activar la liberación de diversos factores endocrinos que consecuentemente alteran la secreción de sustancias como la noradrenalina, arginina, vasopresina y angiotensina II envueltas en la regulación de la secreción de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), lo que sugiere que la respuesta alterada del eje HHA, reportada previamente por otros autores, puede ser una consecuencia derivada del estrés ocasionado por la presentación de la respuesta vasovagal característica del SNC y no ser una condición basal crónica en estos pacientes.

## Alteraciones del estado del ánimo y SNC

Otra observación que soporta un papel protagónico del SCS en la génesis del SNC es la alta prevalencia de trastornos del estado del ánimo encontrada en estos pacientes. Nuestro grupo reportó una marcada diferencia en los puntajes de las escalas para depresión y ansiedad aplicadas a pacientes con SNC y sujetos controles sometidos a prueba de mesa basculante diagnóstica.<sup>34</sup> Adicionalmente, encontramos una alta prevalencia de trastorno depresivo asociado a una prueba de mesa basculante positiva. Se encontró que 37.1% de los sujetos con SNC presentaron puntaje positivo para depresión en comparación con 14.2% del grupo control ( $p=0.02$ ). De igual manera se halló un mayor porcentaje de ansiedad en los sujetos con SNC en comparación con los controles [(48.5%) vs (22.5%),  $p=0.02$ ]. Un alto porcentaje (35%) de los sujetos con diagnóstico de SNC presentaban comorbilidad de trastorno depresivo y ansioso en el momento de la evaluación.<sup>35</sup> La relación entre enfermedad psiquiátrica y SNC ha sido ampliamente estudiada. En un estudio realizado en 414 pacientes con síncope inexplicado, los cuales fueron sometidos a una entrevista psiquiátrica estructurada, se encontró una prevalencia general para trastorno psiquiátrico de cualquier tipo del 20 %, depresión mayor en el 9.9% y trastorno de ansiedad generalizada en el 7.2 %. Adicionalmente, los pacientes con trastorno psiquiátrico presentaron una mayor recurrencia anual de episodios sincopales.<sup>36</sup> En algunos estudios clínicos los inhibidores de recaptación de serotonina han mostrado ser efectivos en la prevención

del SNC. Los primeros ensayos que emplearon inhibidores de la recaptación de serotonina en SNC fueron publicados por Grubbs et al, sin embargo estos estudios no fueron controlados con placebo. El autor reportó un porcentaje de éxito (ausencia de síncope) del 68.7% en sujetos que recibían fluoxetina 20 mg diariamente<sup>37</sup> y de 70.6% en aquellos sujetos que recibían sertralina 50 mg/día<sup>38</sup> en un periodo de seguimiento de 19 y 12 meses, respectivamente. Un estudio reciente controlado con paroxetina mostró que después de un mes de tratamiento 62% de los pacientes recibiendo medicamento activo tenían una mesa basculante negativa en comparación con un 38% en el grupo de pacientes con placebo.<sup>18</sup> El metabolismo neurohormonal puede ser alterado por factores como el estrés, la ansiedad, así como por la actividad epiléptica, dando como resultado la pérdida de integración de las funciones cerebrales.<sup>39</sup> Estos cambios son instaurados rápidamente, especialmente en los sujetos con predisposición debido a un defecto preexistente en la producción de neurotransmisores.<sup>40</sup> Se ha propuesto que algunos sujetos presentan predisposición para SNC como consecuencia de bajos niveles de producción de serotonina. Esta situación conduciría a un incremento compensatorio en la densidad de los receptores postsinápticos, resultando en un tipo de hipersensibilidad con fluctuaciones abruptas de liberación de serotonina.<sup>37, 38</sup>

