- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Linee guida per la diagnosi e il trattamento della sincope (versione 2009)

Task Force per la Diagnosi e il Trattamento della Sincope della Società Europea di Cardiologia (ESC)

con la collaborazione di European Heart Rhythm Association (EHRA)[1], Heart Failure Association (HFA)[2] e Heart Rhythm Society (HRS)[3]

Approvate dalle seguenti società scientifiche: European Society of Emergency Medicine (EuSEM)[4], European Federation of Internal Medicine (EFIM)[5], European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)[6], American Geriatrics Society (AGS), European Neurological Society (ENS)[7], European Federation of Autonomic Societies (EFAS)[8], American Autonomic Society (AAS)[9]

Autori/Membri della Task Force
Angel Moya (Chairperson) (Spagna), Richard Sutton (Co-Chairperson) (UK), Fabrizio Ammirati (Italia), Jean-Jacques Blanc (Francia), Michele Brignole[1] (Italia), Johannes B. Dahm (Germania), Jean-Claude Deharo (Francia), Jacek Gajek (Polonia), Knut Gjesdal[2] (Norvegia), Andrew Krahn[3] (Canada), Martial Massin (Belgio), Mauro Pepi (Italia), Thomas Pezawas (Austria), Ricardo Ruiz Granell (Spagna), Francois Sarasin[4] (Svizzera), Andrea Ungar[6] (Italia), J. Gert van Dijk[7] (Olanda), Edmond P. Walma (Olanda), Wouter Wieling (Olanda)

Collaboratori esterni
Haruhiko Abe (Giappone), David G. Benditt (USA), Wyatt W. Decker (USA), Blair P. Grubb (USA), Horacio Kaufmann[9] (USA), Carlos Morillo (Canada), Brian Olshansky (USA), Steve W. Parry (UK), Robert Sheldon (Canada), Win K. Shen (USA)

Commissione per le Linee Guida Pratiche (CPG) della Società Europea di Cardiologia
Alec Vahanian (Chairperson) (Francia), Angelo Auricchio (Svizzera), Jeroen Bax (Olanda), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), Richard Hobbs (UK), Peter Kearney (Irlanda), Theresa McDonagh (UK), Keith McGregor (Francia), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croazia), Udo Sechtem (Germania), Per Anton Sirnes (Norvegia), Michal Tendera (Polonia), Panos Vardas (Grecia), Petr Widimsky (Repubblica Ceca)

Revisori del Documento
Angelo Auricchio (Coordinatore CPG) (Svizzera), Esmeray Acarturk (Turchia), Felicita Andreotti (Italia), Riccardo Asteggiano (Italia), Urs Bauersfeld (Svizzera), Abdelouahab Bellou[4] (Francia), Athanase Benetos[6] (Francia), Johan Brandt (Svezia), Mina K. Chung[3] (USA), Pietro Cortelli[8] (Italia), Antoine Da Costa (Francia), Fabrice Extramiana (Francia), José Ferro[7] (Portogallo), Bulent Gorenek (Turchia), Antti Hedman (Finlandia), Rafael Hirsch (Israele), Gabriela Kaliska (Slovacchia), Rose Anne Kenny[6] (Irlanda), Keld Per Kjeldsen (Danimarca), Rachel Lampert[3] (USA), Henning Mølgard (Danimarca), Rain Paju (Estonia), Aras Puodziukynas (Lituania), Antonio Raviele (Italia), Pilar Roman[5] (Spagna), Martin Scherer (Germania), Ronald Schondorf[9] (Canada), Rosa Sicari (Italia), Peter Vanbrabant[4] (Belgio), Christian Wolpert[1] (Germania), José Luis Zamorano (Spagna)

© 2009 ESC

Tradotto da Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2009; 30: 2631-71.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 2): e94-e135)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Abbreviazioni ed acronimi ... e95
Prefazione ... e96
Introduzione ... e96
Parte 1. Definizioni, classificazione e fisiopatologia, epidemiologia, prognosi, impatto sulla qualità di vita ed aspetti economici ... e97
1.1 Definizioni ... e97
1.2 Classificazione e fisiopatologia ... e97
1.2.1 Inquadramento della sincope nel più ampio contesto della perdita di coscienza transitoria (reale o apparente) ... e97
1.2.2 Classificazione e fisiopatologia della sincope ... e98
1.2.2.1 Sincope riflessa (neuromediata) ... e99
1.2.2.2 Ipotensione ortostatica e sindromi da intolleranza ortostatica ... e100
1.2.2.3 Sincope cardiaca (cardiovascolare) ... e101
1.3 Epidemiologia ... e102
1.3.1 Prevalenza della sincope nella popolazione generale ... e102
1.3.2 Accesso da parte della popolazione generale ad una struttura sanitaria ... e102
1.3.3 Prevalenza delle cause di sincope ... e103
1.4 Prognosi ... e104
1.4.1 Rischio di morte e di eventi pericolosi per la vita ... e104
1.4.2 Recidiva sincopale e rischio di traumi fisici ... e105
1.5 Impatto sulla qualità di vita ... e105
1.6 Aspetti economici ... e105
Parte 2. Valutazione iniziale, diagnosi e stratificazione del rischio ... e105
2.1 Valutazione iniziale ... e105
2.1.1 Diagnosi di sincope ... e106
2.1.2 Diagnosi eziologica ... e106
2.1.3 Stratificazione del rischio ... e106
2.2 Test diagnostici ... e106
2.2.1 Massaggio del seno carotideo ... e106
2.2.2 Test di stimolazione ortostatica ... e107
2.2.2.1 Ortostatismo attivo ... e107
2.2.2.2 Tilt test ... e108
2.2.3 Monitoraggio elettrocardiografico (non invasivo e invasivo) ... e109
2.2.3.1 Monitoraggio intraospedaliero ... e110
2.2.3.2 Monitoraggio Holter ... e110
2.2.3.3 Registratori esterni di eventi (traccia elettrocardiografica prospettica) ... e110
2.2.3.4 Loop recorder esterni ... e110
2.2.3.5 Loop recorder impiantabili ... e111
2.2.3.6 Telemetria remota (domiciliare) ... e112
2.2.3.7 Classificazione delle registrazioni elettrocardiografiche ... e112
2.2.3.8 Monitoraggio elettrocardiografico nella sincope - quando nell'iter diagnostico? ... e112
2.2.4 Studio elettrofisiologico ... e113
2.2.4.1 Sospetto di bradicardia intermittente ... e113
2.2.4.2 Sincope nei pazienti con blocco di branca (rischio incombente di blocco atrioventricolare di grado avanzato) ... e113
2.2.4.3 Sospetto di tachicardia ... e114
2.2.5 Test all'adenosina trifosfato ... e114
2.2.6 Ecocardiografia e altre metodiche d'immagine ... e114
2.2.7 Test da sforzo ... e115
2.2.8 Cateterismo cardiaco ... e115
2.2.9 Valutazione psichiatrica ... e115
2.2.10 Valutazione neurologica ... e116
2.2.10.1 Condizioni cliniche ... e116
2.2.10.2 Test neurologici ... e117
Parte 3. Trattamento ... e118
3.1 Trattamento della sincope riflessa e dell'intolleranza ortostatica ... e118
3.1.1 Sincope riflessa ... e118
3.1.1.1 Opzioni terapeutiche ... e118
3.1.1.2 Specifiche condizioni ... e120
3.1.2 Ipotensione ortostatica e sindromi da intolleranza ortostatica ... e120
3.2 Aritmie cardiache come causa primaria di sincope ... e121
3.2.1 Malattia del nodo del seno ... e121
3.2.2 Malattia del sistema di conduzione atrioventricolare ... e121
3.2.3 Tachicardia parossistica sopraventricolare e tachicardia ventricolare ... e121
3.2.4 Malfunzionamento del dispositivo impiantato ... e121
3.3 Sincope dovuta a cardiopatia strutturale o malattia cardiovascolare ... e122
3.4 Sincope inspiegata nei pazienti ad elevato rischio di morte cardiaca improvvisa ... e123
3.4.1 Cardiomiopatia ischemica e non ischemica ... e123
3.4.2 Cardiomiopatia ipertrofica ... e123
3.4.3 Cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro ... e123
3.4.4 Pazienti con patologie elettriche primarie ... e123
Parte 4. Condizioni particolari ... e124
4.1 La sincope nell'anziano ... e124
4.2 La sincope nel paziente pediatrico ... e125
4.3 Sincope e guida ... e126
Parte 5. Aspetti organizzativi ... e127
5.1 Gestione della sincope nella pratica generale ... e127
5.2 Gestione della sincope in Pronto Soccorso ... e127
5.3 Unità per la Gestione della Sincope (PdCT) ... e127
5.3.1 Attuali modelli di Unità per la Gestione della Sincope (PdCT) ... e127
5.3.2 Modello proposto ... e128
Bibliografia ... e129

Abbreviazioni ed acronimi

ANF	= insufficienza autonomica
ARVC	= cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro
ATP	= adenosina trifosfato
AV	= atrioventricolare
AVID	= Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators
CSS	= sindrome del seno carotideo
EEG	= elettroencefalogramma
EGSYS	= Evaluation of Guidelines in Syncope Study
ESC	= Società Europea di Cardiologia
FASS	= Falls and Syncope Service
FC	= frequenza cardiaca
FEVS	= frazione di eiezione ventricolare sinistra
GC	= gettata cardiaca
ICD	= cardioverter-defibrillatore impiantabile
ILR	= loop recorder impiantabile
ISSUE	= International Study on Syncope of Unknown Etiology
MCI	= morte cardiaca improvvisa
MSC	= massaggio del seno carotideo
OH	= ipotensione ortostatica
PA	= pressione arteriosa
PAS	= pressione arteriosa sistolica
PdC	= perdita di coscienza
PdCT	= perdita di coscienza transitoria
PCM	= manovra di contropressione
POTS	= sindrome dalla tachicardia posturale ortostatica
PS	= Pronto Soccorso
RVS	= resistenze vascolari sistemiche
SCD-HeFT	= Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SEF	= studio elettrofisiologico
SNA	= sistema nervoso autonomo
SVV	= sincope vasovagale
TIA	= attacco ischemico transitorio
TRNS	= tempo di recupero del nodo del seno
TSV	= tachicardia sopraventricolare
TV	= tachicardia ventricolare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Prefazione

Le linee guida ed i documenti di consenso degli esperti hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili in merito ad una specifica materia al fine di coadiuvare il medico nella scelta della migliore strategia per ciascun paziente affetto da una determinata patologia, tenendo in considerazione non solo l'impatto sull'outcome ma anche il rapporto rischio-beneficio connesso ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Le linee guida non sono da intendersi sostitutive dei manuali. Le implicazioni legali delle linee guida cliniche sono state discusse in precedenza.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC) e diverse organizzazioni e società scientifiche hanno emanato numerose linee guida e documenti di consenso. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché queste risultassero chiare a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e l'emissione delle linee guida ESC e dei documenti di consenso sono disponibili sul sito web dell'ESC (http://www.escardio.org/guidelines).

Brevemente, gli esperti prescelti compiono un'approfondita rassegna della letteratura disponibile, per una disamina critica delle procedure terapeutiche e diagnostiche e per una valutazione del rapporto rischio-beneficio associato alle terapie raccomandate per il trattamento e/o la prevenzione di una determinata condizione clinica. Laddove i dati siano disponibili, sono incluse anche le stime degli outcome attesi in popolazioni di ampie dimensioni. I livelli di evidenza e la forza della raccomandazione a favore o contro un particolare trattamento sono soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2.

Gli esperti incaricati della stesura delle linee guida devono fornire dichiarazioni su ogni loro rapporto che possa rappresentare un reale o potenziale conflitto di interesse. Queste dichiarazioni sono conservate alla European Heart House, quartiere generale dell'ESC. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si verifichi durante il periodo di stesura del documento deve essere notificata all'ESC. Il report della Task Force è stato interamente finanziato dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria farmaceutica.

La Commissione ESC per le Linee Guida Pratiche supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida e di documenti di consenso prodotti dai gruppi di esperti e di consenso delle Task Force. La Commissione è altresì responsabile dell'approvazione di queste linee guida e di questi documenti. Una volta definito ed approvato da tutti gli esperti della Task Force, il documento viene sottoposto per revisione a specialisti esterni. Il documento viene quindi revisionato e infine approvato dalla Commissione per le Linee Guida Pratiche, e viene successivamente pubblicato.

Dopo la pubblicazione, è di estrema importanza diffonderne il contenuto e, in tal senso, risulta utile la realizzazione di versioni pocket e scaricabili. Alcune indagini hanno dimostrato che l'utente finale è spesso ignaro dell'esistenza delle linee guida o più semplicemente non le mette in pratica. Si rendono, pertanto, necessari dei programmi di attuazione, che costituiscono una componente importante della diffusione delle raccomandazioni. Alcuni convegni organizzati dall'ESC sono rivolti alle Società membri e agli opinion leader europei. Similmente, tali convegni possono essere organizzati anche a livello nazionale, una volta che le linee guida siano state approvate dalle Società membri dell'ESC e tradotte in lingua madre. I programmi di attuazione sono necessari in quanto è stato dimostrato un miglioramento dell'outcome ogniqualvolta le raccomandazioni delle linee guida sono state applicate nella pratica clinica.

Pertanto, il compito di redigere linee guida o documenti di consenso prevede sia l'integrazione delle evidenze più recenti sia l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di attuazione delle raccomandazioni. La chiusura del cerchio composto dalla ricerca clinica, la stesura delle linee guida e la loro attuazione nella pratica clinica può ottenersi solo se siano organizzati studi e registri volti a verificare che la reale pratica clinica sia in linea con quanto raccomandato dalle linee guida. Tali studi e registri consentono altresì di valutare l'impatto di un'attuazione rigorosa delle linee guida sull'outcome dei pazienti. Le linee guida e le raccomandazioni hanno lo scopo di coadiuvare il medico nel suo quotidiano processo decisionale, anche se il giudizio finale in merito al trattamento più appropriato per il paziente spetta comunque al medico curante.

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base dell'evidenza/opinione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

Introduzione

Le prime linee guida per il trattamento della sincope risalgono al 2001 e sono state successivamente aggiornate nel 2004[1]. Nel marzo 2008, la Commissione per le Linee Guida Pratiche ha ritenuto che i nuovi dati a disposizione fossero tali da giustificare l'elaborazione di nuove linee guida.

Questo documento si contraddistingue dalle versioni precedenti fondamentalmente per due aspetti.

Il primo è quello di enfatizzare il concetto che esistono due motivi ben precisi per valutare i pazienti con sincope: da un lato identificare la causa esatta in modo da poter istituire un trattamento mirato ed efficace, dall'altro identificare il rischio specifico del singolo paziente, spesso correlato più alla patologia sottostante che al meccanismo scatenante la sincope in sé. Viene fornito il background necessario affinché il medico sia in grado di distinguere queste due nozioni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Il secondo aspetto è quello di redigere un documento completo che sia rivolto non solo ai cardiologi ma anche a tutti quei medici interessati in questo campo. Al fine di conseguire questo scopo, sono stati coinvolti numerosissimi specialisti di altri settori, nonché membri, collaboratori esterni e revisori nominati dalle società scientifiche internazionali di neuroradiologia, malattie del sistema nervoso autonomo (SNA), medicina interna, medicina d'urgenza, geriatria e medicina generale. Complessivamente, hanno preso parte a questo progetto 76 specialisti di differenti discipline.

Le modifiche più rilevanti riguardano i seguenti punti:

- l'aggiornamento della classificazione della sincope nel più ampio contesto della perdita di coscienza transitoria (PdCT);
- i nuovi dati epidemiologici;
- il nuovo approccio diagnostico incentrato sulla stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa (MCI) ed eventi cardiovascolari dopo la valutazione clinica iniziale, comprensivo di alcune raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con sincope inspiegata ad alto rischio;
- l'enfasi sul ruolo sempre più importante di una strategia diagnostica basata sul monitoraggio prolungato rispetto alla strategia standard basata sui test di laboratorio;
- l'aggiornamento della terapia basata sull'evidenza.

La letteratura relativa alla valutazione e al trattamento della sincope è costituita per la maggior parte da serie di casi clinici, studi di coorte o analisi retrospettive di dati esistenti e, in assenza di studi randomizzati e in cieco, risulta difficile discernere il reale impatto di questi approcci nell'orientare la terapia e nel ridurre le recidive sincopali. Pertanto, il panel ha eseguito una revisione completa della letteratura disponibile sui test diagnostici senza adottare tuttavia alcun criterio predefinito di selezione degli articoli. La Task Force è consapevole del fatto che non esistono trial clinici controllati a supporto di alcune delle raccomandazioni indicate per il processo diagnostico e che queste sono quindi basate su studi osservazionali di breve durata, sulla pratica clinica condivisa, sul consenso degli esperti e talvolta sul buon senso. Secondo l'attuale impostazione delle raccomandazioni, in questi casi è stato attribuito un livello di evidenza C.

Parte 1
Definizioni, classificazione e fisiopatologia, epidemiologia, prognosi, impatto sulla qualità di vita ed aspetti economici

1.1 Definizioni

La *sincope* è una PdCT dovuta ad una transitoria ipoperfusione cerebrale globale, a rapida insorgenza, di breve durata e con risoluzione spontanea e completa.

Questa definizione della sincope si differenzia da tutte le altre in quanto comprende la causa dello stato di incoscienza, vale a dire la transitoria ipoperfusione cerebrale globale, senza la quale la definizione si estenderebbe fino ad includere disordini come le crisi epilettiche e la concussione. La definizione diviene così di *PdCT*, un termine con il quale si intende volutamente fare riferimento a tutti quei disturbi caratterizzati da una perdita di coscienza (PdC) autolimitantesi, indipendentemente dal meccanismo causale (Figura 1). Con la differenziazione delle due condizioni di PdCT e sincope, l'attuale definizione riduce al minimo l'errore concettuale e diagnostico. In passato, i lavori pubblicati non riportavano una definizione della sincope o, viceversa, tale definizione non era univoca[2], al punto che il termine "sincope" stava talvolta ad indicare una PdCT, che comprendeva quindi l'attacco epilettico o persino l'ictus, costituendo fonte di confusione ancora oggi riscontrabile in letteratura[3,4].

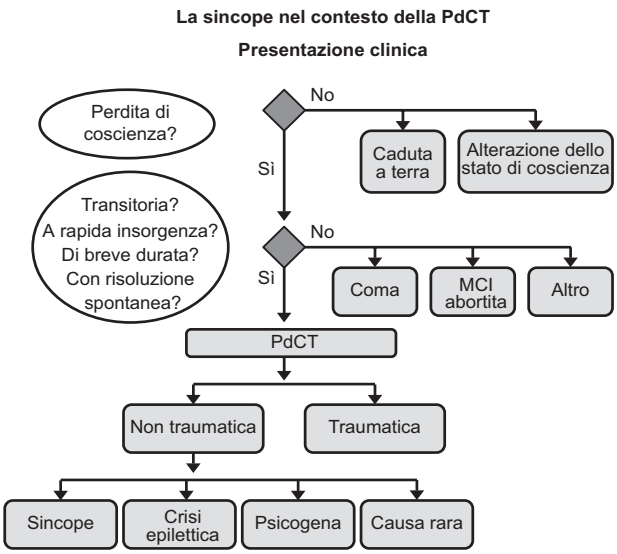

Figura 1. *Il contesto della perdita di coscienza transitoria (PdCT). MCI = morte cardiaca improvvisa.*

In alcune forme vi può essere una fase prodromica durante la quale svariati sintomi (ad es. capogiri, nausea, sudorazione, debolezza e turbe della visione) preannunciano una sincope imminente, ma spesso la PdC si manifesta senza prodromi. Raramente è possibile ottenere una stima accurata della durata degli episodi spontanei e comunque gli episodi sincopali tipici sono brevi. Nelle sincopi riflesse la completa PdC non dura più di 20 s, ma in alcuni casi rari la sincope può durare fino ad alcuni minuti[5], rendendo problematica la diagnosi differenziale fra sincope e altre cause di PdC. La fase di recupero della sincope è solitamente accompagnata da una rapida ripresa di un adeguato comportamento ed orientamento. Sebbene evenienza poco frequente, può verificarsi un'amnesia retrograda più spesso di quanto ritenuto in passato, soprattutto nei soggetti più anziani. Qualche volta la fase di recupero è caratterizzata da astenia[5].

