



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^o Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

Síncope Vaso-Vagal o mediado neuralmente

Dr. Oscar A. Pellizzón(*)

El síncope vasovagal (S V-V) es una entidad bien conocida desde hace muchos años, cuyas características clínicas fueron magistralmente descriptas por Sir Thomas Lewis a principios del siglo pasado (1).

El S V-V es un problema frecuente y numerosos estudios epidemiológicos demostraron que tiene una prevalencia a lo largo de la vida del 20-40% y además, muchas personas sincopan recurrentemente (2).

Esta alteración es común en niños como en ancianos. Se estima que uno de cada cinco niños tendrá un episodio sincopal antes de los 15 años (3) y aunque tienen un curso benigno genera mucha ansiedad en los padres, en el niño y a veces en el médico que lo atiende. La epidemiología del síncope en el anciano no se ha estudiado adecuadamente. De los datos disponibles, la incidencia de síncope en mayores de 70 años es del 6% por año, con una prevalencia del 10% y una tasa de recurrencia a los dos años del 30% (4). En este grupo etario la benignidad del síncope es relativa ya que hay que tener en cuenta las cardiopatías, las arritmias y la administración de drogas vasoactivas.

Definición

El S V-V o mediado neuralmente se refiere a una respuesta refleja que cuando se dispara produce vasodilatación y/o bradicardia, sin embargo, la contribución de cada uno de estos factores a la hipotensión e hipoperfusión cerebral pueden diferir considerablemente (5).

Tabla I. Clasificación del síncope neuralmente mediado

Síncope vasovagal	Típico o clásico
	Atípico
Síncope seno carotídeo	
Síncope situacional	Hemorragia aguda
	Tusígeno
	Miccional (post-miccional)
	Defecatorio
	Dolor abdominal
	Post-ejercicio
	Post-prandial
Neuralgia del glossofaríngeo	

Los eventos que pueden desencadenar este síndrome varían sustancialmente entre los pacientes (tabla I).

El "clásico S V-V" es generado por stress emocional u ortostático y se diagnostica fácilmente con el interrogatorio.

El "síncope del seno carotídeo" ocurre por la manipulación mecánica del seno carotídeo y puede ser reproducido con el masaje del mismo.

El "síncope situacional" está relacionado con un escenario específico (deglución, micción, toser, defecación).

Pero muy a menudo el S V-V no tiene una presentación "clásica", y son aquellos que no tienen claros eventos disparadores o síntomas premonitorios. Estas formas son diagnosticadas por criterios clínicos mínimos, exclusión de otras causas de síncope (ausencia de cardiopatía estructural) y respuesta positiva al Tilt Test (TT o prueba de basculación) o al masaje del seno carotídeo.

El espectro clínico del S V-V presenta mucha superposición entre estas formas clínicas, además, es la causa más frecuente de síncope. En un estudio poblacional que incluyó más de 1.600 pacientes, el S V-V ocurrió en el 50% de los casos (5).

Sin embargo, un reflejo anormal juega un rol importante en otras condiciones clínicas que causan síncope. Por ejemplo, en la estenosis valvular aórtica o en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva no solo existe una restricción al flujo sanguíneo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo sino que puede ser debido a una vasodilatación refleja inapropiada y/o arritmias cardíacas. Igualmente, un componente neural

(*)Dr. Oscar A. Pellizzón

- Jefe Sección Arritmias, H. P. del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina
- Jefe Unidad Coronaria, H. P. del Centenario, Rosario, Santa Fe, Argentina
- Docente de pre y postgrado. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina
- Ex Presidente Comité de Arritmias, Sociedad de Cardiología de Rosario, Santa Fe, Argentina
- Ex Presidente Comité de Arritmias, Federación Argentina de Cardiología

reflejo parece establecerse cuando un síncope ocurre durante una bradi o taquiarritmia (6-9).

Diagnóstico

El diagnóstico puede hacerse por la historia clínica, por respuestas positivas a las pruebas empleadas o por la exclusión de otras causas (Tabla II).

Tabla II. Métodos diagnósticos en el S V-V.