La prevalencia de depresión y ansiedad reportada en estudios previos es mucho menor a la encontrada en nuestro grupo de pacientes con SNC. Esto puede ser explicado por el bajo promedio de edad de nuestra población con SNC ( $25.3 \pm 5.1$ ), ya que se ha observado que la comorbilidad psiquiátrica en sujetos con SNC es más frecuente a edades tempranas. Así, Linzer et al<sup>41</sup> encontraron que los pacientes con SNC y enfermedad psiquiátrica asociada eran más jóvenes que quienes no la tenían. Además presentaban una mayor afección física y social debido a la mayor presencia de síntomas prodrómicos y episodios sincopales. Estos resultados también podrían derivarse de una mayor prevalencia de trastornos del estado del ánimo en la población colombiana. Sin embargo, el reciente estudio nacional de salud mental mostró una prevalencia para trastornos del ánimo del 15% a lo largo de la vida,<sup>42</sup> comparable con la prevalencia observada en otras poblaciones, como la estadounidense donde la depresión mayor afecta un 17% de la población alguna vez en la vida.<sup>43</sup>

Al momento no es posible establecer si los síntomas de depresión y ansiedad son el resultado del deterioro de la calidad de vida que presentan los pacientes con SNC, o si un estado de ánimo alterado pueda ser el desencadenante de la presentación de los episodios sincopales. Sin embargo, es bien conocido que estímulos emocionales o dolorosos en poblaciones susceptibles pueden desencadenar una reacción vasovagal con bradicardia sinusal e hipotensión sistémica, aún en ausencia de estrés gravitacional. Estos eventos pueden ser originados por estímulos corticales que potencien los impulsos aferentes cardiacos y así desencadenen una reacción vasovagal.

El sistema límbico en respuesta a estímulos emocionales puede afectar directamente los centros medulares cardiovasculares produciendo una inhibición de la actividad simpática y un predominio vagal con la consecuente hipotensión y bradicardia observadas en el SNC.<sup>44</sup>

## Conclusión

En conclusión, los datos de estudios recientes desvirtúan la teoría tradicional de estimulación paradójica de mecanorreceptores ventriculares como proceso patogénico principal del SNC, y sugieren que la hiperactividad del SCS y una sensibilidad aumentada de sus receptores, lo cual ocasiona inhibición de la actividad del sistema nervioso simpático, juegan un papel determinante en la provocación de la hipotensión y bradicardia características de este trastorno. La alta comorbilidad con trastornos del estado del ánimo puede contribuir como desencadenante y agravante de la sintomatología de esta enfermedad.

## Agradecimientos

El Instituto para el Desarrollo de la Ciencia y Tecnología en Colombia (Colciencias) apoyó parcialmente el desarrollo de este artículo (Proyecto N. 6566-04-11787). Ronald García recibió una beca dentro del programa "Joven Investigador" del Instituto para el Desarrollo de la Ciencia y Tecnología en Colombia (Colciencias), 2003-2005.

## Referencias

1. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope - Update 2004 The Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:2054-72.
2. Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, Wolf PA. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study. *Stroke* 1985; 16:626-9.
3. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003. 15; 91:1006-8, A8.
4. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, et al. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004; 14 (S1):9-17.
5. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982; 73:15-23.
6. Morillo CA, Villar JC. Neurocardiology. Neurogenic syncope. *Baillieres Clin Neurol* 1997; 6:357-80.
7. Morillo CA, Ellenbogen KA, Klein GJ. Head-up tilt testing: the balance of evidence. *Br Heart J* 1995; 73:583.
8. Morillo CA, Leitch JW, Yee R, Klein GJ. A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1843-8.

9. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003; 289:2224-9.
10. Morillo CA, Baranchuk A. Current management of syncope: treatment alternatives. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004; 6:371-83.
11. Sheldon R, Morillo C, Krahn A. Management of vasovagal syncope: 2004. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2:915-23.
12. Akhtar M, Jazayeri M, Sra J. Cardiovascular causes of syncope. Identifying and controlling trigger mechanisms. *Postgrad Med* 1991; 90:87-94.
13. Öberg B, Thorén P. Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval vein in the cat - a possible cause of the vasovagal reaction. *Acta Physiol Scand* 1972; 85:164-73.
14. Fitzpatrick AP, Banner N, Cheng A, Yacoub M, Sutton R. Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1132-7.
15. Theodorakis GN, Markianos M, Livanis EG, Zarvalis E, Flevari P, Kremastinos DT. Hormonal responses during tilt-table test in neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1997; 79:1692-5.
16. Saxena PR, Villalon CM. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (S7):S17-34.
17. Meltzer HY, Maes M. Effects of buspirone on plasma prolactin and cortisol levels in major depressed and normal subjects. *Biol Psychiatry* 1994; 35:316-23.
18. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1227-30.
19. Hainsworth R. Pathophysiology of syncope. *Clin Auton Res* 2004; 14(S1):18-24.
20. Morillo CA, Ellenbogen KA, Pava LF. Pathophysiologic basis for vasodepressor syncope. *Cardiol Clin* 1997; 15:233-49.
21. Ellenbogen KA, Morillo CA, Wood MA, Gilligan DM, Eckberg DL, Smith ML. Neural monitoring of vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:788-94.
22. Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA, Beightol LA, Hoag JB, Tahvanainen KU, et al. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation* 1997; 96:2509-13.
23. Liu JE, Hahn RT, Stein KM, Markowitz SM, Okin PM, Devereux RB, et al. Left ventricular geometry and function preceding neurally mediated syncope. *Circulation* 2000; 101:777-83.
24. Hainsworth R. Syncope: what is the trigger? *Heart* 2003; 89: 123-4.
25. Fuller RW. Neural functions of serotonin. *Sci Am Med* 1995; 4: 48-57.
26. Dabire H. Central 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors in blood pressure regulation. *Therapie* 1991; 46:421-9.
27. Dabire H, Cherqui C, Fournier B, Schmitt H. Comparison of effects of some 5-HT<sub>1</sub> agonists on blood pressure and heart rate of normotensive anaesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 1987; 140: 259-66.
28. Baum T, Shropshire AT. Inhibition of efferent sympathetic nerve activity by 5-hydroxytryptophan and centrally administered 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology* 1975; 14: 227-33.
29. Kuhn DM, Wolf WA, Lovenberg W. Review of the role of the central serotonergic neuronal system in blood pressure regulation. *Hypertension* 1980; 2:243-55.
30. Morgan DA, Thoren P, Wilczynski EA, Victor RG, Mark AL. Serotonergic mechanisms mediate renal sympathoinhibition during severe hemorrhage in rats. *Am J Physiol* 1988; 255: H496-502.
31. Ruggiero DA, Underwood MD, Rice PM, Mann JJ, Arango V. Corticotropin-releasing hormone and serotonin interact in the human brainstem: behavioral implications. *Neuroscience* 1999; 91:1343-54.
32. 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.
33. Guzmán JC, Garcia RG, López-Jaramillo P., Dillenburg R, Kamath M, Conolly S, Morillo C. Is central serotonergic response to orthostatic stress chronically impaired in patients with neurocardiogenic syncope? *Clin Auton Res* 2004; 14:308j (abstract).
34. Guzmán JC, Vesga FA, Silva FA, Lindarte MA, Morillo CA. Is depression a characteristic or a cause of neurocardiogenic syncope? *Clin Auton Res* 2002; 12:314 (abstract).
35. Guzmán JC, Vesga BE, Silva FA, Lopez-Jaramillo P, Morillo CA. Vasovagal syncope and major depression: a common autonomic dysfunction. *PACE* 2003; 26(part II):1070 (abstract).
36. Kapoor WN, Fortunato M, Hanusa BH, Schulberg HC. Psychiatric illnesses in patients with syncope. *Am J Med* 1995; 99:505-12.
37. Grubb BP, Wolfe DA, Samoel D, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliot L. Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistant upright tilt induced syncope. *PACE* 1993; 16:458-64.
38. Grubb BP, Samoel D, Kosinski D, Kip K, Brewster P. Use of sertraline in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:490-4.
39. Crippen D. Stress, agitation and brain failure in critical care medicine. *Crit Care Q* 1992; 15:52-74.
40. Crippen D. Understanding the neurohumoral causes of anxiety in the ICU. *J Crit Illness* 1995; 10:550-60.
41. Linzer M, Varia I, Pontinen M, Divine GW, Grubb BP, Estes NA 3<sup>rd</sup>. Medically unexplained syncope: relationship to psychiatric illness. *Am J Med* 1992; 92:18S-25S.
42. Estudio nacional de salud mental, Colombia, 2003. Ministerio de la Protección Social. República de Colombia.
43. Bloom BS. Prevalence and economic effects of depression. *Manag Care* 2004; 13:9-16.
44. Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM. Neural circulatory control in vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:753-63.