L'aggettivo "presincopale" sta ad indicare i segni ed i sintomi che precedono la perdita dello stato di coscienza nella sincope, pertanto in questo contesto il suo significato è da intendersi letterale ed è sinonimo di "premonitore" e "prodromico". Il termine "presincope" o "quasi sincope" si riferisce spesso ad una condizione simile alla fase prodromica della sincope ma che non è seguita da PdC, i cui meccanismi non è chiaro se siano gli stessi coinvolti nella sincope.

1.2 Classificazione e fisiopatologia

1.2.1 Inquadramento della sincope nel più ampio contesto della perdita di coscienza transitoria (reale o apparente)

Il contesto della PdCT è illustrato nella Figura 1. I due alberi decisionali che contraddistinguono la PdCT dalle altre condi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

zioni sono costruiti in base alla perdita o conservazione dello stato di coscienza e alla presenza o meno delle quattro caratteristiche tipiche della manifestazione di PdCT (transitoria, a rapida insorgenza, di breve durata e con risoluzione spontanea).

La PdCT si suddivide nelle forme traumatica e non traumatica. Generalmente la concussione provoca PdC, ma il rischio di confusione in termini diagnostici è limitato dato che la presenza di un trauma è solitamente inequivocabile.

La PdCT non traumatica si suddivide in sincope, attacco epilettico, pseudosincope psicogena e cause rare di varia natura. La pseudosincope psicogena sarà trattata in un'altra parte di questo documento. I disturbi rari di varia natura comprendono sia quelli rari (ad es. catalessia) che quelli con presentazione simile ad altre forme di PdCT che si verificano solo in rare circostanze (ad es. eccessiva sonnolenza diurna).

Alcuni disturbi possono simulare una sincope secondo due modalità (Tabella 3). In certe condizioni, come epilessia, affezioni metaboliche (compresa l'ipossia e l'ipoglicemia), intossicazioni e attacchi ischemici transitori (*transient ischemic attacks*, TIA) vertebro-basilari, si assiste ad un'effettiva PdC, il cui meccanismo causale tuttavia non è rappresentato da ipoperfusione cerebrale globale. In altre, come catalessia, *drop attack*, caduta a terra, pseudosincope psicogena e TIA carotideo, si assiste ad un'apparente PdC. In questi casi, la diagnosi differenziale con la sincope è generalmente facile, ma talvolta può risultare problematica per l'assenza di storia di sincope, la presenza di caratteristiche fuorvianti o per una certa confusione nella definizione di sincope. Questa distinzione è estremamente importante per il medico che si trova di fronte ad un paziente con PdC improvvisa (reale o apparente), in quanto può essere determinata da cause indipendenti da una riduzione del flusso cerebrale globale, quali un attacco epilettico e/o una reazione di conversione.

Tabella 3. Condizioni erroneamente diagnosticate come sincope.

Disturbi con PdC completa o parziale in assenza di ipoperfusione cerebrale globale
Epilessia
Disturbi metabolici, comprese ipoglicemia, ipossia, iperventilazione con ipocapnia
Intossicazioni
TIA vertebro-basilare
Disturbi con conservazione dello stato di coscienza
Catalessia
Drop attack
Caduta a terra
Funzionali (pseudosincope psicogena)
TIA carotideo

PdC = perdita di coscienza; TIA = attacco ischemico transitorio.

1.2.2 Classificazione e fisiopatologia della sincope

La Tabella 4 riporta una classificazione su base fisiopatologica delle principali cause della sincope e pone in evidenza i maggiori gruppi di disordini caratterizzati da una presentazione comune con differenti profili di rischio. La distinzione in termini fisiopatologici è incentrata sul calo della pressione arteriosa (PA) sistemica con conseguente riduzione del flusso cerebrale globale quale meccanismo alla base della sincope. È stato dimostrato che un'interruzione del flusso cerebrale di soli 6-8 s è in grado di provocare una completa PdC. Dall'esperienza derivata dal tilt test, è stato evidenziato che un calo della PA sistolica fino a ≤60 mmHg è associato a sincope[6]. La PA sistemica dipende dalla gettata cardiaca (GC) e dalle resistenze vascolari periferiche totali e la riduzione di una di esse può causare la sincope, ma il più delle volte si verifica una combinazione dei due meccanismi, ciascuno dei quali contribuisce in misura estremamente variabile. La Figura 2 illustra in che modo la classificazione sia imperniata sulla fisiopatologia, il cui fattore centrale è costituito da una riduzione della PA o da ipoperfusione cerebrale globale in relazione a ridotte o basse resistenze periferiche e ad un decremento della GC.

Tabella 4. Classificazione della sincope.

Sincope riflessa (neuromediata)
Vasovagale:
- *mediata da stress emotivo, paura, dolore, strumentazione, emofobia*
- *mediata da stress ortostatico*
Situazionale:
- *da tosse, starnuto*
- *da stimolazione gastrointestinale (deglutizione, defecazione, dolore viscerale)*
- *minzionale (post-minzionale)*
- *post-esercizio*
- *post-prandiale*
- *altre (ad es. risata intensa, uso di strumenti a fiato, sollevamento pesi)*
Sincope senocarotidea
Forme atipiche (senza fattori scatenanti apparenti e/o con presentazione atipica)
Sincope da ipotensione ortostatica
Insufficienza autonomica primitiva:
- *insufficienza autonomica pura, atrofia multisistemica, morbo di Parkinson associato ad insufficienza autonomica, demenza a corpi di Lewy*
Insufficienza autonomica secondaria:
- *diabete, amiloidosi, uremia, lesioni del midollo spinale*
Ipotensione ortostatica da farmaci:
- *alcool, vasodilatatori, diuretici, fenotiazine, antidepressivi*
Ipovolemia:
- *emorragia, diarrea, vomito, ecc.*
Sincope cardiaca (cardiovascolare)
Aritmia come causa principale:
Bradicardia:
- *disfunzione sinusale (inclusa la sindrome bradicardia-tachicardia)*
- *disturbi della conduzione atrioventricolare*
- *malfunzionamento di dispositivi impiantabili*
Tachicardia:
- *sopraventricolare*
- *ventricolare (idiopatica, secondaria a cardiopatia strutturale o a patologia dei canali ionici)*
Bradicardia indotta da farmaci e tachiaritmie
Cardiopatia strutturale:
Cardiaca: *cardiopatia valvolare, infarto miocardico acuto/ischemia, cardiomiopatia ipertrofica, masse cardiache (mixoma atriale, tumore, ecc.), malattia del pericardio/tamponamento pericardico, anomalie coronariche congenite, disfunzione di protesi valvolare*
Altre: *embolia polmonare, dissezione aortica acuta, ipertensione polmonare*

Come rilevabile nel cerchio successivo, una inadeguata attivazione riflessa può determinare ridotte o basse resistenze periferiche con conseguente vasodilatazione e bradicardia che si manifestano sotto forma di sincope cardioinibitoria, vasodepressiva o mista, come riportato nel cerchio ester-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

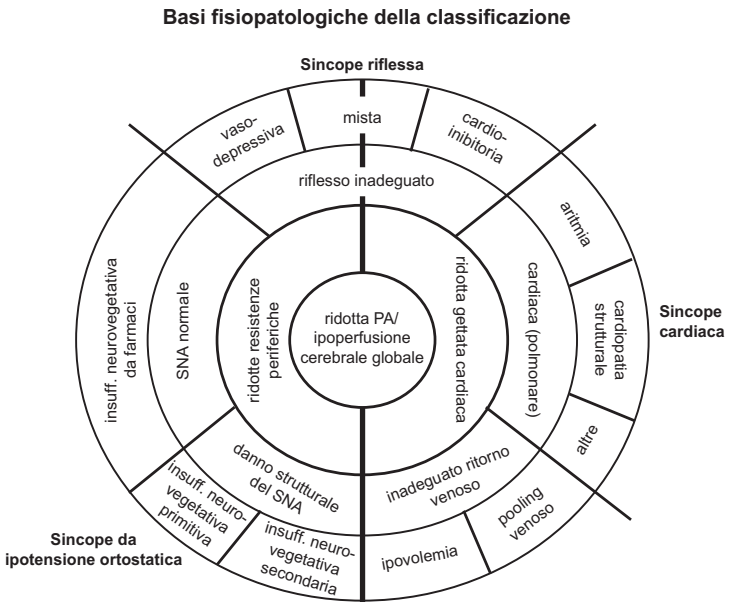

Figura 2. *Basi fisiopatologiche della classificazione della sincope (vedi testo). PA = pressione arteriosa; SNA = sistema nervoso autonomo.*

no. Ridotte o basse resistenze periferiche possono anche essere secondarie a danno funzionale o strutturale del SNA accompagnato da insufficienza autonomica (*autonomic failure*, ANF) primitiva e secondaria o indotta da farmaci, come indicato nel cerchio esterno. In presenza di ANF i centri vasomotori simpatici non sono in grado di aumentare le resistenze vascolari periferiche totali in risposta alla postura eretta. Lo stress gravitazionale in associazione alla disfunzione vasomotoria determina un accumulo di sangue venoso sotto il diaframma, provocando una riduzione del ritorno venoso e conseguentemente della GC.

Tre sono le cause di una riduzione transitoria della GC. La prima è rappresentata da un meccanismo riflesso che causa bradicardia, che va sotto il nome di sincope riflessa di tipo cardioinibitorio; la seconda è di natura cardiovascolare ed è dovuta ad aritmie o patologie strutturali comprese l'embolia polmonare e l'ipertensione; la terza è legata ad un inadeguato ritorno venoso secondario ad ipovolemia o accumulo di sangue venoso. I tre meccanismi finali, riflesso, cardiovascolare e da ipotensione ortostatica (*orthostatic hypotension*, OH) sono riportati nella Figura 2 all'esterno dei cerchi; la sincope riflessa e quella secondaria ad OH racchiudono le due maggiori categorie fisiopatologiche.

1.2.2.1. *Sincope riflessa (neuromediata)*

La sincope riflessa comprende un gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate da un riflesso cardiovascolare, normalmente utile per il controllo della circolazione, che viene innescato in maniera intermittente ed inadeguata, dando luogo a vasodilatazione e bradicardia e, quindi, ad un calo della PA e della perfusione cerebrale globale[7].

La sincope riflessa viene generalmente classificata a seconda che le vie efferenti coinvolte siano di tipo simpatico o parasimpatico. L'espressione "di tipo vasodepressiva" sta ad indicare solitamente la prevalenza di ipotensione dovuta ad una perdita del tono vasocostrittore in posizione eretta; il termine "cardioinibitoria" sta ad indicare la prevalenza di bradicardia o asistolia; mentre il termine "mista" definisce l'associazione dei due meccanismi.

La sincope riflessa può essere classificata anche sulla base del fattore scatenante, vale a dire la via afferente (Tabella 4), anche se in maniera semplicistica tenuto conto dei molteplici meccanismi implicati in ciascuna particolare situazione, come nel caso della sincope da minzione o defecazione. Gli eventi precipitanti sono estremamente variabili tra e nei singoli pazienti. Nella maggior parte dei casi la via efferente non è strettamente dipendente dal tipo di *trigger* (ad es. sia la sincope minzionale che quella vasovagale possono presentarsi come sincope cardioinibitoria o vasodepressiva), ma dal punto di vista clinico è importante saper riconoscere i diversi fattori scatenanti ai fini di una diagnosi certa di sincope:

- la sincope *"vasovagale"* (SVV), altrimenti nota come "comune svenimento", è mediata da uno stress emozionale od ortostatico ed è generalmente preceduta da sintomi prodromici da attivazione del sistema autonomo (sudorazione, pallore, nausea);
- la sincope *"situazionale"* si riferisce convenzionalmente ad una sincope riflessa associata ad alcuni specifici scenari. La sincope post-esercizio fisico può verificarsi tanto in giovani atleti sotto forma di sincope riflessa quanto in soggetti anziani o di mezza età come espressione precoce di ANF prima che si sviluppi la tipica OH;
- la sincope *"senocarotidea"* merita un cenno particolare. Nella sua rara forma spontanea essa viene innescata dalla manipolazione meccanica dei seni carotidei; al contrario, la forma più diffusa non risulta mediata da un *trigger* meccanico, ma viene diagnosticata mediante l'esecuzione del massaggio del seno carotideo (MSC)[8];
- l'espressione *"forma atipica"* sta ad indicare tutte quelle situazioni che non presentano un fattore scatenante ben definito o apparente alla base della sincope. In questo caso la diagnosi si fonda non tanto sull'anamnesi, quanto piuttosto sull'esclusione di altre cause di sincope (assenza di cardiopatia strutturale) e sulla riproduzione dei sintomi durante tilt

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

test. In ogni paziente, queste forme meno evidenti possono comunque alternarsi ad episodi certi di sincope.

La forma classica di SVV si verifica generalmente in età giovanile come manifestazione isolata, ben contraddistinta dalle altre forme, come la presentazione atipica, che si manifesta in età più avanzata spesso nel contesto di affezioni neurologiche e cardiovascolari verosimilmente associate ad OH o ipotensione post-prandiale. In queste ultime forme, la sincope riflessa sembra derivare da un processo patologico correlato soprattutto all'incapacità del SNA di attivare i riflessi compensatori, tale così da creare una sovrapposizione con l'ANF[9].

La Tabella 5 riporta un confronto tra le altre condizioni che possono provocare la sincope durante l'assunzione della posizione eretta.

1.2.2.2 *Ipotensione ortostatica e sindromi da intolleranza ortostatica*

Contrariamente a quanto avviene nella sincope riflessa, in corso di ANF il sistema simpatico efferente subisce un danno cronico, compromettendo così la vasocostrizione. Non appena assunta la posizione eretta, la PA scende causando sincope o presincope. L'OH viene definita come una riduzione anomala della PA sistolica in posizione eretta.

Da un punto di vista prettamente fisiopatologico, la sincope riflessa e l'ANF rappresentano due condizioni distinte, ma la loro presentazione clinica è spesso sovrapponibile, rendendo problematica la diagnosi differenziale. L'espressione *"intolleranza ortostatica"* si riferisce a quei sintomi e segni durante la posizione eretta che si sviluppano a seguito di un

Tabella 5. Sindromi da intolleranza ortostatica che possono provocare la sincope.

Classificazione	Test diagnostico	Tempo tra l'assunzione della posizione eretta e l'insorgenza dei sintomi	Fisiopatologia	Sintomatologia più frequente	Condizioni associate più frequenti
OH iniziale	Misurazione battito-battito della PAS in clino-ortostatismo (ortostatismo attivo)	0-30 s	Mismatch tra GC e RVS	Capogiri/vertigini, turbe della visione pochi secondi dopo l'assunzione della posizione eretta (raramente causano sincope)	Soggetti giovani astenici, età avanzata, indotta da farmaci (α-bloccanti), CSS
OH classica (ANF classica)	Test in clino-ortostatismo (ortostatismo attivo) o tilt test	30 s-3 min	Riduzione delle RVS in corso di ANF con conseguente accumulo di sangue o grave ipovolemia tale da compromettere i meccanismi di compenso	Vertigini, presincope, astenia, debolezza, cardiopalmo, turbe della visione e dell'udito (raramente causano sincope)	Età avanzata, indotta da farmaci (qualsiasi farmaco vasoattivo e diuretici)
OH ritardata (progressiva)	Test in clino-ortostatismo (ortostatismo attivo) o tilt test	3-30 min	Progressivo calo del ritorno venoso: bassa GC, ridotta capacità di vasocostrizione (deficit dei meccanismi di compenso), assenza di bradicardia riflessa	Prodromi prolungati (vertigini, astenia, debolezza, cardiopalmo, turbe della visione e dell'udito, sudorazione intensa, dolore lombare, precordiale e al collo) spesso seguiti da sincope repentina	Età avanzata, ANF, indotta da farmaci (qualsiasi farmaco vasoattivo e diuretici), comorbilità
OH ritardata (progressiva) + sincope riflessa	Tilt test	3-45 min	Progressivo calo del ritorno venoso (come sopra) seguito da reazione vasovagale (attivazione del riflesso che induce bradicardia e vasodilatazione)	Prodromi prolungati (vertigini, astenia, debolezza, cardiopalmo, turbe della visione e dell'udito, sudorazione intensa, dolore lombare, precordiale e al collo) spesso seguiti da sincope repentina	Età avanzata, ANF, indotta da farmaci (qualsiasi farmaco vasoattivo e diuretici), comorbilità
Sincope riflessa (SVV) innescata dall'assunzione della posizione eretta	Tilt test	3-45 min	Meccanismi di compenso inizialmente normali seguiti da rapido calo del ritorno venoso e da reazione vasovagale (attivazione del riflesso che induce bradicardia e vasodilatazione)	Prodromi ("classici") e fattori scatenanti evidenti, sempre seguiti da sincope	Soggetti giovani sani, prevalentemente di sesso femminile
POTS	Tilt test	Variabile	Dubbia: verosimilmente grave decondizionamento, ritorno venoso inadeguato o eccessivo accumulo di sangue venoso	Aumento sintomatico e marcato della frequenza cardiaca e pressione arteriosa instabile. Non si verifica mai la sincope	Soggetti giovani di sesso femminile

ANF = insufficienza autonomica; CSS = sindrome del seno carotideo; GC = gettata cardiaca; OH = ipotensione ortostatica; PAS = pressione arteriosa sistolica; POTS = sindrome della tachicardia posturale ortostatica; RVS = resistenze vascolari sistemiche; SVV = sincope vasovagale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

disturbo della circolazione. La sincope rappresenta uno di questi sintomi, mentre gli altri sono: a) vertigini/capogiri, presincope; b) debolezza, astenia, letargia; c) cardiopalmo, sudorazione; d) turbe della visione (inclusi annebbiamento, abbagliamento, restrizione della vista periferica); e) turbe dell'udito (inclusi calo uditivo, crepitii e acufeni); e f) dolore al collo (nella regione occipitale/paracervicale e alle spalle), dolore lombare o precordiale[10,11].

La Tabella 5 riporta diverse sindromi cliniche di intolleranza ortostatica; tra queste sono indicate anche le forme di sincope riflessa il cui fattore scatenante è rappresentato dallo stress ortostatico.