Muy útiles

- Historia clínica
- Masaje del seno carotídeo
- Tilt Test
- Loop recorder implantable

Poco útiles

- Test de adenosina
- Monitoreo Holter

Historia. La evaluación del S V-V comienza con una cuidadosa historia clínica, examen físico que incluye la medición de la presión arterial acostado y de pie (para observar ortostatismo) y un ECG de 12 derivaciones. En muchos pacientes sin cardiopatía la clínica es tan evidente que no son necesarios otros exámenes. Las situaciones que nos sugiere este síndrome serían las siguientes:

- El S V-V es diagnosticado cuando ocurre ante eventos precipitantes como temor, dolor intenso, stress emocional, instrumentación, posición de pie durante mucho tiempo y generalmente asociado a síntomas prodrómicos.
- El síncope situacional se diagnostica cuando ocurre durante o inmediatamente después de la micción, defecación, tos o deglución.

Comúnmente la evaluación inicial se dirige hacia la sospecha del diagnóstico cuando se observa algunas de las características señaladas en la tabla III. Cuando el S V-V es sospechado debe ser confirmado con pruebas dirigidas.

El valor de la historia clínica disminuye en los ancianos. En un estudio reciente, la historia clínica sola fue capaz de definir el diagnóstico en el 38% de los pacientes < 65 años y en el 9% en los > 65 años (10).

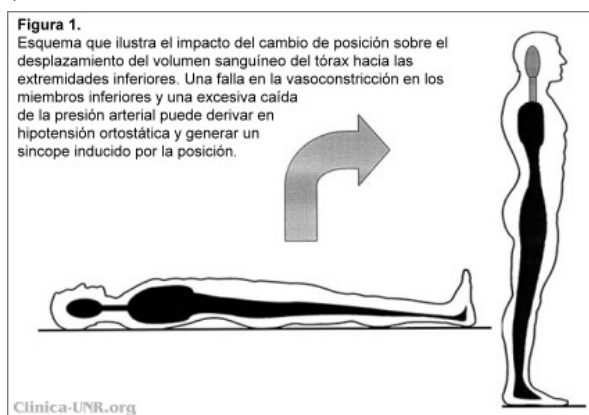
Tabla III. Características clínicas sugestiva de S V-V.

Sin cardiopatía estructural
Larga historia de síncope
Después de un dolor, temor, stress emocional
Mucho tiempo de pie, amontonamiento, ambiente caluroso
Náusea y vómito asociado al síncope
Post prandial
Con rotación de la cabeza, presión del seno carotídeo
Post ejercicio

Masaje del Seno Carotídeo. Es diagnóstico cuando hay una respuesta anormal a la compresión del seno carotídeo (hipersensibilidad del seno carotídeo). Un reflejo cardioinhibitorio y vasodepresor son producidos usualmente con el masaje. Si se genera una respuesta asistólica es conveniente evaluar la fase vasodepresora (que a veces puede estar oculta) repitiéndose el masaje

con la administración de atropina 1 mg/EV. La correcta determinación del reflejo vasodepresor es de importancia práctica ya que la terapia con un marcapasos es más efectiva en la forma cardioinhibitoria. Una respuesta positiva es definida cuando ocurre una asistolia de > 3 segundos y/o caída de la presión arterial sistólica > 50 mmHg. Sin embargo, una respuesta anormal puede ser observada en sujetos sin síncope. El síndrome es diagnosticado erróneamente en la mitad de los casos si el masaje no se realiza en posición de pie (11). La principal complicación del masaje del seno carotídeo es la provocación de un accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular y si hubiera algún riesgo debe ser evitado. Por lo tanto, esta prueba se recomienda en mayores de 40 años con síncope de origen desconocido (5).

Tilt Test o prueba de basculación. Al pasar de la posición supina a la erecta hay un gran cambio del flujo sanguíneo del tórax al sistema venoso por debajo del diafragma y esto forma la base para el uso del TT (fig 1).