- L'*"OH classica"* è un segno fisico definito come una diminuzione della PA sistolica ≥20 mmHg e della PA diastolica ≥10 mmHg entro 3 min dall'assunzione della posizione eretta[12] (Figura 3), descritto in pazienti con ANF pura, ipovolemia o altre forme di ANF.
- L'*"OH iniziale"*[13] è caratterizzata da una riduzione della PA >40 mmHg subito dopo l'assunzione della posizione eretta[13], seguita da una spontanea e rapida normalizzazione della PA. Il periodo di ipotensione e in cui si manifestano i sintomi è quindi di breve durata (<30 s) (Figura 3).
- l'*"OH ritardata (progressiva)"*[14-16], non infrequente negli anziani, è attribuita ad una compromissione dei riflessi compensatori correlata all'età ed alla rigidità del cuore nei soggetti anziani sensibili agli effetti di una diminuzione del precarico[16]. L'OH ritardata è caratterizzata da una lenta e graduale riduzione della PA sistolica durante l'assunzione della postura eretta e si differenzia dalla sincope riflessa per la mancanza di bradicardia riflessa. Tuttavia, nei soggetti anziani l'OH ritardata può essere seguita da bradicardia riflessa quando il calo pressorio sia meno rapido rispetto a quello del soggetto giovane (Figura 4).
- *"Sindrome della tachicardia posturale ortostatica"* (*postural orthostatic tachycardia syndrome*, POTS). Alcuni pazienti, prevalentemente giovani e di sesso femminile, presentano gravi disturbi di intolleranza ortostatica senza episodi sincopali, accompagnati da un aumento estremamente marcato della frequenza cardiaca (FC) (>30 b/min fino anche >120 b/min) e da variabilità pressoria[17]. La POTS è spesso associata a sindrome da stanchezza cronica. I meccanismi fisiopatologici sottostanti non sono stati ancora chiariti.

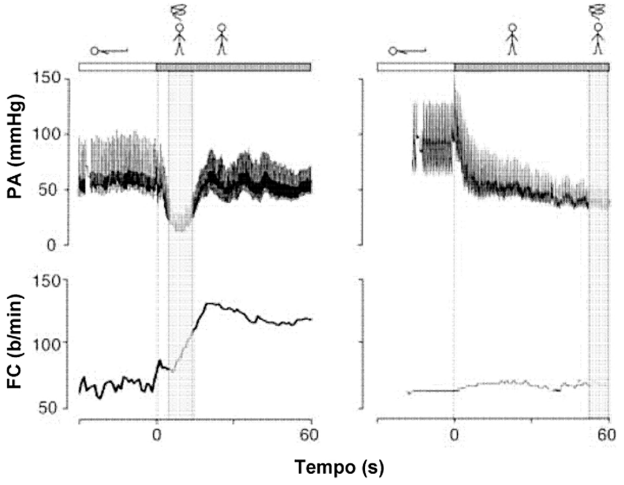

Figura 3. *Un caso di "ipotensione ortostatica iniziale"* (a sinistra) *e di "ipotensione ortostatica classica"* (a destra)*. Nel pannello di sinistra, relativo ad un adolescente sano di 17 anni con forti capogiri transitori durante ortostatismo attivo, si può osservare un netto calo iniziale della pressione arteriosa (PA), con un tempo di raggiungimento del nadir di 7-10 s e successiva normalizzazione della PA. Nel pannello di destra, relativo ad un uomo di 47 anni affetto da insufficienza autonomica pura, la PA comincia a diminuire subito dopo l'assunzione della posizione eretta fino a mostrare livelli molto bassi dopo 1 min di ortostatismo con un incremento minimo della frequenza cardiaca (FC) malgrado lo stato ipotensivo[12,13].*

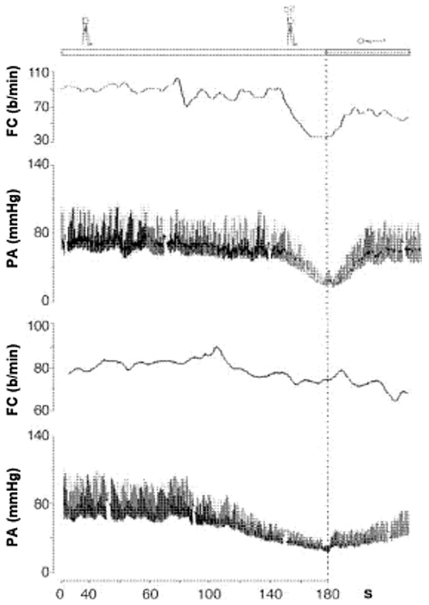

Figura 4. *Esempio di sincope riflessa (forma mista) indotta dal tilt test in due pazienti di 31* (pannello superiore) *e 69 anni* (pannello inferiore)*. Da notare le tipiche differenze legate all'età evidenziate da un calo pressorio più rapido nel soggetto giovane rispetto a quello anziano.*
FC = frequenza cardiaca; PA = pressione arteriosa.
Adattata da Verheyden et al.[16].

1.2.2.3 *Sincope cardiaca (cardiovascolare)*

Aritmie

Le aritmie sono la causa cardiaca più frequente di sincope, in quanto responsabili del deterioramento emodinamico che porta ad una riduzione critica della GC e del flusso cerebrale. Ciononostante, i fattori che concorrono all'insorgenza della sincope sono spesso molteplici, come la FC, il tipo di aritmia (sopraventricolare o ventricolare), la funzione ventricolare sinistra, la postura e la capacità di compenso vascolare, quest'ultima riferita sia ai riflessi barorecettoriali che alla risposta all'OH indotta dall'aritmia[18,19]. Indipendentemente dagli effetti di questi fattori contributivi, quando un'aritmia costituisce la causa primaria della sincope deve essere trattata in modo specifico.

Nella malattia intrinseca del nodo del seno, caratterizzata da disfunzione sinusale da alterazioni sia dell'automatismo che della conduzione senoatriale, la sincope avviene per la presenza di pause prolungate dovute ad arresto sinusale o blocco senoatriale e per la mancata attivazione del meccanismo di scappamento. Queste pause si riscontrano con maggior frequenza quando una tachiaritmia atriale termina improvvisamente (sindrome bradicardia-tachicardia)[19].

Di regola, sono più strettamente correlate con la sincope le forme più gravi di blocco atrioventricolare (AV) acquisito (cioè il blocco tipo Mobitz II, di "grado avanzato" o AV completo). In questi casi, il ritmo cardiaco può diventare dipendente da segnapassi di scappamento o sussidiari (spesso inaffidabili) e la sincope avviene a seguito della lunga pausa che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

precede la loro attivazione. Inoltre, i segnapassi sussidiari hanno una frequenza relativamente bassa (da 25 a 40 b/min). La bradicardia, a sua volta, prolunga la ripolarizzazione favorendo l'innesco della tachicardia ventricolare (TV) polimorfa, in particolare della torsione di punta.

La sincope o presincope si manifesta all'inizio di una tachicardia parossistica prima che i meccanismi di compenso vascolare possano intervenire[18,19]. Generalmente il recupero della coscienza avviene prima dell'interruzione della tachicardia, ma in presenza di persistente compromissione emodinamica permane lo stato di incoscienza. Quando il recupero non è quindi spontaneo, l'episodio non può essere classificato come sincope ma rappresenta un vero e proprio arresto cardiaco.

Diversi farmaci possono indurre una bradiaritmia o una tachiaritmia. In ragione della loro specifica azione sulla funzione sinusale e sulla conduzione AV, numerosi farmaci antiaritmici possono provocare bradicardia. La sincope causata da torsione di punta non è rara, soprattutto nelle donne, e si manifesta a seguito dell'uso di farmaci che prolungano l'intervallo QT, in particolar modo nei pazienti affetti da sindrome del QT lungo. Gli agenti farmacologici che determinano un prolungamento del QT appartengono a differenti classi, come gli antiaritmici, i vasodilatatori, i farmaci psicoattivi, gli antimicrobici, gli antistaminici non sedativi, ecc. Se da un lato sono stati acquisiti notevoli progressi nella conoscenza della forma ereditaria della sindrome del QT lungo grazie ai dati raccolti in un registro internazionale, dall'altro molto resta da chiarire riguardo alla sindrome indotta da farmaci per la mancanza di un database completo. Solamente l'1% delle reazioni avverse ai farmaci di entità grave viene segnalato alla Food and Drug Administration[20,21].

Tenuto conto della vasta gamma di questi farmaci e della necessità di essere continuamente aggiornati, la Task Force raccomanda di far riferimento al sito web dedicato (www.qtdrugs.org).

Malattia strutturale

Una malattia strutturale cardiaca può causare sincope quando il fabbisogno circolatorio supera la compromessa capacità del cuore di incrementare la gettata. Nella Tabella 4 sono riportate le malattie cardiovascolari che più frequentemente sono responsabili della sincope. La sincope assume una particolare rilevanza quando è associata a condizioni caratterizzate da un'ostruzione fissa o dinamica all'efflusso ventricolare sinistro. In questi casi, lo svenimento è dovuto all'inadeguatezza del flusso ematico secondaria all'ostruzione meccanica. Di contro, la sincope non si verifica solo per una riduzione della GC, ma può essere in parte dovuta ad un riflesso inappropriato o allo stato di OH. Ad esempio, in un quadro di stenosi valvolare aortica, l'incapacità di vasodilatazione riflessa e/o un'aritmia cardiaca primaria possono costituire delle possibili concause. Inoltre, le aritmie, in particolare la fibrillazione atriale, rappresentano spesso una delle circostanze scatenanti della PdC. Il meccanismo della sincope può essere quindi multifattoriale. La ricerca di una eventuale causa cardiaca alla base della sincope è giustificata dalla necessità di correggere la malattia strutturale sottostante.

1.3 Epidemiologia

1.3.1 Prevalenza della sincope nella popolazione generale

La sincope è un sintomo frequente nella popolazione generale ed il primo episodio si verifica in un'età ben specifica (Figura 5).

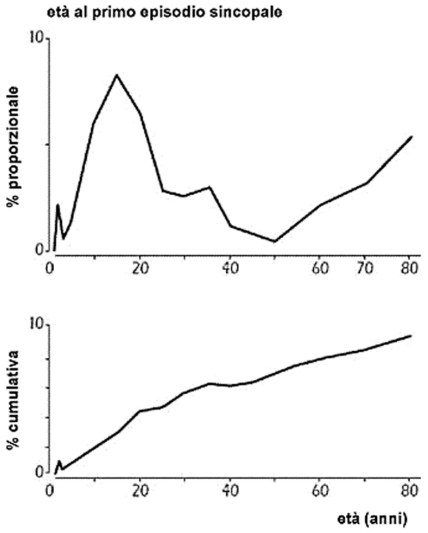

Figura 5. *Presentazione schematica della distribuzione dell'età e dell'incidenza cumulativa del primo episodio sincopale nella popolazione generale di soggetti di età ≤80 anni. I dati relativi ai soggetti di età 5-60 anni sono tratti da uno studio di Ganzeboom et al.[24]. I dati relativi ai soggetti di età <5 anni sono tratti da Lombroso et al.[22] e quelli dei soggetti di età 60-80 anni sono basati sullo studio di Soteriades et al.[3].*

Circa l'1% dei bambini piccoli può presentare una forma di SVV[22,23]. La prevalenza di un primo episodio sincopale è particolarmente elevata nei pazienti di età compresa tra 10 e 30 anni, raggiungendo circa il 47% nelle femmine e il 31% nei maschi intorno ai 15 anni[24,25]. La sincope riflessa è la forma di gran lunga più comune, mentre la prevalenza di attacchi epilettici in soggetti di pari età è più bassa (<1%) e la sincope da aritmia cardiaca è ancor più rara[26]. In uno studio di coorte, solamente il 5% della popolazione adulta ha avuto un episodio sincopale dopo i 40 anni di età, mentre la maggior parte dei giovani e degli adolescenti ha manifestato una sincope riflessa[26]. Infine, tanto nel sesso maschile quanto in quello femminile, sembra esservi un picco dopo i 65 anni di età. Lo studio Framingham ha riportato un drastico aumento dell'incidenza di sincope nei soggetti di età >70 anni, da 5.7 eventi per 1000 persone-anno nei maschi tra i 60-69 anni a 11.1 eventi in quelli di età tra 70-79 anni[3,26]. Tuttavia, nei soggetti più adulti e negli anziani (>60 anni) risulta più difficile stabilire l'incidenza cumulativa di sincope a causa dei *bias* di memoria nel riferire episodi sincopali avvenuti decenni prima[26,27].

1.3.2 Accesso da parte della popolazione generale ad una struttura sanitaria

Solamente una minima parte dei pazienti con sincope della popolazione generale si rivolge ad una struttura sanitaria (Figura 6). Nel Framingham Offspring Study, il 44% dei partecipanti (età media 51 anni, range 20-96 anni) con un episodio di PdC ha riferito di non aver cercato assistenza medica[3]. Nella popolazione più giovane, la percentuale dei pazienti che non ricerca una valutazione medica è ancora più elevata[25,26].

In Olanda, la prevalenza stimata di episodi di svenimento in medicina generale è pari a 9.3 per 1000 persone-anno[26,28]. Recenti studi, condotti nell'ambito di Pronto Soccorsi (PS) di ospedali di comunità in Europa, hanno riportato una frequenza della sincope assolutamente costante, con un'incidenza che si aggira intorno all'1% degli accessi complessivi (range 0.9-1.7%)[29-35].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

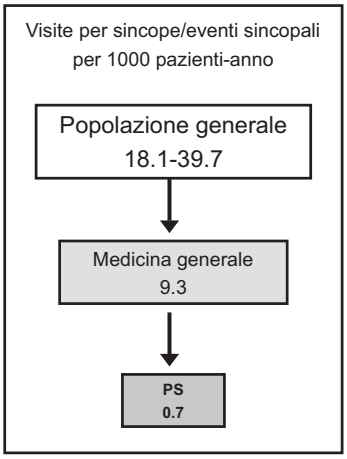

Figura 6. *Visite per sincope/eventi sincopali per 1000 pazienti-anno in Olanda.*
PS = Pronto Soccorso.
Riprodotta con permesso da Ganzeboom et al.[27].

1.3.3 Prevalenza delle cause di sincope

La prevalenza delle cause di sincope varia in funzione del contesto clinico all'interno del quale viene valutato il paziente (Tabella 6) e in funzione della sua età (Tabella 7). Ulteriori differenze derivano dalle diverse definizioni diagnostiche, da fattori geografici e dai percorsi assistenziali territoriali, tutti elementi che rendono difficile una comparazione fra i differenti studi.

Malgrado ciò, si possono delineare alcune considerazioni generali:

- la sincope riflessa costituisce la forma di più frequente riscontro in tutti i contesti clinici;
- la sincope cardiogena rappresenta la seconda causa più frequente. Il numero dei pazienti che presentano una causa di origine cardiovascolare è estremamente variabile tra i diversi studi, anche se si evidenzia una frequenza più elevata nelle strutture d'emergenza, prevalentemente nei soggetti anziani, e nelle strutture di tipo cardiologico;
- nei pazienti di età <40 anni, raramente la sincope è dovuta ad OH, al contrario di quanto si verifica nei pazienti molto anziani;
- gli eventi non sincopali ma erroneamente diagnosticati come sincope alla valutazione iniziale sono molto più frequenti fra quanti accedono alle strutture d'emergenza e sono indicativi della complessità multifattoriale che caratterizza questi pazienti;
- l'elevata incidenza di sincope inspiegata in tutti i contesti clinici rende ragione della necessità di attuare nuove strategie di valutazione e diagnostiche.

Se, da un lato, nei soggetti giovani la sincope riflessa rappresenta in assoluto la forma più frequente di PdCT, dall'altro nei soggetti anziani spesso coesistono molteplici cause e l'anamnesi può rivelarsi meno attendibile[36-39].

Tabella 6. Frequenza delle cause di sincope nella popolazione generale, in Pronto Soccorso e nelle strutture cliniche specialistiche sulla base di alcuni recenti studi.

Contesto	Fonte	Riflessa (%)	OH (%)	Cardiogena (%)	PdCT non sincopale (%)	Inspiegata (%)	Note
Popolazione generale	Studio Framingham[3]	21	9.4	9.5	9	37	Età media all'arruolamento 51 ± 14 anni, esclusi gli adolescenti. Altre cause di sincope (farmaci, ecc.) sono state riscontrate nel 14.3% della popolazione; inoltre il 44% non ha cercato assistenza medica
PS	Ammirati[29]	35	6	21	20	17	
	Sarasin[35]	38*	24*	11	8	19	*Erano presenti differenze nella definizione diagnostica
	Blanc[30]	48	4	10	13	24	
	Disertori[34]	45	6	11	17	19	
	Olde Nordkamp[28]	39	5	5	17	33	
	Range	35-48	4-24	5-21	8-20	17-33	
Syncope Unit (struttura dedicata)	Alboni[68]	56	2	23	1	18	Nel Dipartimento Cardiovascolare
	Chen[36]	56	6	37	3	20	Nel Dipartimento Cardiovascolare. La percentuale totale è >100% in quanto il 18.4% dei pazienti presentava diagnosi multiple
	Shen[213]	65	10	6	2	18	In PS
	Brignole[64]	65	10	13	6	5	Studio multicentrico condotto in 19 syncope unit su pazienti indirizzati dal PS secondo percorsi diagnostici standardizzati (software decisionale interattivo e monitoraggio centralizzato)
	Ammirati[62]	73	1	6	2	18	Pazienti indirizzati su base ambulatoriale
	Range	56-73	1-10	6-37	1-6	5-20	

OH = ipotensione ortostatica; PdCT = perdita di coscienza transitoria; PS = Pronto Soccorso.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Tabella 7. Frequenza delle cause di sincope in base all'età.

Età	Fonte	Riflessa (%)	OH (%)	Cardiogena (%)	PdCT non sincopale (%)	Inspiegata (%)	Contesto
<40 anni	Olde Nordkamp[28]	51	2.5	1.1	18	27	PS e chest pain unit
40-60 anni	Olde Nordkamp[28]	37	6	3	19	34	PS e chest pain unit
<65 anni	Del Rosso[39]	68.5	0.5	12	–	19	Dipartimento Cardiovascolare
>60/65 anni	Del Rosso[39]	52	3	34	–	11	Dipartimento Cardiovascolare
	Ungar[56]	62	8	11	–	14	Dipartimento di Geriatria
	Olde Nordkamp[28]	25	8.5	13	12.5	41	PS e chest pain unit
>75 anni	Ungar[56]	36	30	16	–	9	Dipartimento di Geriatria. In un ulteriore 8% dei pazienti la diagnosi era multifattoriale o correlata all'utilizzo di farmaci

OH = ipotensione ortostatica; PdCT = perdita di coscienza transitoria; PS = Pronto Soccorso.

1.4 Prognosi

Per quanto riguarda gli aspetti prognostici della sincope, vale a dire di stratificazione del rischio, occorre prendere in considerazione due componenti importanti: (a) il rischio di morte e di eventi pericolosi per la vita, e (b) il rischio di recidiva sincopale e di danno fisico.

1.4.1 Rischio di morte e di eventi pericolosi per la vita

Nei pazienti con sincope la cardiopatia strutturale[40-49] e la malattia primaria elettrica[50-52] rappresentano i maggiori fattori di rischio di MCI e mortalità totale. La presenza di OH è associata ad un rischio doppio di mortalità rispetto alla popolazione generale a causa della gravità delle comorbilità[11]. Al contrario, i pazienti giovani con sincope riflessa, nei quali sia stata esclusa la presenza di malattia strutturale o elettrica, hanno una prognosi eccellente[3]. La maggior parte degli eventi fatali o degli outcome sfavorevoli sembra maggiormente correlata alla gravità della patologia sottostante piuttosto che alla sincope. Alcuni studi prospettici di popolazione, che comprendevano una coorte di validazione, hanno identificato dei fattori clinici in grado di predire l'outcome (Tabella 8).