El TT puede ser considerado como un modelo experimental que permite provocar, de forma relativamente controlada, respuestas vasovagales en pacientes susceptibles. Esto ha permitido conocer mejor diversos aspectos de los mecanismos fisiopatológicos del S V-V, como por ejemplo, el comportamiento del árbol vascular, los cambios de la volemia, las alteraciones de la contractilidad miocárdica previas al episodio, las variaciones en la secreción de catecolaminas, las modificaciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca o en el tráfico simpático, entre otros. Asimismo, mediante la observación del comportamiento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante el TT se han podido caracterizar diferentes patrones, lo que ha permitido establecer una clasificación de las respuestas vasovagales (tabla IV). Así, es indudable que la utilización del TT ha contribuido de manera importante a la mejoría de nuestro conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos y sobre la caracterización clínica del S V-V.

Protocolo. Desde 1986 hasta la fecha se han utilizado diferentes protocolos y diferentes drogas para sensibilizar la prueba. Los datos de tres estudios

Tabla IV. Clasificación de las respuestas positivas durante el Tilt Test.

Tipo 1 mixto: La frecuencia cardíaca disminuye en el momento del síncope y la frecuencia ventricular: a) no es < 40 lat/min o b) < 40 lat/min durante menos de 10 seg con o sin asístole menor de 3 seg. La presión arterial cae antes de la bradicardia.

Tipo 2 A cardioinhibitorio sin asístole: Disminución de la frecuencia cardíaca a menos de 40 lat/min por más de 10 seg pero con asístole menos de 3 seg. La presión arterial disminuye antes de la bradicardia.

Tipo 2 B cardioinhibitorio con asístole: Con asístole mayor de 3 seg. La presión arterial cae antes o coincide con la bradicardia.

Tipo 3 vasodepresor: Caída de la presión arterial sin una disminución > 10% de la frecuencia cardíaca máxima en el momento del síncope.

mostraron una respuesta positiva del 69% con una especificidad del 94% (12-14). Aunque no hay un protocolo "gold standard" existen algunos que son mayoritariamente aceptados. El denominado "protocolo italiano" (15) es uno de ellos. Tal método consiste en:

- Una fase de posición supina de al menos 5 min.
- Prueba de basculación con un ángulo de 60-70°.
- Una fase pasiva > 20 min y < 45 min.
- Una fase provocada farmacológicamente con isoproterenol EV o nitroglicerina sublingual si la fase pasiva es negativa. La fase provocada con drogas debe ser de 15-20 min. Las drogas utilizadas son:
 - Isoproterenol: se utiliza como una infusión continua comenzando con 1 mcg/min hasta 3 mcg/min para incrementar la frecuencia cardíaca en un 20-25% de la basal.
 - Nitroglicerina sublingual: se utiliza en forma de spray con una dosis fija de 400 mcg. En nuestro medio esta preparación no existe, por lo que suele utilizarse dinitrato de isosorbide sublingual (16).
- El punto final de la prueba de basculación es la reproducción del síncope o finalización del tiempo estipulado incluyendo el desafío con drogas.

Nuestro grupo utiliza un protocolo de prueba de basculación semejante al protocolo italiano pero para la fase provocada farmacológicamente utiliza 0,625 mg de dinitrato de isosorbide sublingual. Los porcentajes de positividad son semejantes a los otros protocolos y no se ha observado respuesta exagerada a los nitritos (17). Cuando se utilizan dosis mayores se corre el riesgo de provocar porcentajes variables de falsos positivos (18-20). Si el TT en pacientes sin cardiopatía estructural reproduce el síncope es considerado diagnóstico y no se necesitan más estudios. En cambio, en pacientes con cardiopatía estructural antes de realizar un TT se debe excluir a las arritmias u otras causas.

Respuesta al Tilt Test. El TT demostró que antes que ocurre la pérdida de la conciencia existe una reacción vasovagal que dura aproximadamente 3 min. Una

disminución de la PAS por debajo de 90 mmHg está asociado con síntomas que predicen el síncope y cuando es menor de 60 mmHg siempre está asociada al síncope. Durante la fase prodrómica, la PA disminuye marcadamente y esta caída precede a la bradicardia. Durante la fase sincopal, un reflejo cardioinhibitorio de intensidad variable (que va de una ligera bradiacardia a una asístole de varios segundos) es frecuente y contribuye a la pérdida del conocimiento.

Durante el TT pueden ocurrir formas poco frecuentes, como casos de incompetencia cronotrópica o el llamado síndrome de taquicardia ortostática postural (21).

Rol del Tilt Test en la evaluación del tratamiento. Los estudios controlados demostraron que aproximadamente el 50% de los pacientes con un TT positivo basal luego fueron negativos cuando se los repitió bajo tratamiento o con placebo (22-24). El mecanismo del síncope inducido por el TT frecuentemente fue diferente del que ocurrió espontáneamente cuando los pacientes fueron estudiados con un sistema "loop recorder" implantable (25). Estos datos demuestran que el uso del TT para evaluar la efectividad de diferentes tratamientos tiene limitaciones importantes.

Complicaciones. El TT es un estudio seguro y las complicaciones son muy bajas. La ocurrencia de una asístole prolongada durante el estudio no es considerada una complicación, sino el punto final del procedimiento.

Test de la Adenosina. Recientemente se la ha propuesto como una herramienta para la investigación de pacientes con síncope de origen desconocido (26). Este estudio requiere de la administración en bolo de 20 mg de ATP durante monitoreo ECG. Una asístole de > 6 seg o un bloqueo AV que dura al menos 10 seg es considerado anormal. El valor diagnóstico y predictivo todavía tiene que ser confirmado en estudios prospectivos.

Monitoreo electrocardiográfico continuo. El estudio Holter es diagnóstico cuando hay una correlación entre el síncope y una anomalía del ritmo cardíaco (bradiarritmia o taquiarritmia). Por otro lado, el Holter excluye una causa arrítmica cuando existen síncope y no hay variaciones en el ritmo cardíaco.

La gran mayoría de los pacientes con S V-V están libres de síntomas durante semanas, meses o años. La revisión de 8 estudios donde se utilizó al Holter determinó que en el 4% (rango 1-20%) hubo una correlación entre el síntoma y arritmias. La verdadera ayuda diagnóstica del Holter convencional en la población general es del 1-2%. Por lo tanto este método solo está indicado en aquellos que tengan síncope o presíncope muy frecuentes.

Recientemente ha emergido para la evaluación diagnóstica del síncope el método denominado loop recorder implantable. Este es un dispositivo que se implanta subcutáneamente y graba el ritmo cardíaco en el momento que sobreviene el síntoma y posteriormente el médico puede analizar esa situación. Existen 4 estudios (21,27-29) que utilizaron este

dispositivo e incluyeron 247 pacientes demostrando una correlación entre síncope y ECG en 84 pacientes (34%); de éstos pacientes el 52% presentó bradicardia o asístole, el 11% tuvo taquicardia y en el 37% no hubo variación en el ritmo. Por lo tanto este dispositivo puede ser utilizado en pacientes con síncope de origen desconocido que presentan traumatismos durante los mismos y para confirmar la causa (bradicardia) antes de implantar un marcapasos. Con este dispositivo se obtiene el registro ECG, pero no sabemos qué ocurre con la PA u otros factores que están involucrados en el síncope. Esto es una limitación importante. Los investigadores del ISSUE (30) propusieron una clasificación que debe ser tomada solamente si se utiliza el loop recorder implantable (método que no es rutinariamente utilizado en nuestro medio).

Tratamiento

El primer tratamiento para el S V-V es la educación y el señalamiento de que es una condición benigna. En general, esto sólo es suficiente.

La modificación o suspensión de drogas hipotensoras es otra medida de primera línea para prevenir las recurrencias, particularmente en los ancianos.

El tratamiento no es necesario para pacientes que han presentado un episodio aislado de síncope y no ocurrió en una situación de alto riesgo (5).