Tabella 8. Stratificazione del rischio alla valutazione iniziale in studi prospettici di popolazione che comprendevano una coorte di validazione.

Studio	Fattori di rischio	Score	Endpoint	Risultati (coorte di validazione)
S. Francisco	Alterazioni ECG	Nessun rischio = 0 fattori	Eventi gravi a 7 giorni	Sensibilità 98% e specificità 56%
Syncope Rule[44]	Scompenso cardiaco congestizio Respiro corto Ematocrito <30% Pressione arteriosa sistolica <90 mmHg	A rischio = ≥1 fattore 0-4 (1 punto per ciascun fattore)	 Aritmia severa o morte per aritmia ad 1 anno	 0% score 0 5% score 1
Martin et al.[40]	Alterazioni ECG Storia di malattia coronarica Storia di scompenso cardiaco congestizio Età >45 anni			 16% score 2 27% score 3 o 4
OESIL score[41]	Alterazioni ECG Storia di malattia coronarica Assenza di sintomi prodromici Età >65 anni	0-4 (1 punto per ciascun fattore)	Mortalità totale ad 1 anno	0% score 0 0.6% score 1 14% score 2 29% score 3 53% score 4
EGSYS score[42]	Sincope preceduta da cardiopalmo (+4) Alterazioni ECG e/o coronaropatia (+3) Sincope durante sforzo (+3) Sincope in posizione supina (+2) Prodromi da attivazione del sistema autonomico[a] (-1) Fattori predisponenti e/o precipitanti[b] (-1)	Differenza fra i punti positivi e negativi	Mortalità totale a 2 anni ..... Probabilità di sincope cardiaca	2% score <3 21% score ≥3 ..... 2% score <3 13% score 3 33% score 4 77% score >4

La tabella riporta alcuni studi che hanno valutato l'impatto di diversi dati clinici sul follow-up del paziente con sincope. Nell'insieme, il riscontro di alterazioni ECG, l'età avanzata ed elementi suggestivi di coronaropatia comportano una prognosi peggiore a 1-2 anni di follow-up.
[a]nausea/vomito; [b]luoghi caldi e affollati/posizione ortostatica prolungata/paura-dolore-emozione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

1.4.2 Recidiva sincopale e rischio di traumi fisici

Gli studi di popolazione hanno evidenziato che circa un terzo dei pazienti presenta recidive sincopali entro i primi 3 anni di follow-up. Il più forte fattore predittivo di recidiva è rappresentato dal numero di episodi sincopali che si sono verificati durante tutto l'arco della vita. Ad esempio, nei pazienti con diagnosi incerta a basso rischio, l'età >40 anni e una storia di uno o due episodi sincopali nell'arco della vita sono risultati predittivi di un rischio di recidiva del 15% e 20% rispettivamente a 1 e 2 anni, mentre una storia di tre episodi sincopali nell'arco della vita è risultata predittiva di un rischio di recidiva del 36% e 42% rispettivamente a 1 e 2 anni[53].

La presenza di disturbi psichiatrici e l'età <45 anni sono anch'esse associate ad un'incidenza più elevata di pseudosincope. Di converso, il sesso, la risposta al tilt test, la severità alla presentazione e la presenza o assenza di cardiopatia strutturale hanno un valore predittivo pressoché nullo[1,53].

Morbilità maggiori, quali fratture e traumi da incidenti stradali, sono riportate nel 6% dei pazienti e traumi minori, come ferite e contusioni, nel 29%. La recidiva di sincope è associata a fratture e danni al tessuto molle nel 12% dei pazienti[1]. Fra i pazienti che si presentano al PS, nel 29.1% dei casi sono stati riportati traumi minori, mentre nel 4.7% traumi maggiori; la prevalenza più elevata (43%) è stata osservata nei pazienti anziani affetti da sindrome del seno carotideo (*carotid sinus syndrome*, CSS)[54].

I pazienti anziani presentano una morbilità particolarmente elevata che va dalla perdita di fiducia in se stessi, dalla depressione o paura di cadere al rischio di fratture con conseguente ricovero in un centro assistenziale[55,56].

1.5 Impatto sulla qualità di vita

Le recidive sincopali hanno delle gravi ripercussioni sulla qualità di vita. La compromissione fisica che scaturisce dalla sincope è analoga a quella di alcune malattie croniche, quali l'artrite cronica, i disturbi psichiatrici ricorrenti di moderata entità e l'insufficienza renale terminale[57-59]. Nei pazienti che vanno incontro a frequenti recidive sincopali, è stato stimato che le difficoltà sul piano psicosociale incidono in media sul 33% di tutti gli aspetti della vita quotidiana. Infatti, la sincope comporta una riduzione della capacità motoria, della capacità di svolgere le attività ordinarie e di autocura, nonché favorisce gli stati depressivi, di dolore e disagio. Il sesso femminile, un'elevata comorbilità, il numero di episodi sincopali e la presenza di presincope sono apparsi correlare con una peggiore qualità di vita. Infine, occorre sottolineare che, se da un lato la sincope si manifesta in maniera discontinua, dall'altro il timore che si verifichi tale evento condiziona invece costantemente la qualità di vita. Per quanto la qualità di vita migliori col passare del tempo, essa rimane tuttavia mediocre, specie nei soggetti di età più avanzata con recidive ed un livello di comorbilità più elevato[60].

1.6 Aspetti economici

La gestione della sincope è onerosa sotto molteplici punti di vista:

1. tenuto conto dell'elevata frequenza con cui la sincope si manifesta nella popolazione generale, questo si traduce inevitabilmente in elevati costi sia sanitari diretti che sociali indiretti. Circa l'1% degli accessi in PS è imputabile alla sincope e in circa il 40% dei casi il paziente viene ricoverato[30,31,33,61]. Uno studio di ampie dimensioni[32] ha riportato una degenza ospedaliera mediana di 5.5 giorni (range interquartile 3-9). I costi di ospedalizzazione rappresentano oltre il 75% dei costi complessivi[62-64];
2. in considerazione del fatto che la sincope può essere provocata da molteplici condizioni, la valutazione dei pazienti con sincope si rivela inefficace qualora non ci si attenga scrupolosamente alle linee guida pubblicate. La mancanza di un test clinico di riferimento in grado di fornire una diagnosi certa, facile ed economica e il ricorso diffuso ad una varietà di test diagnostici inappropriati (approccio *shotgun*) determina un sovrautilizzo delle risorse sanitarie ed un incremento dei costi. Al fine di ottenere un sostanziale miglioramento della resa diagnostica e dei livelli di costo-efficacia, e quindi dei costi per formulare una diagnosi attendibile, è necessario seguire un percorso assistenziale standardizzato ben definito[64] (vedi sezione 5.3).

Per quanto sia difficile paragonare i costi correlati alla sincope nei diversi studi, in ragione dei differenti metodi di calcolo adottati e dei diversi sistemi sanitari vigenti nei vari paesi, i costi correlati alla gestione della sincope sono comunque ritenuti elevati. Negli Stati Uniti, secondo i dati Medicare, il costo annuale complessivo relativo ai ricoveri per sincope è stimato in 2.4 miliardi di dollari, con un costo medio per ospedalizzazione di 5400$[65]. Nel Regno Unito[63] il costo complessivo per paziente è risultato pari a 611£, di cui il 74% imputabile ai costi di degenza ospedaliera, mentre il costo per la diagnosi dei pazienti ospedalizzati è stato pari a 1080£. In uno studio multicentrico condotto in Italia[64], 929 pazienti valutati secondo la pratica clinica di routine sono stati confrontati con 725 pazienti valutati mediante un approccio standardizzato basato sulle linee guida. Nel gruppo sottoposto a valutazione di routine, il costo per la diagnosi è risultato di 1753 ± 2326€/paziente, raggiungendo 3506 ± 2729€ nei pazienti ospedalizzati. Rispetto ai pazienti sottoposti a valutazione di routine, nel gruppo sottoposto a valutazione standardizzata si è riscontrata una riduzione del tasso di ospedalizzazione (-17%), un minor ricorso ai test diagnostici (-24%) e una durata più breve della degenza ospedaliera (-11%). Di conseguenza, il costo medio per diagnosi è risultato più basso del 29% (1240 ± 521€, p = 0.0001).

Parte 2. Valutazione iniziale, diagnosi e stratificazione del rischio

2.1 Valutazione iniziale

La valutazione iniziale dei pazienti con PdCT include un'accurata anamnesi, l'esame obiettivo comprensivo della misurazione della PA in ortostatismo e la registrazione di un ECG. Sulla base dei risultati ottenuti, possono essere eseguiti ulteriori accertamenti:

- MSC nei pazienti di età >40 anni;
- ecocardiografia nei casi di pregressa coronaropatia documentata o in presenza di segni suggestivi di cardiopatia strutturale o sincope di origine cardiaca;
- monitoraggio ECG immediato quando si sospetti una causa aritmica della sincope;

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

- stimolazione ortostatica (test ortostatico o tilt test) quando la sincope è in relazione alla postura eretta o si sospetti un meccanismo riflesso;
- altri test meno specifici, come la valutazione neurologica e l'analisi del sangue, sono indicati unicamente quando si sospetti una PdCT non sincopale.

La valutazione iniziale deve mirare a fornire una risposta a tre domande fondamentali:

1. si tratta di episodio sincopale oppure no?
2. è stata determinata una diagnosi eziologica?
3. vi sono elementi che depongono per un elevato rischio di eventi coronarici o di morte?

2.1.1 Diagnosi di sincope

Nella maggior parte dei casi che presentano un'anamnesi dettagliata è possibile porre diagnosi differenziale tra la sincope e le altre condizioni non sincopali associate a PdC reale o apparente[66-68], ma talvolta può rivelarsi estremamente difficile.

È necessario fornire una risposta alle seguenti domande:

- la PdC è stata completa?
- la PdC è stata transitoria con insorgenza rapida e di breve durata?
- la ripresa è stata spontanea, completa e senza conseguenze?
- la PdC è stata accompagnata da perdita del tono posturale?

Se la risposta a questi interrogativi è positiva, è molto probabile che si tratti di un episodio sincopale. Qualora la risposta a uno o più di questi interrogativi sia negativa, occorre invece escludere altre forme di PdC prima di procedere alla valutazione della sincope.

2.1.2 Diagnosi eziologica

La valutazione iniziale consente di stabilire la causa della sincope nel 23-50% dei pazienti[33,69]. Le domande più importanti alle quali l'anamnesi deve fornire una risposta sono elencate nella Tabella 9. Alcuni dati anamnestici, obiettivi ed elettrocardiografici possono essere ritenuti diagnostici in riferimento alla causa della sincope, e sono tali da non richiedere altri accertamenti e da poter iniziare il trattamento.

In molte altre situazioni, i risultati della valutazione iniziale non permettono di porre diagnosi certa, ma indirizzano verso le possibili cause (Tabella 10), che richiedono generalmente ulteriori indagini per essere confermate.

2.1.3 Stratificazione del rischio

Se la valutazione iniziale non consente di porre diagnosi certa di sincope, il passo successivo consiste nel valutare il rischio di eventi coronarici maggiori o di MCI. Il percorso diagnostico da seguire in questi casi è illustrato nella Figura 7.

Le principali caratteristiche di alto rischio in base alle recenti linee guida sulla MCI e sulla stimolazione cardiaca[70-73] sono elencate nella Tabella 11.

2.2. Test diagnostici

2.2.1 Massaggio del seno carotideo

Da tempo è stato osservato che la pressione nel punto di biforcazione dell'arteria carotide comune genera un effetto bradicardizzante e un calo della PA. In alcuni soggetti, l'attivazione di questo riflesso si traduce in una risposta anormale al MSC. Una pausa ventricolare di oltre 3 s e/o un calo della PA sistolica di oltre 50 mmHg caratterizzano l'ipersensibilità senocarotidea che, quando accompagnata da insorgenza spontanea della sincope, configura un quadro di CSS. Una descrizione dettagliata della metodologia e dei risultati del MSC è riportata nelle precedenti linee guida sulla sincope[1]. La diagnosi di CSS viene posta in caso di riproducibilità dei sintomi spontanei durante MSC, eseguito in posizione supina ed eretta con compressione alternata dell'arteria carotide destra e sinistra sotto monitoraggio continuo della FC e con misurazione ripetuta della PA ai fini di una migliore determinazione della componente vasodepressiva[74]. Il 30% dei pazienti presenta una risposta patologica unicamente in ortostatismo. Occorre sottolineare che l'ipersensibilità senocarotidea è di frequente riscontro nei maschi di età avanzata[8], mentre si osserva di rado nei pazienti con CSS[75]. La CSS è del tutto rara sotto i 40 anni di età[74].

Il rapporto tra una risposta anormale al MSC e la sincope rappresenta un aspetto fondamentale che è stato valutato tramite due differenti metodi. Con il primo metodo sono state fatte comparazioni pre- e post-terapia analizzando la frequenza delle recidive sincopali in pazienti trattati con stimolazione cardiaca. Studi non randomizzati hanno dimostrato che i pazienti portatori di dispositivi impiantabili hanno una minore incidenza di recidive nel follow-up e questi risultati sono stati confermati in due trial randomizzati[76,77]. Con il se-

Tabella 9. Importanti aspetti anamnestici.

Domande sulle circostanze immediatamente precedenti l'attacco sincopale
• Posizione (supina, seduta o in piedi)
• Attività (riposo, cambiamento di postura, durante o dopo esercizio, durante o immediatamente dopo minzione, defecazione, tosse o deglutizione)
• Fattori predisponenti (ad es. luoghi caldi e affollati, prolungato ortostatismo, periodo post-prandiale) ed eventi precipitanti (ad es. paura, dolore intenso, movimenti del collo)
Domande sull'insorgenza dell'attacco sincopale
• Nausea, vomito, dolore addominale, senso di freddo, sudorazione, aura, dolore al collo o alle spalle, visione scura, capogiri
• Cardiopalmo
Domande sull'attacco sincopale (ai testimoni)
• Modalità della caduta (improvvisa o sulle ginocchia), colorito della pelle (pallore, cianosi, arrossamento), durata della perdita di coscienza, modalità di respirazione (russante), movimenti (tonici, clonici, tonico-clonici, minime mioclonie, automatismi) e loro durata, esordio dei movimenti in rapporto alla caduta, morsicatura della lingua
Domande sulla fine dell'attacco sincopale
• Nausea, vomito, sudorazione, senso di freddo, confusione mentale, dolori muscolari, colorito della pelle, traumi, dolore precordiale, cardiopalmo, incontinenza urinaria e fecale
Domande sul background
• Storia familiare di morte improvvisa, cardiopatia aritmogena congenita o sincope
• Pregressa malattia cardiaca
• Storia di malattia neurologica (parkinsonismo, epilessia, narcolessia)
• Affezioni metaboliche (diabete, ecc.)
• Uso di farmaci (antipertensivi, antianginosi, antidepressivi, antiaritmici, diuretici, attivi sul QT) o di altri agenti compreso l'alcool
• In caso di sincope ricorrente, informazioni sulle recidive (ad es. l'intervallo di tempo tra il primo e l'ultimo episodio sincopale) e sulla frequenza degli attacchi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Tabella 10. Caratteristiche cliniche che possono indirizzare verso la diagnosi nella valutazione iniziale.

Sincope neuromediata
- Assenza di malattia coronarica
- Lunga storia di recidive sincopali
- Dopo una visione, un suono, un odore o un dolore improvviso, inatteso e spiacevole
- Prolungato ortostatismo o luoghi caldi e affollati
- Nausea e vomito associati a sincope
- Durante o dopo un pasto
- Dopo rotazione del capo o compressione del seno carotideo (come nel caso di tumori, rasatura e colletti stretti)
- Dopo esercizio fisico

Sincope ortostatica
- Dopo assunzione della posizione eretta
- Relazione temporale con l'inizio della terapia con vasodilatatori o con la variazione di dosaggio del farmaco e susseguente comparsa di ipotensione
- Prolungato ortostatismo, specie in luoghi caldi e affollati
- Presenza di neuropatia autonomica o parkinsonismo
- Assunzione della posizione eretta dopo esercizio fisico

Sincope cardiogena
- Presenza di cardiopatia strutturale
- Storia familiare di morte improvvisa inspiegata o di patologia dei canali ionici
- Durante sforzo o in posizione supina
- Presenza di alterazioni ECG
- Comparsa improvvisa di cardiopalmo seguita immediatamente da sincope
- Rilievi ECG suggestivi di sincope aritmica:
  - blocco bifascicolare (definito da un blocco di branca sinistra o destra associato a blocco fascicolare anteriore o posteriore sinistro)
  - altre turbe della conduzione intraventricolare (QRS ≥0.12 s)
  - blocco atrioventricolare di secondo grado tipo Mobitz I
  - bradicardia sinusale asintomatica inappropriata (<50 b/min), blocco senoatriale o pause sinusali ≥3 s in assenza di somministrazione di farmaci cronotropi negativi
  - tachicardia ventricolare non sostenuta
  - complesso QRS preeccitato
  - intervallo QT lungo o breve
  - ripolarizzazione precoce
  - morfologia tipo blocco di branca destra con sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni V1-V3 (sindrome di Brugada)
  - onde T negative nelle derivazioni precordiali destre, onde epsilon e potenziali tardivi ventricolari suggestivi di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro
  - onde Q suggestive di infarto miocardico

condo metodo, è stata analizzata la frequenza degli episodi asistolici in pazienti con risposta cardioinibitoria al MSC, registrati mediante dispositivo impiantabile. Nei due studi che hanno adottato quest'ultima metodologia, il riscontro di pause lunghe è stato molto frequente[78,79]. Questi risultati suggeriscono che nei pazienti con sincope una risposta positiva al MSC è fortemente predittiva di episodi sistolici spontanei.

Le principali complicanze legate al MSC sono di tipo neurologico. Sulla base dei dati combinati di tre studi[74,80,81] per un totale di 7319 pazienti, sono state osservate complicanze neurologiche in 21 casi (0.29%). Il MSC deve essere evitato nei pazienti con pregresso TIA o ictus negli ultimi 3 mesi o nei pazienti con soffi carotidei, ad eccezione di quando la flussimetria Doppler esclude la presenza di stenosi significative[80].

Raccomandazioni: Criteri diagnostici nella valutazione iniziale

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
La sincope vasovagale può essere diagnosticata in presenza di fattori precipitanti di tipo emozionale od ortostatico in associazione ai tipici sintomi prodromici	I	C
La sincope situazionale può essere diagnosticata quando la PdCT si verifica durante o immediatamente dopo uno dei fattori scatenanti elencati nella Tabella 4	I	C
La sincope ortostatica può essere diagnosticata quando la PdCT si verifica dopo l'assunzione della posizione eretta unitamente a riscontro di OH	I	C
La sincope aritmica può essere diagnosticata in presenza di una delle seguenti alterazioni ECG: • bradicardia sinusale prolungata (<40 b/min a paziente sveglio) o blocchi senoatriali ripetitivi o pause sinusali ≥3 s • blocco atrioventricolare di secondo grado tipo Mobitz II o di terzo grado • blocco di branca destra e sinistra alternante • TV o tachicardia parossistica sopraventricolare a frequenza cardiaca elevata • episodi non sostenuti di TV polimorfa e intervallo QT lungo o breve • malfunzionamento del pacemaker o dell'ICD con pause cardiache	I	C
La sincope da ischemia cardiaca può essere diagnosticata quando vi sia documentazione ECG di ischemia miocardica acuta associata o meno ad infarto miocardico	I	C
La sincope cardiogena può essere diagnosticata in presenza di mixoma atriale prolassante, stenosi aortica severa, ipertensione polmonare, embolia polmonare o dissezione aortica acuta	I	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
ICD = cardioverter-defibrillatore impiantabile; OH = ipotensione ortostatica; PdCT = perdita di coscienza transitoria; TV = tachicardia ventricolare.