El tratamiento del S V-V puede ser necesario en algunas situaciones:

- Cuando es muy frecuente y altera la calidad de vida.
- Cuando es recurrente e impredecible (ausencia de pródromos) y expone al paciente a traumatismos.
- Cuando ocurre durante alguna actividad de riesgo (conductores, operarios de maquinarias, etc.).

El tratamiento "físico no farmacológico" está emergiendo como una nueva línea de tratamiento (31). En pacientes altamente motivados la prescripción de períodos progresivamente prolongados en posición de pie, llamado "tilt training", puede reducir la recurrencia. Sin embargo, esto es poco práctico debido a la baja adherencia de los pacientes (32).

Dos estudios clínicos demostraron que maniobras de contrapresión isométrica de piernas (entrecruzamiento) o de los brazos son capaces de inducir un significativo incremento de la presión arterial evitando o retrasando la pérdida de conocimiento (33).

Muchas drogas han sido usadas para el tratamiento del SV-V (betabloqueantes, disopiramida, escopolamina, clonidina, teofilina, inhibidores de la recaptación de la serotonina, etc.). En general los resultados fueron satisfactorios en ensayos no controlados y de corta duración, pero cuando fueron controlados con placebo y de mayor tiempo de seguimiento no demostraron beneficios. Solamente dos estudios bien diseñados de mediano tamaño fueron realizados, uno evaluando etilefrina (22) y el otro atenolol (34) y ambos no pudieron demostrar una superioridad de la droga sobre

el placebo. Los betabloqueantes fallaron en demostrar efectividad en 5 de 6 estudios controlados (30,35-39). Por lo tanto hasta la fecha no hay datos suficientes para usar drogas en el tratamiento del S V-V.

El marcapasos para el S V-V ha sido estudiado en 5 ensayos multicéntricos (40-44) tres de los cuales dieron resultados positivos y dos negativos. En conjunto, se evaluaron 381 pacientes donde el síncope recurrió en el 21% de los pacientes marcapaseados y en el 44% de los no marcapaseados. Sin embargo, todos los estudios tuvieron limitaciones, en particular, en lo concerniente a los criterios de selección de los pacientes pre-implante quienes podían beneficiarse de la terapia marcapasos. Por lo tanto el rol de este tratamiento no está bien establecido.

El tratamiento del síndrome del seno carotídeo está guiado por los resultados del masaje del seno carotídeo. El marcapasos doble cámara es el tratamiento de elección cuando la bradicardia fue documentada. La terapia médica fue abandonada, pero a veces drogas vasoconstrictoras deben asociarse al marcapasos cuando el reflejo vasodepresor es el predominante (5,45).

Los síncope situacionales deben ser tratados evitando la situación que los genera. Sin embargo, esto a veces puede ser difícil.

Bibliografía

1. Lewis T. Vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism. *Br Med J* 1932; 1: 873-6.
2. Sheldon R. Tilt testing for syncope: a reappraisal. *Curr Opin Cardiol* 2004; 20:38-41.
3. Ross B, Grubb B: Syncope in the child and adolescent. In: *Syncope: mechanisms and management*. Edited by Grubb B, Oshlansky B. New York: Futura, 1998: 305-316.
4. Lipsitz LA, Storch HA, Minaker KL, Rowe JW. Intra-individual variability in postural blood pressure in the elderly. *Clin Sci* 1985; 39: 337-41.
5. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al, for the Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope - update 2004. *Europace* 2004; 6: 467-537.
6. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. Clinical spectrum of neurally-mediated reflex syncope. *Europace* 2004; 6: 55-62.
7. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Leather RA, Kim YH. Syncope associated with supraventricular tachycardia: an expression of tachycardia rate or vasomotor response? *Circulation* 1992; 85: 1064-71.
8. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1123-9.
9. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, et al. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1130-4.
10. Del Rosso A, Alboni P, Brignole M, et al. Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1431-1435.
11. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the "method of symptoms". *Am J Cardiol* 2002; 89: 599-601.
12. Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, et al. Shortened headup tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 1998; 135: 564-70.