2.2.2 Test di stimolazione ortostatica

Il passaggio dalla posizione supina a quella eretta genera uno spostamento del sangue dal torace verso le estremità inferiori con conseguente riduzione del ritorno venoso e della GC. Qualora non intervengano i meccanismi compensatori, il calo della PA può provocare la sincope[82].

Allo stato attuale, esistono due diversi metodi per valutare la risposta al cambiamento di postura dalla posizione supina a quella eretta[11] (Tabella 5).

Il primo consiste nell'"ortostatismo attivo", dove il paziente si porta attivamente dalla posizione supina a quella eretta, mentre il secondo è rappresentato dal tilt test con inclinazione del lettino a 60° o 70°.

2.2.2.1 *Ortostatismo attivo*

Questo test viene utilizzato per diagnosticare differenti tipi di intolleranza ortostatica (vedi sezione 1.2.2.2 e Tabella 5).

Per l'esame clinico di routine può essere utilizzato lo sfigmomanometro, uno strumento ampiamente diffuso e di faci-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

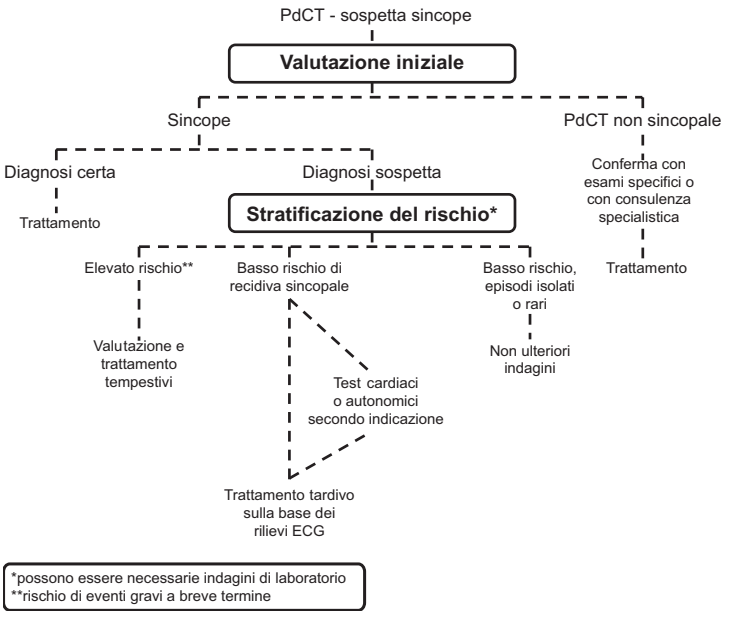

Figura 7. *Diagramma del percorso diagnostico nei pazienti con sospetta perdita di coscienza transitoria (PdCT).*

Tabella 11. Stratificazione del rischio.

Criteri di alto rischio a breve termine che richiedono ospedalizzazione immediata o valutazione accurata

Malattia coronarica o cardiopatia strutturale severa (scompenso cardiaco, ridotta FEVS o pregresso infarto miocardico)

Rilievi clinici o elettrocardiografici suggestivi di sincope aritmica

- Sincope durante sforzo o in posizione supina
- Palpitazioni al momento della sincope
- Storia familiare di morte improvvisa
- Tachicardia ventricolare non sostenuta
- Blocco bifascicolare (blocco di branca sinistra o destra associato a blocco fascicolare anteriore o posteriore sinistro) o altre turbe della conduzione intraventricolare con durata del QRS ≥120 ms
- Bradicardia sinusale inappropriata (<50 b/min) o blocco seno-atriale in assenza di somministrazione di farmaci cronotropi negativi o esercizio fisico
- Complesso QRS preeccitato
- Intervallo QT lungo o breve
- Morfologia tipo blocco di branca destra con sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni V1-V3 (sindrome di Brugada)
- Onde T negative nelle derivazioni precordiali destre, onde epsilon e potenziali tardivi ventricolari suggestivi di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

Comorbilità importanti

- Anemia severa
- Squilibri elettrolitici

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra.

le impiego. In ragione del calo repentino della PA durante OH, i misuratori automatici a bracciale possono presentare degli svantaggi, essendo programmati ad effettuare e confermare misurazioni periodiche nel caso di una discrepanza tra i valori registrati. L'uso dello sfigmomanometro non consente di ottenere più di quattro misurazioni al minuto, onde evitare che si verifichi un'occlusione venosa. Qualora si renda necessario acquisire registrazioni più frequenti della PA, può essere utilizzata la misurazione continua non invasiva battito-battito.

Raccomandazioni: Massaggio del seno carotideo

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Indicazioni		
• Il MSC è indicato nei pazienti di età >40 anni con sincope di eziologia incerta dopo la valutazione iniziale	I	B
• Il MSC deve essere evitato in pazienti con pregresso TIA o ictus negli ultimi 3 mesi e nei pazienti con soffi carotidei (ad eccezione di quando la flussimetria Doppler esclude la presenza di stenosi significative)	III	C
Criteri diagnostici		
• Il MSC è ritenuto diagnostico quando la sincope viene riprodotta in presenza di asistolia di durata >3 s e /o calo della pressione arteriosa sistolica di oltre 50 mmHg	I	B

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
MSC = massaggio del seno carotideo; TIA = attacco ischemico transitorio.

2.2.2.2 *Tilt test*

Razionale

Il tilt test consente di riprodurre in laboratorio il riflesso neuromediato, innescato dall'accumulo del *pool* ematico con conseguente riduzione del ritorno venoso in risposta allo stress ortostatico e all'immobilizzazione. L'effetto finale, che si traduce in ipotensione generalmente accompagnata da un rallentamento della FC, è legato alla compromissione della capacità di vasocostrizione cui consegue una inibizione del tono simpatico associata ad iperattività vagale.

Durante tilt test si configura un quadro clinico di sincope riflessa indotta dal prolungato ortostatismo. Tuttavia, il test può risultare positivo anche in pazienti con altre forme di sincope riflessa[83] o affetti da malattia del nodo del seno[84].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Raccomandazioni: Ortostatismo attivo

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Indicazioni		
• La misurazione manuale e intermittente della PA con sfigmomanometro in posizione supina e in ortostatismo attivo per 3 min è indicata nella valutazione iniziale in caso di sospetta OH	I	B
• La misurazione pressoria continua non invasiva battito-battito può essere utile nei casi di diagnosi sospetta	IIb	C
Criteri diagnostici		
• Il test è diagnostico in presenza di un calo sintomatico della PA sistolica ≥20 mmHg rispetto ai valori basali o della PA diastolica ≥10 mmHg oppure in presenza di una riduzione della PA sistolica al di sotto dei 90 mmHg	I	C
• Il test è da considerarsi diagnostico in presenza di un calo asintomatico della PA sistolica ≥20 mmHg rispetto ai valori basali o della PA diastolica ≥10 mmHg oppure in presenza di una riduzione della PA sistolica al di sotto dei 90 mmHg	IIa	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
OH = ipotensione ortostatica; PA = pressione arteriosa

Metodologia

Il tilt test è stato introdotto nella valutazione clinica dei pazienti con sincope da Kenny et al.[85] nel 1986 e, da allora, sono stati riportati diversi protocolli che comprendono modifiche della fase iniziale di stabilizzazione, della durata, dell'inclinazione, del tipo di supporto o del potenziamento farmacologico. La sensibilità e la specificità di ciascun protocollo sono state ampiamente descritte in numerose rassegne[1,86].

I protocolli più diffusi sono il test con infusione endovenosa di isoproterenolo a basse dosi, che prevede la somministrazione di dosi progressive allo scopo di incrementare la FC media del 20-25% circa rispetto al basale (di solito ≤3 μg/min)[87] e il test con nitroglicerina sublinguale somministrata alla dose di 300-400 μg dopo una fase basale di 20 min[88]. Nei pazienti di età avanzata, l'esclusione della fase passiva con inizio immediato del test alla nitroglicerina può rivelarsi efficace permettendo un miglioramento della compliance[89]. I tassi di positività dei due protocolli sono molto simili (61-69%) e la specificità è elevata (92-94%). I pazienti devono essere digiuni da almeno 4h prima del test. Il protocollo con isoproterenolo viene eseguito con incannulazione venosa e richiede quindi una fase di stabilizzazione pre-tilt di 20 min, mentre per il protocollo con nitroglicerna sublinguale questa fase può essere ridotta a 5 min.

Indicazioni. Nella maggior parte degli studi l'indicazione al tilt test viene posta fondamentalmente per confermare la diagnosi di sincope riflessa in quei pazienti con sospetto diagnostico alla valutazione iniziale[85-89].

Ad eccezione di alcune situazioni particolari (ad es. traumi, ansia, implicazioni di ordine lavorativo come nel caso di piloti d'aereo, ecc.), generalmente non è necessario eseguire il tilt test nei pazienti con sincope riflessa diagnosticata sulla base dell'anamnesi o con episodi sincopali isolati e rari. Nei pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare elevato o rilievi clinici suggestivi di sincope aritmica, il tilt test si è dimostrato utile quando, dopo completa valutazione diagnostica, era stata esclusa con ragionevole certezza una causa cardiovascolare. Nei pazienti con PdCT associata a convulsioni, è stato dimostrato che il tilt test può essere di ausilio nel differenziare la sincope dall'epilessia[90]. Il tilt test è stato utilizzato in pazienti con frequenti episodi di PdCT nei quali era stato posto il sospetto di disturbi psichiatrici, associati anche a danno traumatico, allo scopo di valutare l'esatta natura dell'evento sincopale[91]. Allo stesso modo, il tilt test è stato utilizzato nei pazienti anziani per distinguere la sincope dalle cadute[92].

Recentemente, il tipo di risposta al tilt test è stato usato per distinguere la sincope di origine riflessa dalle forme non classiche di OH a insorgenza tardiva (vedi Tabella 5)[14].

Il tilt test non ha alcun valore per stabilire l'efficacia degli interventi terapeutici[93], ma viene comunemente considerato come un utile strumento per dimostrare la suscettibilità individuale alla sincope riflessa e, di conseguenza, per avviare la terapia (ad es. le manovre fisiche, vedi Parte 3)[94-96].

Risposte al tilt test. Il tilt test viene eseguito allo scopo di indurre sia ipotensione/bradicardia riflessa che OH tardiva associata a sincope o presincope. Una volta innescato il riflesso, la risposta viene classificata in cardioinibitoria, vasodepressiva o mista a seconda della prevalenza dell'una o dell'altra componente[97]. Una risposta negativa non esclude la diagnosi di sincope riflessa. Recentemente, è stato messo in discussione il significato clinico del tipo di risposta al tilt test nel predire la variabilità della PA e della FC durante un attacco sincopale spontaneo[98,99]. Alcuni studi hanno confrontato la risposta al tilt test con la sincope spontanea documentata mediante *loop recorder* impiantabile (*implantable loop recorder*, ILR). Se da un lato una risposta cardioinibitoria al tilt test è altamente predittiva di sincope spontanea asistolica, dall'altro una risposta vasodepressiva, mista o addirittura negativa non esclude la presenza di asistolia in corso di sincope spontanea[98,99].

Complicanze e controindicazioni. Il tilt test è sicuro e non sono stati riportati decessi durante l'esame. Tuttavia, occasionalmente sono state osservate aritmie ventricolari minacciose in pazienti con cardiopatia ischemica[100] o malattia del nodo del seno[101] sottoposti a tilt test con isoproterenolo. Nessuna complicanza è stata invece riportata con l'impiego della nitroglicerina. Gli effetti collaterali sono frequenti e comprendono palpitazioni con l'isoproterenolo e mal di testa con la nitroglicerina. Durante o dopo tilt test può essere indotta una fibrillazione atriale, solitamente autolimitantesi[102]. Sebbene il rischio sia basso, viene raccomandato di assicurare la disponibilità dell'apparecchiatura per la rianimazione.

Le controindicazioni alla somministrazione di isoproterenolo comprendono la presenza di cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa non controllata, ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro e stenosi aortica significativa. Particolare attenzione va posta nei pazienti con aritmie documentate.

2.2.3 Monitoraggio elettrocardiografico (non invasivo e invasivo)

Il monitoraggio ECG è una procedura che viene impiegata per la diagnosi di bradi- e tachiaritmie intermittenti. Oggi sono disponibili diversi sistemi di monitoraggio ambulatoriale dell'ECG, e cioè il monitoraggio Holter convenzionale, il monito-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Raccomandazioni: Tilt test

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Metodologia		
• È raccomandata una fase supina pre-tilt della durata di almeno 5 min quando non è richiesta l'incannulazione venosa, e di almeno 20 min quando è necessario incannulare una vena	I	C
• È raccomandata un'inclinazione di 60-70°	I	B
• È raccomandata una fase passiva della durata da un minimo di 20 min a un massimo di 45 min	I	B
• Per la nitroglicerina, è raccomandata una dose fissa per via sublinguale di 300-400 μg da somministrare in posizione eretta	I	B
• Per l'isoproterenolo, è raccomandata l'infusione di dosi incrementali da 1 a 3 μg/min allo scopo di ottenere un aumento della frequenza cardiaca media del 20-25% circa rispetto ai valori basali	I	B
Indicazioni		
• Il tilt test è indicato nel caso di episodi sincopali isolati di eziologia indeterminata in situazioni di alto rischio (ad es. in presenza di danno fisico o potenziale rischio traumatico o con implicazioni lavorative), o nel caso di episodi ricorrenti in assenza di cardiopatia organica, o in presenza di cardiopatia organica dopo che siano state escluse eventuali cause cardiache della sincope	I	B
• Il tilt test è indicato quando sia di utilità clinica nel determinare la suscettibilità individuale alla sincope riflessa	I	C
• Il tilt test deve essere preso in considerazione per differenziare la sincope riflessa da quella da OH	IIa	C
• Il tilt test può essere preso in considerazione per differenziare la sincope con convulsioni dall'epilessia	IIb	C
• Il tilt test può essere indicato nella valutazione dei pazienti con cadute ricorrenti inspiegate	IIb	C
• Il tilt test può essere indicato nella valutazione dei pazienti con frequenti episodi sincopali e disturbi psichiatrici	IIb	C
• Il tilt test non è raccomandato per valutare l'efficacia terapeutica	III	B
• Il tilt test con isoproterenolo è controindicato nei pazienti con cardiopatia ischemica	III	C
Criteri diagnostici		
• In pazienti senza cardiopatia strutturale, l'induzione di ipotensione/bradicardia riflessa con riproduzione della sincope od OH progressiva (associata o meno a sintomatologia) è diagnostica rispettivamente di sincope riflessa e OH	I	B
• In pazienti senza cardiopatia strutturale, l'induzione di ipotensione/bradicardia riflessa senza riproduzione della sincope può essere diagnostica di sincope riflessa	IIa	B
• In pazienti con cardiopatia strutturale, prima che la risposta al tilt test possa essere considerata positiva, deve essere esclusa la presenza di aritmie o di altre cause cardiache della sincope	IIa	C
• L'induzione di PdC in assenza di ipotensione e/o bradicardia deve essere ritenuta diagnostica di pseudosincope psicogena	IIa	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
OH = ipotensione ortostatica; PdC = perdita di coscienza.

raggio intraospedaliero, il monitoraggio con dispositivi di registrazione degli eventi o con *loop recorder* esterno o impiantabile e la telemetria remota (domiciliare).

Il *gold standard* per la diagnosi di sincope è rappresentato dalla dimostrazione di una correlazione tra la sintomatologia e un'aritmia documentata[103,104]. Alcuni autori hanno considerato diagnostico il riscontro di significative aritmie asintomatiche, quali un'asistolia prolungata (≥3 s), una tachicardia sopraventricolare a FC elevata (≥160 b/min per più di 32 battiti) o una TV[105-107]. Anche se la mancata documentazione di un'aritmia durante l'attacco sincopale non esprime una diagnosi specifica, quanto meno essa consente di escludere una causa aritmica della sincope.

Di norma, il monitoraggio ECG è indicato unicamente quando vi sia un'elevata probabilità pre-test di identificare un'aritmia associata alla sincope (vedi Tabella 11). Ciononostante, è stato osservato che nei pazienti di età >40 anni, con recidive sincopali, senza cardiopatia strutturale significativa ed ECG normale, viene riscontrata un'aritmia, solitamente asistolia, nel 50% dei casi[108-111].

2.2.3.1 *Monitoraggio intraospedaliero*

Il monitoraggio intraospedaliero (al letto del paziente o mediante telemetria) è richiesto solo in caso di elevato rischio di aritmie minacciose. Nei pazienti che presentano caratteristiche cliniche o alterazioni ECG suggestive di sincope aritmica, come quelle elencate nella Tabella 11, può essere di una certa utilità eseguire il monitoraggio per qualche giorno, specie se questo viene applicato subito dopo l'episodio sincopale. Per quanto in queste situazioni il potere diagnostico del monitoraggio ECG sia solo del 16%[69], esso risponde alla necessità di evitare al paziente un rischio immediato.

2.2.3.2 *Monitoraggio Holter*

Attualmente il monitoraggio ECG viene effettuato mediante registrazione Holter convenzionale della durata di 24-48h o addirittura 7 giorni. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti non presenta sintomatologia recidivante durante tutto il periodo di monitoraggio, per cui il reale potere diagnostico dell'Holter nella sincope può non superare l'1-2% in una popolazione non selezionata. Nel 15% dei pazienti, i sintomi non erano associati ad un'aritmia[112] e, quindi, in teoria poteva essere escluso un disturbo del ritmo come causa della sincope. Il monitoraggio Holter nella sincope è economico in termini di costi di avvio, ma non in termini di costo per diagnosi. Episodi quotidiani isolati o ripetuti di PdC possono incrementare il potenziale di correlazione sintomi-ECG. Tuttavia, l'esperienza riportata in pazienti con sintomatologia ricorrente indica che molti hanno una sincope pseudopsicogena. In questi pazienti i rilievi chiaramente negativi del monitoraggio Holter possono senza dubbio essere utili nel confermare la causa sottostante.

2.2.3.3 *Registratori esterni di eventi (traccia elettrocardiografica prospettica)*

I registratori di eventi sono dispositivi esterni che vengono applicati direttamente dal paziente durante la manifestazione dei sintomi. Questi tipi di registratori possono essere utili nei pazienti con palpitazioni[113], mentre non ricoprono alcun ruolo nella valutazione della sincope.

2.2.3.4 *Loop recorder esterni*

Questi dispositivi sono dotati di una memoria ciclica in grado di registrare e cancellare gli ECG in modo continuativo. Una

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Raccomandazioni: Monitoraggio elettrocardiografico

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Indicazioni		
• Il monitoraggio ECG è indicato nei pazienti con caratteristiche cliniche ed ECG suggestive di sincope aritmica (elencate nella Tabella 10). La durata (e la tecnica) del monitoraggio deve essere stabilita in base al rischio e al tasso previsto di recidiva sincopale	I	B
○ Il monitoraggio intraospedaliero immediato (al letto del paziente o tramite telemetria) è indicato nei pazienti ad alto rischio definiti nella Tabella 11	I	C
○ Il monitoraggio Holter è indicato nei pazienti con episodi sincopali molto frequenti o presincope (≥1 a settimana)	I	B
○ l'ILR è indicato:		
□ nella fase iniziale di valutazione in pazienti con sincope ricorrente di eziologia indeterminata, che non presentano nessuno dei criteri di alto rischio elencati nella Tabella 11 ed hanno un'elevata probabilità di sviluppare recidive entro il periodo di longevità del dispositivo	I	B
□ nei pazienti ad alto rischio nei quali una valutazione completa non abbia evidenziato la causa della sincope, né indirizzato ad un particolare trattamento	I	B
○ L'ILR deve essere preso in considerazione per verificare l'effettivo contributo della bradicardia prima di procedere alla stimolazione cardiaca in pazienti con sincope riflessa certa o sospetta che presentano episodi sincopali frequenti o traumatici	IIa	B
○ Il loop recorder esterno deve essere preso in considerazione in pazienti con intervalli intercritici ≤4 settimane	IIa	B
Criteri diagnostici		
• Il monitoraggio ECG è diagnostico quando si riscontra una correlazione tra la sincope ed un'aritmia (bradi- o tachiaritmia)	I	B
• In mancanza di una tale correlazione, il monitoraggio ECG è diagnostico quando si riscontra blocco atrioventricolare di secondo grado tipo Mobitz II o di terzo grado, pause ventricolari >3 s (con la possibile eccezione di soggetti giovani allenati, durante il sonno, pazienti in trattamento, terapia per il controllo della frequenza cardiaca in corso di fibrillazione atriale), prolungata TSV parossistica ad elevata frequenza o TV. L'assenza di aritmie durante la sincope esclude una sincope aritmica	I	C
• La documentazione ECG di presincope in assenza di aritmie di rilievo non costituisce un accurato surrogato della sincope	III	C
• Le aritmie asintomatiche (ad eccezione di quelle elencate sopra) non costituiscono un accurato surrogato della sincope	III	C
• La bradicardia sinusale (in assenza di sincope) non costituisce un accurato surrogato della sincope	III	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
ILR = loop recorder impiantabile; TSV = tachicardia sopraventricolare; TV = tachicardia ventricolare.

volta attivato dal paziente, generalmente dopo la comparsa dei primi sintomi, il *loop recorder* esterno memorizza gli ultimi 5-15 min di registrazione ECG, che possono essere recuperati per essere successivamente analizzati. Questo dispositivo è collegato al paziente mediante degli elettrodi cutanei autoadesivi. Precedenti studi hanno riportato risultati contrastanti circa l'utilità di questi registratori esterni: in uno studio[114] i *loop recorder* esterni con traccia ECG retrospettiva hanno permesso di documentare una sincope nel 25% dei pazienti arruolati durante un periodo di monitoraggio di 1 mese, mentre in un altro[115] non si sono rivelati di alcuna utilità. Un recente studio ha dimostrato che i *loop recorder* esterni hanno un potere diagnostico superiore a quello del monitoraggio Holter[116]. Tuttavia, poiché di solito i pazienti non collaborano per più di poche settimane, quando le recidive sincopali non sono frequenti non è possibile ottenere una correlazione sintomi-ECG.

2.2.3.5 *Loop recorder impiantabili*

Questi dispositivi vengono impiantati sottocute in anestesia locale e possiedono una batteria che dura fino a 36 mesi. Sono dotati di una memoria solida ciclica in grado di immagazzinare una traccia ECG retrospettiva che può essere attivata direttamente dal paziente, solitamente dopo che si sia ripreso, o da chi ha assistito alla crisi, oppure può attivarsi automaticamente all'insorgenza di aritmie predefinite[105-107]. Alcuni di questi dispositivi permettono anche la trasmissione transtelefonica del tracciato. Il vantaggio dell'ILR consiste nella possibilità di ottenere una registrazione dell'ECG ad alta fedeltà. Di contro, gli svantaggi sono rappresentati dalla necessità di una minima procedura chirurgica, dalla difficoltà talvolta di differenziare un'aritmia sopraventricolare da una ventricolare, dalla presenza di *undersensing* od *oversensing* all'interno della memoria e dal costo elevato dell'apparecchio. L'ILR ha un costo iniziale elevato. Tuttavia, quando una correlazione sintomi-ECG è stata ottenuta in un congruo numero di pazienti entro il periodo di longevità del dispositivo, allora l'analisi del costo per sintomo-resa ECG ha dimostrato che il dispositivo impiantabile può avere un miglior rapporto costo-efficacia di una strategia convenzionale[117,118]. Inizialmente, l'ILR è stato impiegato a fini diagnostici in pazienti con sincope inspiegata dopo *work-up* completo negativo. In una piccola casistica di pazienti altamente selezionati, è stata ottenuta una correlazione sintomi-ECG nell'88% dei casi mediamente a 5 mesi dall'impianto[103]. Dai dati cumulativi di 9 studi[103,104,108,119-124] per un totale di 506 pazienti con sincope inspiegata alla fine di una strategia di indagine convenzionale, è emerso che una correlazione tra sincope ed ECG era stata riscontrata in 176 pazienti (35%); di questi, il 56% presentava asistolia (o bradicardia in pochi casi) al momento della registrazione dell'evento, l'11% aveva una tachicardia e il 33% nessuna aritmia. L'insieme dei dati di 7 studi[104,108,119-123] ha evidenziato che la presincope si associa più raramente ad un'aritmia rispetto alla sincope. Questi risultati stanno ad indicare che, in assenza di aritmie documentate, la presincope non può essere considerata un surrogato della sincope; al contrario, la documentazione di un'aritmia significativa durante presincope può essere ritenuta un rilievo diagnostico.

L'utilità dell'ILR è stata valutata in altre aree di interesse oltre a quella della sincope di eziologia indeterminata:

- pazienti con sospetta epilessia nei quali il trattamento si è rivelato inefficace[90];

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

- pazienti con sospetta sincope neuromediata ricorrente quando la comprensione dell'esatto meccanismo della sincope spontanea può modificare l'approccio terapeutico[110];
- pazienti con blocco di branca nei quali sia probabile la presenza di blocco AV parossistico malgrado la valutazione elettrofisiologica completa sia negativa[120];
- pazienti con cardiopatia strutturale accertata e/o tachiaritmie ventricolari non sostenute nei quali sia probabile la presenza di tachiaritmia ventricolare malgrado lo studio elettrofisiologico (SEF) completo sia negativo[119];
- pazienti con cadute inspiegate[125].

2.2.3.6 *Telemetria remota (domiciliare)*

Di recente sono stati sviluppati dei dispositivi impiantabili o esterni in grado di fornire la registrazione continua dell'ECG o dotati di memoria di 24h, con trasmissione wireless (in tempo reale) dei dati ad un centro servizi, che inoltra al medico i report giornalieri ed i messaggi d'allerta relativi al verificarsi di eventi predefiniti. I primi risultati hanno mostrato che, nei pazienti con sincope o presincope, i sistemi di telemetria ambulatoriale cardiaca mobile possiedono una resa diagnostica superiore a quella dei registratori di eventi esterni[126]. Resta comunque ancora da approfondire il potenziale ruolo di questi sistemi nell'iter diagnostico dei pazienti con sincope.

2.2.3.7 *Classificazione delle registrazioni elettrocardiografiche*

In considerazione dell'eterogeneità dei rilievi e del vasto spettro di disturbi del ritmo che vengono registrati dall'ILR durante un attacco sincopale, i ricercatori dello studio ISSUE (International Study on Syncope of Unknown Etiology) hanno proposto una classificazione volta a raggruppare le diverse osservazioni in tipologie omogenee in modo da definire uno standard accettabile che sia di utilità per la ricerca futura e per la pratica clinica[127]. Secondo questa classificazione, le registrazioni ECG vengono suddivise in quattro gruppi sulla base della predominante alterazione del ritmo e del possibile meccanismo causale della sincope (Tabella 12).

2.2.3.8 *Monitoraggio elettrocardiografico nella sincope - quando nell'iter diagnostico?*

Il ruolo del monitoraggio ECG non può essere definito in maniera assoluta. I medici saranno guidati dai risultati della valutazione iniziale. In alcune situazioni in cui l'evidenza clinica è fortemente suggestiva di una diagnosi di sincope riflessa, specialmente nel caso di episodi sporadici, il monitoraggio ECG può essere ritenuto non necessario. Nei pazienti con sintomatologia frequente o con sospetta sincope aritmica che non presentano un profilo di rischio elevato, può essere utile l'ILR. Le prime esperienze erano ricorse all'ILR per la valutazione della sincope solo dopo che tutte le altre indagini avevano dato esito negativo. Uno studio[128] ha randomizzato 60 pazienti con sincope inspiegata a strategia convenzionale, che prevedeva l'applicazione di un *loop recorder* esterno, il tilt test e il SEF, o a monitoraggio prolungato con ILR. I risultati hanno mostrato che la strategia basata sull'impianto di un ILR all'inizio del work-up ha maggiori probabilità di fornire una diagnosi rispetto alla strategia convenzionale (52 vs 20%). Tuttavia, occorre sottolineare che dallo studio erano stati esclusi i pazienti ad alto rischio di aritmie minacciose, come quelli con frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) <35%. Sulla base di queste osservazioni e tenuto conto del limitato valore diagnostico del tilt test[98,99], del test all'adenosina trifosfato (ATP)[99,129], del SEF[119,120] e del monitoraggio ECG a breve termine (Holter, *loop recorder* esterno), è probabile che l'utilizzo precoce dell'ILR nell'iter diagnostico diverrà lo standard di riferimento ogniqualvolta si sospetti una causa aritmica della sincope ma questa non sia sufficientemente dimostrata tanto da consentire un trattamento specifico.

La tecnologia futura potrà consentire la registrazione di molti altri segnali oltre quelli ECG, focalizzandosi sulle caratteristiche degli episodi spontanei piuttosto che sulla sincope

Tabella 12. Classificazione delle registrazioni elettrocardiografiche ottenute con loop recorder impiantabile e il possibile meccanismo causale corrispondente (adattata dalla classificazione ISSUE).

	Classificazione	Possibile meccanismo
Tipo 1, asistolia: pausa R-R ≥3 s	Tipo 1A. Arresto sinusale: progressiva bradicardia sinusale o iniziale tachicardia sinusale seguita da progressiva bradicardia sinusale fino all'arresto sinusale	Probabilmente riflesso
	Tipo 1B. Bradicardia sinusale associata a blocco AV: - progressiva bradicardia sinusale seguita da blocco AV (e pausa/e ventricolare/i) con contemporanea riduzione della frequenza sinusale - o improvvisa insorgenza di blocco AV (e pausa/e ventricolare/i) con contemporanea riduzione della frequenza sinusale	Probabilmente riflesso
	Tipo 1C. Blocco AV: improvvisa insorgenza di blocco AV (e pausa/e ventricolare/i) con contemporaneo incremento della frequenza sinusale	Probabilmente intrinseco
Tipo 2, bradicardia: riduzione della FC >30% o <40 b/min per più di 10 s		Probabilmente riflesso
Tipo 3, nessuna o minime alterazioni del ritmo: variazioni della FC <30% e FC >40 b/min		Indeterminato
Tipo 4, tachicardia: aumento della FC >30% o >120 b/min	Tipo 4A. Progressiva tachicardia sinusale	Indeterminato
	Tipo 4B. Fibrillazione atriale	Aritmia cardiaca
	Tipo 4C. Tachicardia sopraventricolare (ad eccezione di quella sinusale)	Aritmia cardiaca
	Tipo 4D. Tachicardia ventricolare	Aritmia cardiaca

AV = atrioventricolare; FC = frequenza cardiaca; ISSUE = International Study on Syncope of Unknown Etiology.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

indotta. Per questo motivo è probabile che i registratori impiantabili avranno un ruolo sempre più crescente nella valutazione della sincope e che saranno utilizzati sempre più precocemente nell'iter diagnostico in sostituzione oppure prima degli altri metodi di indagine convenzionali. Ciononostante, i pazienti affetti da importante cardiopatia strutturale, che li espone ad un elevato rischio di aritmie minacciose, devono essere sottoposti ad impianto di cardioverter-defibrillatore (ICD) o a SEF prima di applicare un dispositivo di monitoraggio ECG. Sebbene la documentazione di una bradiaritmia in concomitanza di un episodio sincopale sia considerata diagnostica, talvolta possono rendersi necessarie ulteriori indagini per discriminare un'anomalia cardiogena intrinseca da un meccanismo riflesso; quest'ultimo rappresenta la causa più frequente di bradiaritmia parossistica nei pazienti senza cardiopatia strutturale ed ECG normale.

2.2.4 Studio elettrofisiologico

L'efficacia diagnostica del SEF nel determinare la causa della sincope è strettamente dipendente dal grado di sospetto per la presenza dell'anomalia ricercata (probabilità pre-test), nonché dal tipo di protocollo utilizzato.

In una rassegna di 8 studi, che comprendevano 625 pazienti con sincope sottoposti a SEF[130], è stato dimostrato che i pazienti risultati positivi erano prevalentemente quelli affetti da cardiopatia strutturale.

Sia la sensibilità che la specificità del SEF non sono nel complesso buone. Per una panoramica completa su questo aspetto si rimanda alle precedenti linee guida[1]. Inoltre, l'importanza del SEF quale strumento diagnostico è andata via via scemando in seguito all'introduzione negli ultimi anni di efficaci metodi non invasivi, come il monitoraggio prolungato, che hanno dimostrato di avere un potere diagnostico più elevato. E ancora, il SEF non trova più indicazione nel contesto di pazienti con FEVS severamente depressa, poiché in questi casi vi è ormai unanime accordo circa la necessità di procedere all'impianto di ICD indipendentemente dal meccanismo alla base della sincope (come anche discusso più avanti in questo documento). Nella pratica clinica, i dati di alcuni registri mostrano che oggigiorno solamente il 2% circa dei pazienti con sincope inspiegata viene indirizzato dal cardiologo al SEF e che questa percentuale scende ulteriormente quando i pazienti sono esaminati da altri specialisti[27,31,36,40,56,131]. Ciononostante, questo test è ancora utile per porre diagnosi in particolari situazioni cliniche, che sono riportate qui di seguito.

2.2.4.1 *Sospetto di bradicardia intermittente*

La probabilità pre-test di una bradicardia correlata alla sincope è relativamente elevata in presenza di bradicardia sinusale asintomatica (<50 b/min) o di blocco senoatriale, generalmente documentati all'ECG a 12 derivazioni o tramite monitoraggio ECG.

Resta da chiarire il valore prognostico di un prolungato tempo di recupero del nodo del seno (TRNS). Una risposta è considerata anormale quando il TRNS è ≥1.6 o 2 s e quando il TRNS corretto è ≥525 ms[132,133]. Uno studio osservazionale ha evidenziato, tuttavia, una relazione tra il riscontro di un TRNS prolungato al SEF e l'effetto del pacing sulla sintomatologia. Un altro studio prospettico di piccole dimensioni ha dimostrato che i pazienti con un TRNS corretto ≥800 ms hanno un rischio 8 volte maggiore di sincope rispetto ai pazienti con un TRNS corretto al di sotto di tale valore[134].

Raccomandazioni: Studio elettrofisiologico

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Indicazioni		
• In pazienti con cardiopatia ischemica, il SEF è indicato quando la valutazione iniziale è suggestiva di una causa aritmica della sincope (vedi Tabella 10) a meno che non sia stata già posta indicazione all'impianto di ICD	I	B
• In pazienti con blocco di branca, il SEF deve essere preso in considerazione quando i test non invasivi non hanno consentito di porre la diagnosi	IIa	B
• In pazienti con sincope preceduta dalla comparsa improvvisa di palpitazioni di breve durata, il SEF può essere eseguito quando gli altri test non invasivi non hanno consentito di porre la diagnosi	IIb	B
• In pazienti con sindrome di Brugada, ARVC e cardiomiopatia ipertrofica, il SEF può essere eseguito in casi selezionati	IIb	C
• In pazienti con attività lavorativa ad alto rischio, nei quali deve essere compiuto ogni tentativo per escludere una causa cardiaca della sincope, il SEF può essere eseguito in casi selezionati	IIb	C
• Il SEF non è raccomandato nei pazienti con ECG normale che non presentano coronaropatia e palpitazioni	III	B
Criteri diagnostici		
• Il SEF è diagnostico e non sono necessarie ulteriori indagini nei seguenti casi:		
- Bradicardia sinusale e prolungato TRNSC (>525 ms)	I	B
- Blocco di branca associato sia ad un intervallo HV ≥100 ms in condizioni basali sia a blocco di secondo o terzo grado a livello del sistema His-Purkinje documentati durante pacing atriale incrementale o mediante test provocativo farmacologico	I	B
- Induzione di TV monomorfa sostenuta in pazienti con pregresso infarto miocardico	I	B
- Induzione di tachicardia sopraventricolare ad alta frequenza che riproduce i sintomi ipotensivi o spontanei	I	B
• Un intervallo HV compreso tra 70 e 100 ms deve essere considerato diagnostico	IIa	B
• L'induzione di TV polimorfa o fibrillazione ventricolare in pazienti con sindrome di Brugada e ARVC così come in pazienti rianimati da un arresto cardiaco può essere considerata diagnostica	IIb	B
• L'induzione di TV polimorfa o fibrillazione ventricolare in pazienti con cardiomiopatia ischemica o dilatativa non può essere considerata un rilievo diagnostico	III	B

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
ARVC = cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; ICD = cardioverter-defibrillatore impiantabile; SEF = studio elettrofisiologico; TRNSC = tempo di recupero del nodo del seno corretto; TV = tachicardia ventricolare.

2.2.4.2 *Sincope nei pazienti con blocco di branca (rischio incombente di blocco atrioventricolare di grado avanzato)*

I pazienti con blocco di branca hanno un rischio più elevato di sviluppare un blocco AV di grado avanzato. Due fattori si so-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

no dimostrati in grado di aumentare il rischio di blocco AV in questi pazienti, e precisamente una storia di sincope e un allungamento dell'intervallo HV (tempo di conduzione dal fascio di His al ventricolo). Ad un follow-up di 42 mesi, il rischio di sviluppare un blocco AV è aumentato dal 2% nei pazienti senza storia di sincope al 17% in quelli con sincope[135]. Il tasso di progressione verso il blocco AV è stato rispettivamente del 4, 12 e 24% nei pazienti con intervallo HV <55 ms (normale), ≥70 ms e ≥100 ms[136].

Lo sviluppo di blocco intra- o sotto-hisiano durante pacing atriale incrementale è fortemente predittivo di blocco AV incombente ma, di contro, ha una bassa sensibilità. L'induzione di blocco intra- o sotto-hisiano mediante test provocativo con farmaci antiaritmici di classe I è predittiva del successivo sviluppo di blocco AV spontaneo con una sensibilità più elevata. Resta da definire il valore prognostico di un intervallo HV prolungato per effetto farmacologico fino a valori ≥120 ms, senza induzione di blocco AV. D'altro canto, circa un terzo dei pazienti con SEF negativo e sottoposti ad impianto di ILR sviluppa blocco AV intermittente o permanente durante il follow-up[120]. Ne consegue che il SEF ha una bassa sensibilità e specificità.

Dai dati cumulativi di 9 studi per un totale di 1761 pazienti, la mortalità totale è stata del 28% a 40 mesi e il 32% delle morti è stato di tipo improvviso[1]. Tuttavia, né la sincope né un intervallo HV prolungato sono risultati associati ad un rischio più elevato di morte e la terapia con pacemaker non ha determinato alcuna riduzione del rischio[135].