13. Natale A, Sra J, Akhtar M, et al. Use of sublingual nitroglycerin during head-up tilt-table testing in patients > 60 years of age. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1210-3.
14. Del Rosso A, Bartoletti A, Bartoli P, et al. Methodology of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1007-11.
15. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F et al. "The italian protocol": a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000; 2: 339-342.
16. Aerts A, Dendale P, Strobel G, Block P. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1997; 133: 504-7
17. Pellizzón OA, Sucari Lipa E, Gonzalo B y col. Síncopa vasovagal. Utilidad de una prueba de basculación abreviada y potenciada con dosis mínimas de dinitrato de isosorbide sublingual e identificación de predictores clínicos y hemodinámicos de positividad. *Rev Fed Arg Cardiol* (en prensa).
18. Raviele A, Giada F, Brignole M, et al. Comparison of diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low-dose isoproterenol test in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1194-98.
19. Ammirati F, Colivicchi F, Biffi A, et al. Head-up tilt testing potentiated with low-dosis sublingual isosorbide dinitrate: A simplified time-saving approach for the evaluation of unexplained syncope. *Am Heart J* 1998; 135: 671-676.
20. Hermosillo AG, Marquez MF, Jauregui-Renaud K, et al. Tilt testing in neurocardiogenic syncope: Isosorbide versus isoproterenol. *Acta Cardiol* 2000; 55: 351-355.
21. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study. Europace* 2000; 2: 66-76.
22. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, et al. Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study of etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 65-9.
23. 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.
24. Raviele A, Brignole M, Sutton R, et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Vasovagal Syncope International Study. Circulation* 1999; 99: 1452-7.
25. Moya A, Brignole M, Menozzi C, et al, for the International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001; 104: 1261-7.
26. Flammang D, Church T, Waynberger M, Chassing A, Antiel M. Can adenosine 5'-triphosphate be used to select treatment in severe vasovagal syndrome? *Circulation* 1997; 96: 1201-8.
27. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. *Reveal Investigators. Circulation* 1999; 99: 406-10.
28. Krahn AD, Klein GJ, Norris C, Yee R. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiological testing. *Circulation* 1995; 92: 1819-24.
29. Nierop P, van Mechelen R, van Elsacker A, Luijten RH, Elhendy A. Heart rhythm during syncope and presyncope: results of implantable loop recorders. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23 (Part 1): 1532-8.
30. Brignole M, Moya A, Menozzi C, Garcia-Civera R, Sutton R. Proposed electrocardiographic classification of spontaneous syncope documented by an implantable loop recorder. *Europace* 2005; 7: 14-8.
31. Ector H, Reybrouck T, Heidebuchel H, Gewillig M, Van de Werf F. Tilt training: a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope or severe orthostatic intolerance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21 (Part 2): 193-6.
32. Foglia-Manzillo G, Franco Giada F, Gaggioli G. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace* (2004) 6, 199e204.
33. Brignole M, Croci F, Menozzi C, et al. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2053-9.
34. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:554-9.
35. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Lolli G, Bottoni N, Oddone D. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992; 70: 339-42.
36. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Effects of beta-blockers on the time to first syncope recurrence in patients after a positive isoproterenol tilt table test. *Am J Cardiol* 1996; 78: 536-9.
37. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barsotti A. Evaluation of the effects of diverse therapeutic treatments versus no treatment of patients with neurocardiogenic syncope. *Cardiologia* 1998; 43: 833-7.
38. Flevari P, Livanis E, Theodorakis G, Zarvalis E, Mesiskli T, Kremastinos DT. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effects of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and well-being. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 499-504.
39. Ventura R, Maas R, Zeidler D, et al. A randomized and controlled pilot trial of beta-blockers for the treatment of recurrent syncope in patients with a positive or negative response to head-up tilt test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:16-21.
40. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. *The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. Circulation* 2000; 102: 294-9.
41. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS): a randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 16-20.
42. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, for the Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001; 104: 52-7.
43. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al, for the VPS II Investigators. 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.
44. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. *The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). Eur Heart J* 2004; 25: 1741-8.
45. Benditt DG, Van Dijk JG, Sutton R, et al. Syncope. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 145-229.