In conclusione, un intervallo HV prolungato o l'induzione di blocco AV mediante pacing o stress farmacologico identifica un gruppo di pazienti a più elevato rischio di sviluppare un blocco AV durante il follow-up, ma il mancato riscontro di anomalie non esclude lo sviluppo di blocco AV.

2.2.4.3 *Sospetto di tachicardia*

Nei pazienti con sincope preceduta dall'improvvisa insorgenza di palpitazioni di breve durata, suggestive di tachicardia sopraventricolare, può essere indicato il SEF per valutare l'esatto meccanismo, specie quando possa essere eseguito l'intervento curativo di ablazione transcatetere.

Nei pazienti con pregresso infarto miocardico e FEVS conservata, l'induzione di TV monomorfa sostenuta è fortemente predittiva della causa di sincope[137], mentre l'induzione di fibrillazione ventricolare è ritenuta un rilievo non specifico[138]. La mancata induzione di aritmie ventricolari identifica un gruppo di pazienti a minor rischio di sincope aritmica[139].

Nei pazienti con sincope e sospetta sindrome di Brugada, il ruolo del SEF e dei test provocativi con farmaci antiaritmici di classe I è controverso[52]. In una metanalisi di tutti i dati pubblicati per un totale di 1036 pazienti, il 54% dei quali con TV o fibrillazione ventricolare indotta mediante stimolazione ventricolare prematura, non è stata osservata alcuna differenza in termini di outcome ad un follow-up di 34 mesi[140].

2.2.5 Test all'adenosina trifosfato

Il test richiede la somministrazione di 20 mg di ATP in bolo rapido (<2 s) sotto monitoraggio ECG e viene considerato positivo se induce blocco AV con asistolia ventricolare >6 s o blocco AV >10 s. Il test all'ATP è risultato anormale in alcuni pazienti con sincope di eziologia indeterminata (soprattutto donne di età avanzata affette da cardiopatia strutturale), mentre è risultato negativo nel gruppo di controllo, deponendo per un blocco AV parossistico quale causa della sincope inspiegata. Malgrado ciò, recenti studi non hanno riportato alcuna correlazione tra blocco AV indotto dall'ATP ed i rilievi ECG (documentati mediante ILR) durante sincope spontanea[98,99]. Ne consegue che il basso valore predittivo del test non ne giustifica l'impiego per selezionare i pazienti da candidare a stimolazione cardiaca. È ancora oggetto di studio quale sia il ruolo del rilascio di adenosina endogena nel provocare alcune forme di sincope altrimenti imputabili a blocco AV parossistico di natura indeterminata (cosiddetta sincope sensibile all'adenosina).

Raccomandazioni: Test all'adenosina trifosfato

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Indicazioni		
• Non essendovi una correlazione con la sincope spontanea, il test all'ATP non può essere utilizzato a fini diagnostici per selezionare i pazienti da candidare a stimolazione cardiaca	III	B

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
ATP = adenosina trifosfato.

2.2.6 Ecocardiografia e altre metodiche d'immagine

L'ecocardiografia con valutazione dei parametri emodinamici funzionali e strutturali rappresenta una metodica fondamentale per diagnosticare la presenza di cardiopatia strutturale e riveste un ruolo rilevante nella stratificazione del rischio in base ai valori di FEVS. Qualora venga riscontrata una cardiopatia strutturale, è necessario eseguire altri esami per valutare una possibile causa cardiaca della sincope. L'ecocardiografia è in grado di identificare il meccanismo causale della sincope solamente in un ristretto numero di pazienti nei quali non occorre eseguire ulteriori indagini (ad es. stenosi aortica, mixoma atriale, tamponamento cardiaco, ecc.).

L'ecocardiografia transesofagea, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica possono essere utilizzate in casi selezionati (ad es. dissezione aortica associata ad ematoma, embolia polmonare, masse cardiache, patologie del miocardio e del pericardio, anomalie coronariche congenite).

Raccomandazioni: Ecocardiografia

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Indicazioni		
• L'ecocardiografia è indicata per porre diagnosi e per la stratificazione del rischio nei pazienti con sospetto di cardiopatia strutturale	I	B
Criteri diagnostici		
• L'ecocardiografia da sola è diagnostica della causa di sincope in presenza di stenosi aortica severa, trombi o tumori intracardiaci ostruttivi, tamponamento cardiaco, dissezione aortica e anomalie coronariche congenite	I	B

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

2.2.7 Test da sforzo

La sincope indotta dall'esercizio fisico è rara. Il test da sforzo deve essere eseguito nei pazienti che hanno avuto un evento sincopale durante o subito dopo uno sforzo. Sia durante il test che nella fase di recupero è necessario un accurato monitoraggio ECG e pressorio, dato che la sincope può verificarsi sia durante che immediatamente dopo l'esercizio. Queste due situazioni devono essere valutate separatamente, in quanto la sincope che si verifica durante l'esercizio può essere imputabile ad una causa cardiaca (anche se alcuni report hanno mostrato che potrebbe essere secondaria ad una vasodilatazione riflessa esagerata), mentre la sincope che si verifica post-esercizio è quasi sempre dovuta ad un meccanismo neuromediato. È stato dimostrato che il blocco AV di secondo o terzo grado che compare in relazione alla tachicardia indotta dall'esercizio è situato distalmente al nodo AV ed è un indice di progressione a blocco AV permanente. L'ECG a riposo spesso documenta la presenza di turbe della conduzione intraventricolare[141]. Non vi sono dati a sostegno dell'indicazione al test da sforzo nella popolazione generale con sincope.

Raccomandazioni: Test da sforzo

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Indicazioni		
• Il test da sforzo è indicato nei pazienti con sincope insorta durante o subito dopo esercizio	I	C
Criteri diagnostici		
• Il test da sforzo è diagnostico quando induce sincope durante o subito dopo esercizio in presenza di alterazioni ECG od ipotensione severa	I	C
• Il test da sforzo è diagnostico quando induce durante esercizio blocco AV di secondo grado tipo Mobitz II o di terzo grado, anche in assenza di episodio sincopale	I	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
AV = atrioventricolare.

2.2.8 Cateterismo cardiaco

Le tecniche di cateterismo cardiaco (ad es. l'angiografia coronarica) devono essere utilizzate nei pazienti con sospetto di ischemia miocardica o infarto miocardico e per escludere la presenza di aritmie responsabili di ischemia.

2.2.9 Valutazione psichiatrica

La sincope e la psichiatria interagiscono in due modi. Diversi psicofarmaci possono contribuire all'insorgenza della sincope provocando OH e un allungamento dell'intervallo QT. La sospensione di una terapia con psicofarmaci può avere delle gravi ripercussioni a livello psichiatrico e può essere decretata solo dopo attenta perizia.

La seconda interazione riguarda gli attacchi "funzionali", dove per "funzionali" si intendono tutte quelle condizioni che simulano ben note patologie somatiche che non presentano tuttavia una causa somatica, bensì sono verosimilmente riconducibili ad un meccanismo psicologico. Due categorie di pazienti devono essere incluse nella diagnosi differenziale di PdCT e, in entrambe, i pazienti non sono responsivi e mostrano disturbi del controllo motorio che determinano il verificarsi di frequenti cadute. Nella prima categoria, i movimenti corporei grossolani assomigliano a degli attacchi epilettici, altrimenti definiti con i termini di "crisi pseudoepilettiche", "crisi non epilettiche", "crisi psicogene non epilettiche" e "disturbi da attacchi non epilettici". Nella seconda categoria non si osservano movimenti corporei grossolani e quindi gli attacchi simulano una sincope o una PdC di durata più lunga. Questi attacchi sono stati definiti con i termini di "sincope psicogena", "pseudosincope", "sincope di origine psichiatrica" e "sincope inspiegata dal punto di vista medico". Da sottolineare che questi ultimi due termini non sono compatibili con la definizione di sincope giacché nella PdCT di origine funzionale non si verifica ipoperfusione cerebrale.

La differenza sostanziale tra PdCT di origine funzionale e le condizioni che le rassomigliano risiede nell'assenza di un disturbo di somatizzazione: la pseudoepilessia non è caratterizzata da un'attività cerebrale epilettiforme, così come la pseudosincope non è contraddistinta da una ridotta PA o FC e l'elettroencefalogramma (EEG) non evidenzia un'attività delta o un appiattimento del ritmo durante l'attacco.

La frequenza di queste crisi non è nota, giacché variano a seconda dei contesti. La PdCT che simula un attacco epilettico è stata riportata nel 15-20% dei casi nei centri specialistici per l'epilessia e nel 6% dei casi nei centri per la sincope[142].

Diagnosi

Generalmente, la pseudosincope ha una durata superiore rispetto alla sincope ed i pazienti possono giacere per terra per parecchi minuti, spesso anche per 15 min. Altri elementi che la contraddistinguono sono l'elevata frequenza degli attacchi, che possono essere molteplici nell'arco della medesima giornata, e la mancanza di uno specifico fattore scatenante. La presenza di danno fisico non esclude una PdCT funzionale, giacché in oltre il 50% dei casi sono stati riscontrati traumi. Durante una crisi epilettica o una sincope gli occhi sono solitamente aperti, mentre nella PdCT funzionale sono generalmente chiusi. La documentazione degli attacchi è estremamente utile; i parametri da valutare sono la postura e il tono muscolare (tramite registrazione video o valutazione neurologica), la PA, la FC e l'EEG. Tenuto conto che i disturbi funzionali possono facilmente derivare dalla suggestione del paziente, l'EEG consente di porre una diagnosi quasi certa. Durante il tilt test, l'apparente stato di incoscienza associato a perdita del controllo motorio, normale PA, FC ed EEG esclude la sincope e la maggior parte delle forme di epilessia.

L'identificazione eziologica degli attacchi è utile per poter confermare la diagnosi. Comunicare al paziente una diagnosi di sincope psicogena può essere difficile, ma diversamente non sarebbe possibile indirizzarlo dallo specialista. Dal punto di vista del paziente, una causa di origine psicologica implica di essere direttamente responsabile dell'evento o di averlo simulato intenzionalmente, laddove sente di averlo vissuto indipendentemente dalla sua volontà, come di fatto probabilmente è stato. Porre l'accento sul fatto che questo tipo di attacchi sono assolutamente involontari al pari della sincope o di una crisi epilettica servirà ad evitare di attribuire una connotazione negativa all'evento, prevenendo reazioni controproducenti e favorendo un atteggiamento di apertura verso l'intervento terapeutico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Raccomandazioni: Valutazione psichiatrica

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Indicazioni		
• La valutazione psichiatrica è indicata nei pazienti con PdCT suggestiva di pseudosincope psicogena	I	C
• Il tilt test, preferibilmente associato a registrazione dell'EEG e monitoraggio video, può essere preso in considerazione per la diagnosi di PdCT simulante una sincope ("pseudosincope") o una crisi epilettica	IIb	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
EEG = elettroencefalogramma; PdCT = perdita di coscienza transitoria.

2.2.10 Valutazione neurologica

Questa sezione prende in esame i disturbi neurologici che provocano o simulano una sincope ed i test neurologici utilizzati in caso di sincope.

2.2.10.1 *Condizioni cliniche*

Insufficienza autonomica

Nell'ANF il SNA non è in grado di soddisfare le richieste fisiologiche dell'organismo, con conseguente sviluppo di OH. L'ipotensione post-esercizio, una condizione correlata, si riferisce all'ipotensione che si manifesta immediatamente dopo l'interruzione dell'esercizio fisico. Esistono tre forme di ANF.

L'*ANF primitiva* include le malattie degenerative del sistema nervoso centrale come l'ANF pura, l'atrofia sistemica multipla, il morbo di Parkinson e la demenza a corpi di Lewy[143].

L'*ANF secondaria* indica un danno del SNA dovuto ad altre patologie, come il diabete mellito, l'amiloidosi e diverse polineuropatie[143].

L'*OH indotta da farmaci* rappresenta la causa più frequente di OH; i maggiori responsabili sono gli antipertensivi, i diuretici, gli antidepressivi triciclici, le fenotiazine e l'alcool. Nell'ANF primitiva e secondaria, la disfunzione è attribuibile ad un danno strutturale del SNA (sia centrale che periferico), mentre nell'OH indotta da farmaci l'insufficienza è di origine funzionale.

In caso di ANF primitiva, deve essere presa in considerazione una valutazione neurologica. I segni prodromici sono costituiti inizialmente da impotenza precoce e disturbi della minzione, e successivamente da parkisonismo e atassia. Nell'ANF secondaria e nell'OH indotta da farmaci, il paziente sarà indirizzato allo specialista sulla base del trattamento che necessita la patologia sottostante.

Disturbi cerebrovascolari

Per "furto della succlavia" si intende un'inversione del flusso sanguigno che affluisce al braccio, sottratto dall'arteria vertebrale in seguito a stenosi od occlusione dell'arteria succlavia. Durante intensa attività muscolare del braccio, nel momento in cui l'arteria vertebrale non è più in grado di irrorare il braccio e parte del cervello, si può verificare un TIA. Il più delle volte il furto interessa l'arteria succlavia sinistra. Nel 64% dei casi il "furto" è risultato asintomatico all'indagine ultrasonografica[144]. Un TIA è verosimilmente imputabile al furto solo se localizzato nel distretto vertebrobasilare e in associazione all'esercizio del braccio. Non vi sono evidenze attendibili che riconducano la PdC isolata al furto della succlavia in assenza di sintomi e segni neurologici focali.

Il TIA non induce PdCT se è interessato il distretto carotideo. In presenza di ostruzione quasi completa delle arterie cerebrali, l'occlusione transitoria del vaso che sottende buona parte del cervello può determinare solo in rari casi una compromissione dello stato di coscienza e unicamente quando il paziente è in posizione eretta. Inoltre, in queste condizioni si osservano più spesso segni neurologici focali.

Il TIA della circolazione vertebrobasilare può innescare una PdC, ma è sempre accompagnato da segni focali, in genere debolezza degli arti, atassia degli arti e della marcia, paralisi dei movimenti oculari e disfunzione orofaringea. Ai fini pratici, contrariamente alla sincope, un TIA rappresenta un deficit neurologico focale senza PdC.

Emicrania

I pazienti che soffrono di emicrania e presentano una prevalenza più elevata di eventi sincopali nell'arco della vita o episodi frequenti, manifestano più spesso sincope[145]. In questi pazienti, di solito gli attacchi sincopali e di emicrania non si verificano simultaneamente.

Epilessia

L'epilessia può causare PdCT: i pazienti non sono responsivi, cadono a terra e successivamente soffrono di amnesia. Questo si verifica solamente negli attacchi tonici, clonici, tonico-clonici e di tipo generalizzato atonico. Nei bambini senza crisi epilettiche e negli adulti con epilessia parziale complessa, non si assiste ad una PdC ma bensì ad un'alterazione dello stato di coscienza che, a differenza della PdCT, non comporta la caduta a terra.

Lo stato di flaccidità completa nella fase di incoscienza non è indicativo di epilessia, a meno che non si tratti di un raro "attacco atonico", tipicamente riscontrato nei bambini con disturbi neurologici preesistenti, in assenza di specifici fattori scatenanti. La presenza di movimenti caratterizza sia l'epilessia che la sincope. La loro durata è di circa 1 min nell'epilessia e di alcuni secondi nella sincope. L'attacco epilettico è contraddistinto da contrazioni massive, ritmiche e generalmente sincrone, mentre quello sincopale da scosse solitamente asincrone, di portata limitata e segmentarie. Tuttavia, talora si possono osservare contrazioni sincrone anche nella sincope[146] che inducono i testimoni oculari a riferire impropriamente la presenza di movimenti[147]. Contrariamente a quanto avviene nell'attacco epilettico, nella sincope i movimenti si verificano esclusivamente dopo aver raggiunto lo stato di incoscienza, successivamente alla caduta a terra.

Generalmente alla base della sincope vi è un fattore scatenante; più raramente ciò avviene nell'epilessia. I fattori scatenanti all'origine dell'epilessia riflessa, come gli stimoli luminosi intermittenti, differiscono da quelli della sincope. La tipica aura consiste in un crescente malessere addominale (aura epigastrica) e/o un insolito odore sgradevole. Questo malessere crescente si manifesta di rado nella sincope; di contro sintomi quali sudorazione e pallore sono infrequenti nell'epilessia. La morsicatura della lingua si verifica più spesso nell'attacco epilettico ed interessa la parte laterale, mentre nella sincope interessa solo la punta[5,147]. L'incontinenza urinaria si verifica in entrambe le affezioni. In seguito ad una crisi epilettica, i pazienti possono rimanere a lungo in uno stato confusionale,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

mentre dopo un episodio sincopale il recupero della lucidità mentale è immediato (Tabella 13). L'emicrania, i dolori muscolari ed un aumento dei livelli di creatininchinasi e prolattina sono più frequenti dopo un attacco epilettico.

Altri tipi di attacchi

La catalessia è una condizione caratterizzata da paresi o paralisi innescata da fattori emozionali, generalmente dal ridere. I pazienti sono vigili e, quindi, non c'è amnesia. Quando è associata a sonnolenza diurna, rende certa la diagnosi di narcolessia.

Le cadute possono essere causate dalla sincope; i soggetti anziani non sempre si rendono conto di aver perso coscienza. In alcuni casi, i disturbi della postura, l'instabilità dell'andatura e dell'equilibrio possono simulare la tipica caduta che accompagna un episodio sincopale.

Il termine *"drop attack"* viene usato indistintamente per indicare sia la sindrome di Menière che gli attacchi epilettici di tipo atonico e le cadute inspiegate. L'uso più chiaro del termine riguarda le donne di mezza età (raramente gli uomini) che cadono improvvisamente a terra[148], rammentando solo di aver sbattuto sul pavimento. Le cadute inspiegate necessitano di accertamento medico[148].

2.2.10.2 *Test neurologici*

Elettroencefalogramma

In caso di sincope, l'EEG intercritico risulta normale[5,149], ma non esclude la diagnosi di epilessia e deve quindi essere sempre interpretato in funzione del contesto clinico. Se i risultati sono dubbi, è meglio differire la diagnosi di epilessia piuttosto che formulare una diagnosi errata.

L'EEG non è raccomandato quando verosimilmente la sincope è responsabile della PdCT, ma è invece raccomandato quando si sospetti che la causa sia l'epilessia o quando i reperti clinici sono dubbi. Se la registrazione viene effettuata durante un attacco indotto, l'EEG può essere utile per documentare una pseudosincope psicogena.

Tomografia computerizzata e risonanza magnetica

Non esistono studi che abbiano specificamente valutato l'uso di tecniche di imaging cerebrale nei pazienti con sincope. La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica devono essere evitate nei casi di sincope non complicata. Il ricorso a tecniche di imaging può essere indicato sulla base di una valutazione neurologica.

Studi neurovascolari

Nessuno studio suggerisce una qualche utilità dell'esame ultrasonografico Doppler delle carotidi nei pazienti con sincope tipica.

Raccomandazioni: Valutazione neurologica

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Indicazioni		
• La valutazione neurologica è indicata nei pazienti con PdCT di sospetta origine epilettica	I	C
• La valutazione neurologica è indicata quando la sincope è dovuta ad ANF allo scopo di valutare la patologia sottostante	I	C
• L'EEG, l'esame ultrasonografico carotideo e la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica cerebrale non sono indicati ad eccezione dei casi con PdCT di sospetta natura non sincopale	III	B

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
ANF = insufficienza autonomica; EEG = elettroencefalogramma; PdCT = perdita di coscienza transitoria.

Tabella 13. L'importanza dell'anamnesi nella distinzione tra epilessia e sincope (adattata da Hoefnagels et al.[5]).

Dati clinici che suggeriscono la diagnosi	Epilessia probabile	Sincope probabile
Sintomi prima dell'evento	Aura (come un odore insolito)	Nausea, vomito, dolore addominale, senso di freddo, sudorazione (neuromediati) Confusione mentale, visione scura
Rilievi durante la perdita di conoscenza (osservati da un testimone oculare)	I movimenti tonico-clonici sono generalmente prolungati e la loro comparsa coincide con la perdita di coscienza Movimenti clonici a un emisoma Netti automatismi come masticazione, schiocco delle labbra o bava alla bocca (epilessia parziale) Morsicatura della lingua Colorito bluastro	I movimenti tonico-clonici sono sempre di breve durata (<15 s) e cominciano dopo la perdita di coscienza
Sintomi dopo l'evento	Stato confusionale prolungato Dolenzia muscolare	Di solito di breve durata Nausea, vomito, pallore (neuromediati)
Ulteriori rilievi clinici di minor valore nel sospetto di epilessia (bassa specificità) Storia familiare Ora dell'evento (notte) Parestesie precedenti l'evento Incontinenza dopo l'evento Trauma dopo l'evento Cefalea dopo l'evento Sonnolenza dopo l'evento Nausea e dolore addominale		

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Parte 3. Trattamento

Principi generali di trattamento della sincope

Il trattamento del paziente affetto da sincope ha come obiettivi principali di prolungare la sopravvivenza, limitare i traumi fisici e prevenire le recidive.

L'importanza o la priorità di questi obiettivi variano in rapporto alla causa della sincope. Ad esempio, nei pazienti con sincope indotta da una TV è ovviamente predominante il rischio di mortalità, mentre in quelli con sincope riflessa la necessità primaria consiste nel prevenire le recidive e/o limitare i traumi.

L'identificazione della causa della sincope ha un ruolo fondamentale ai fini della scelta dell'intervento terapeutico. Una volta accertata la causa, occorre valutare il meccanismo che sottende l'episodio sincopale. Ad esempio, nel caso di un blocco AV nel contesto di anomalie della conduzione intraventricolare il meccanismo è evidente, mentre potrebbe essere più complesso in un contesto di sincope riflessa: trattasi di una risposta cardioinibitoria, vasodepressiva oppure mista?

Le indagini volte ad individuare sia la causa che il meccanismo della sincope vengono di solito eseguite contemporaneamente e possono portare all'indicazione di trattamenti diversi (o all'inopportunità del trattamento). Ad esempio, la sincope che si manifesta nella fase acuta di un infarto miocardico in sede inferiore è generalmente di natura riflessa e la bradicardia severa e l'ipotensione che ne conseguono sono solo una componente dell'infarto stesso e devono essere quindi trattate come una complicanza infartuale. Al contrario, in assenza di una patologia acuta, gli episodi ricorrenti di sincope riflessa dovuti a bradicardia severa od ipotensione devono essere trattati come tali. Infine, il trattamento ottimale della sincope deve essere rivolto alla causa responsabile dell'ipoperfusione cerebrale globale. Tuttavia, nella misura in cui queste cause siano indeterminate o non responsive alla terapia in atto (ad es. non esiste una terapia specifica per il blocco AV di tipo degenerativo), il trattamento deve essere indirizzato verso quei meccanismi che sono alla base dell'ipoperfusione cerebrale globale (impiego del pacing nel caso menzionato prima). Il quadro generale del trattamento deve mirare quanto più possibile alla stratificazione del rischio e all'identificazione dei meccanismi specifici, come riassunto nella Figura 8.

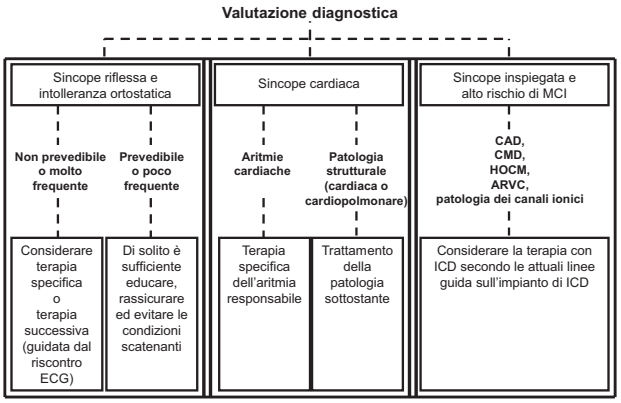

Figura 8. *Trattamento della sincope.*
ARVC = cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; CAD = malattia coronarica; CMD = cardiomiopatia dilatativa; HOCM = cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva; ICD = cardioverter-defibrillatore impiantabile; MCI = morte cardiaca improvvisa.

3.1 Trattamento della sincope riflessa e dell'intolleranza ortostatica

Introduzione

Questa sezione prende in esame tutte quelle misure ed interventi volti a prevenire la sincope riflessa (vasovagale, situazionale, senocarotidea) e la sincope secondaria ad ANF accompagnata da OH. Anche se i meccanismi fisiologici che sottendono la sincope sono molteplici, le strategie preventive riguardano l'insieme delle cause. La terapia ha come obiettivo primario quello di prevenire le recidive ed i traumi ad esse correlate e di perseguire un miglioramento della qualità di vita, ma non della sopravvivenza.

Misure comportamentali

Fin dalle linee guida del 2004, i maggiori progressi in ambito terapeutico sono stati raggiunti nel campo delle misure comportamentali, supportati dalla conoscenza dei meccanismi fisiologici di base e da studi controllati.

Il fondamento del trattamento non farmacologico della sincope riflessa risiede nell'informare e nel rassicurare il paziente circa la natura benigna di questa condizione. In linea generale, il trattamento iniziale comprende un intervento educativo sulla consapevolezza e il possibile allontanamento da circostanze scatenanti (come gli ambienti caldi e affollati, l'ipovolemia), il riconoscimento tempestivo dei sintomi prodromici e l'impiego di manovre finalizzate ad evitare l'evento sincopale [ad es. l'assunzione della posizione supina, le manovre di contropressione (*physical counterpressure maneuvers*, PCM)]. Se possibile, le strategie terapeutiche devono essere indirizzate direttamente verso i fattori scatenanti, come calmare la tosse nel caso di una sincope da tosse. È altresì importante evitare accuratamente la somministrazione di agenti che inducono un calo della PA (alfabloccanti, diuretici, l'alcool).

Nel caso di episodi sincopali frequenti e inaspettati, possono rendersi necessari ulteriori trattamenti, in particolare quando:

- i frequenti eventi sincopali incidono sulla qualità di vita,
- le recidive sincopali prive di prodromi o con sintomi prodromici di breve durata espongono il paziente al rischio di traumi,
- la sincope si manifesta in un contesto di alto rischio (ad es. in autisti di veicoli, operatori di macchinari, piloti, atleti agonisti, ecc.).

3.1.1 Sincope riflessa

3.1.1.1 *Opzioni terapeutiche*

Manovre di contropressione

I trattamenti "fisici" non farmacologici stanno emergendo come un presidio innovativo e di prima scelta nella sincope riflessa. Due studi clinici[94,95] hanno dimostrato come le manovre isometriche di contropressione delle gambe *(leg crossing)* o delle braccia *(handgrip* e *arm tensing)* siano in grado di determinare un aumento significativo della PA durante la fase prodromica di una sincope riflessa, in molti casi permettendo al paziente di evitare o ritardare la PdC. Questi risultati sono stati confermati in uno studio multicentrico prospettico[96] che ha valutato l'efficacia delle PCM sulla vita quotidiana in 223 pazienti di età 38 ± 15 anni con episodi di sincope riflessa ricorrenti e sintomi prodromici identificabili: 117 pazienti sono stati randomizzati a sola terapia standardizzata convenziona-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

le, mentre 106 pazienti hanno ricevuto la terapia convenzionale e sono stati istruiti ad effettuare le PCM. Durante il follow-up, il numero mediano di sincopi per anno è stato significativamente inferiore nel gruppo di pazienti istruito sulle PCM (p <0.004); complessivamente il 51% dei pazienti randomizzati a terapia convenzionale e il 32% dei pazienti istruiti sulle PCM sono andati incontro a recidive sincopali (p <0.005). La sopravvivenza attuariale libera da recidiva è risultata superiore nel gruppo in trattamento (log-rank p <0.018), con una riduzione del rischio relativo del 39% (intervallo di confidenza al 95%, 11-53%). Non sono stati osservati eventi avversi.

Tilt training

In giovani pazienti fortemente motivati con sintomi vasovagali ricorrenti innescati da stress ortostatico, la prescrizione di periodi progressivamente prolungati di postura eretta (cosiddetto *"tilt training"*) può ridurre le recidive sincopali[150,151]. Tuttavia, l'utilità di questo trattamento è limitata dalla bassa compliance dei pazienti a continuare il programma di allenamento per un lungo periodo. Inoltre, 4 studi randomizzati controllati non sono stati in grado di confermare l'efficacia a breve termine del *tilt training* nel ridurre la percentuale di risposte positive al tilt test[152-155].

Terapia farmacologica

Molti farmaci sono stati testati nel trattamento della sincope riflessa, nella maggior parte dei casi con risultati deludenti. Fra questi sono compresi i betabloccanti, la disopiramide, la scopolamina, la teofillina, l'efedrina, l'etilefrina, la midodrina, la clonidina e gli inibitori della ricaptazione della serotonina. Se da un lato studi non controllati o controllati di breve durata hanno riportato risultati soddisfacenti, dall'altro alcuni studi prospettici controllati contro placebo di lunga durata non sono riusciti a dimostrare un beneficio del farmaco attivo, fatta salva qualche eccezione.

Poiché l'incapacità a mantenere un'adeguata vasocostrizione dei vasi periferici è frequente nella sincope riflessa, sono stati usati farmaci vasocostrittori alfa-adrenergici (etilefrina e midodrina). Due studi in doppio cieco mediante tilt test in acuto hanno riportato risultati apparentemente contrastanti. Moya et al.[93] hanno ripetuto il test dopo la somministrazione per 1 settimana di etilefrina, senza riscontrare alcuna differenza tra trattamento attivo e placebo. Viceversa, Kaufman et al.[156], dopo monosomministrazione di midodrina 1h prima dell'esecuzione del tilt test, hanno osservato una riduzione significativa degli episodi sincopali nel gruppo in trattamento attivo. In uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo[157], l'etilefrina alla dose di 25 mg x 2/die non ha comportato alcuna differenza della frequenza e del tempo di insorgenza delle recidive sincopali al follow-up rispetto al placebo. Pertanto, l'uso dell'etilefrina non è supportato dalle attuali evidenze. La midodrina è stata valutata in 3 studi randomizzati di piccole dimensioni, condotti in aperto, in pazienti con frequenti sintomi "ipotensivi" (>1 episodio sincopale al mese)[158-160]. Per quanto la sincope fosse stata definita di natura "neuromediata", i pazienti inclusi in questi studi presentavano caratteristiche cliniche sovrapponibili a quelle di altre forme di intolleranza ortostatica, cosa che rende difficile l'interpretazione dei risultati. Risultati positivi sono stati osservati in un piccolo studio randomizzato condotto in pazienti pediatrici[161]. Il principale svantaggio della midodrina è la necessità di titolare frequentemente il dosaggio e questo si traduce in una scarsa compliance a lungo termine. Inoltre, deve essere somministrata con cautela nei pazienti maschi di età avanzata a causa dei potenziali effetti avversi sull'escrezione urinaria. Nel loro complesso, questi dati indicano che il trattamento farmacologico cronico con soli agonisti alfa-adrenergici è di scarsa utilità nella sincope riflessa e, in presenza di sintomi occasionali, il trattamento a lungo termine non è opportuno. In aggiunta alle misure comportamentali e alle PCM, in pazienti selezionati può essere utile l'autosomministrazione in unica dose, ad esempio 1h prima dell'assunzione dell'ortostatismo prolungato o durante lo svolgimento di un'attività che può indurre un evento sincopale (la cosiddetta strategia *"pill in the pocket"*), anche se non esistono dati a riguardo. Va comunque ricordato che, attualmente, la midodrina non è disponibile in nessun paese dell'Europa.

Il fludrocortisone si è dimostrato inefficace in un piccolo studio randomizzato in doppio cieco condotto in pazienti pediatrici[162]. Questo farmaco è stato ampiamente utilizzato in pazienti adulti con sincope riflessa, ma non esistono evidenze che ne sostengano l'impiego.

È stato ipotizzato che i betabloccanti, in virtù del loro effetto inotropo negativo nella sincope riflessa, siano in grado di abbassare la soglia di attivazione dei meccanocettori ventricolari, ma i dati derivanti dagli studi clinici non hanno confermato questa teoria, così come manca un razionale per l'uso di questi farmaci in altre forme di sincope neuromediata. I betabloccanti possono aggravare la bradicardia nella CSS e si sono dimostrati inefficaci in 5 studi su 6 con follow-up a lungo termine[163-167].

La paroxetina è risultata efficace in uno studio controllato con placebo, che ha incluso pazienti severamente sintomatici arruolati in un singolo istituto[168], ma tale beneficio non è stato confermato in altri studi. La paroxetina può ridurre l'ansia, potenziale fattore scatenante dell'episodio sincopale. Essendo un farmaco psicoattivo, la paroxetina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che non presentano gravi disturbi psichiatrici.

Stimolazione cardiaca

Cinque trial multicentrici randomizzati e controllati hanno valutato la cardiostimolazione nella sincope riflessa, riportando risultati contrastanti[169-173]. In tutti gli studi, la selezione pre-impianto dei pazienti è stata effettuata sulla base della risposta al tilt test. Considerando i risultati di questi studi nel loro insieme, complessivamente sono stati valutati 318 pazienti; le recidive sincopali si sono verificate nel 21% dei pazienti sottoposti a pacing e nel 44% dei pazienti dei gruppi di controllo (p <0.001). Una recente metanalisi ha evidenziato una riduzione non significativa del 17% delle recidive sincopali negli studi in doppio cieco contro una riduzione dell'84% negli studi in cui i pazienti del gruppo di controllo non erano stati sottoposti ad impianto di pacemaker[174]. Questi risultati subottimali non sono così sorprendenti se si considera che il pacing esercita effetti positivi sulla componente cardioinibitoria del riflesso vasovagale ma non sulla componente vasodepressiva, che è spesso quella predominante.

Due studi non randomizzati hanno valutato l'efficacia della stimolazione in pazienti con asistolia, documentata mediante ILR, durante sincope spontanea. Nello studio di Sud et al.[175], l'impianto del pacemaker cardiaco ha determinato una riduzione del carico sincopale da 2.7 a 0.45/anno (p = 0.02). Nello studio ISSUE 2[110], la selezione dei pazienti da candidare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

a terapia con pacemaker è stata effettuata sulla base del riscontro di asistolia spontanea e non di una risposta positiva al tilt test. In questo studio è stato applicato un ILR in 392 pazienti con sospetta sincope riflessa. Dei 102 pazienti che presentavano una correlazione sintomi-ritmo, 53 hanno ricevuto una terapia guidata dall'ILR, nella maggior parte dei casi pacing per documentazione di asistolia. Nei pazienti che hanno ricevuto la terapia specifica è stata osservata una netta riduzione delle recidive sincopali rispetto ai pazienti non sottoposti a terapia guidata dall'ILR (10 vs 41%, p = 0.002). Occorre tuttavia sottolineare che lo studio ISSUE 2 non è randomizzato, ma rappresenta il punto di partenza del trial randomizzato attualmente in corso (ISSUE 3).

In conclusione, il ruolo della stimolazione cardiaca nel trattamento della sincope riflessa è limitato, a meno che il monitoraggio prolungato non documenti la presenza di severa bradicardia spontanea.

3.1.1.2 *Specifiche condizioni*

Sincope vasovagale

Il trattamento di questa condizione è stato già analizzato nelle sezioni precedenti.

Alcuni punti meritano di essere approfonditi. Il tilt test può essere utilizzato per insegnare al paziente a riconoscere tempestivamente i sintomi prodromici. Tutti i pazienti devono essere istruiti su come eseguire le PCM, che costituiscono ormai, insieme agli interventi educativi e di rassicurazione, il fondamento della terapia. I pazienti che continuano a manifestare mancamenti malgrado l'adozione di adeguate misure comportamentali e l'impiego delle PCM, può essere preso in considerazione il *tilt training*, soprattutto nei soggetti giovani, particolarmente sintomatici e fortemente motivati, anche in assenza di dati di efficacia, in quanto può svolgere la funzione di rassicurare il paziente ed è privo di effetti collaterali.

Raccomandazioni: Trattamento della sincope riflessa

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Indicazioni		
• In tutti i pazienti sono indicati interventi atti a delucidare la diagnosi, fornire rassicurazioni e spiegare il rischio di recidiva	I	C
• Le manovre isometriche di contropressione sono indicate nei pazienti con sintomi prodromici	I	B
• La stimolazione cardiaca deve essere presa in considerazione nei pazienti con CSS di tipo prevalentemente cardioinibitorio	IIa	B
• La stimolazione cardiaca deve essere presa in considerazione nei pazienti con episodi ricorrenti di sincope riflessa, di età >40 anni e con risposta cardioinibitoria spontanea documentata tramite monitoraggio	IIa	B
• La midodrina può essere indicata nei pazienti con SVV refrattaria alle misure comportamentali	IIb	B
• Il tilt training può essere utile per educare i pazienti ma i benefici a lungo termine dipendono dal grado di compliance	IIb	B
• La stimolazione cardiaca può essere indicata nei pazienti con risposta cardioinibitoria tilt-indotta, di età >40 anni, che presentano frequenti e improvvise recidive sincopali e nei quali le altre terapie non abbiano avuto successo	IIb	C
• La stimolazione cardiaca non è indicata quando non sia documentata una risposta cardioinibitoria di natura riflessa	III	C
• I farmaci agonisti beta-adrenergici non sono indicati	III	A

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
CSS = sindrome del seno carotideo; SVV = sindrome vasovagale.

Sincope situazionale

Le strategie terapeutiche sono simili a quelle per la SVV e sono state già analizzate nelle sezioni precedenti. Il trattamento della maggior parte delle forme di sincope situazionale consiste sostanzialmente nel cercare di evitare o correggere gli eventi scatenanti. In alcuni casi può essere difficile evitare le condizioni scatenanti, ma la risposta può essere attenuata con il mantenimento della volemia, la postura protetta e lenti cambiamenti posturali.

Sindrome del seno carotideo

La cardiostimolazione ha effetti benefici nella CSS[75-77,176] e, sebbene siano stati condotti solamente due studi randomizzati controllati di dimensioni relativamente piccole, è ritenuta il trattamento di scelta nei pazienti con documentata bradicardia[76,77]. Nella CSS non è indicata la stimolazione atriale monocamerale e nella maggior parte dei casi la stimolazione bicamerale viene preferita alla stimolazione ventricolare monocamerale[78,177]. Non esistono ancora studi randomizzati che abbiano valutato il trattamento della CSS di tipo prevalentemente vasodepressivo o di altre condizioni caratterizzate da una predominanza della componente vasodepressiva.

3.1.2 Ipotensione ortostatica e sindromi da intolleranza ortostatica

Gli interventi educativi sulla natura della condizione unitamente ai consigli sullo stile di vita possono migliorare sensibilmente i sintomi ortostatici, anche se determinano un aumento della PA piuttosto modesto (10-15 mmHg), laddove un incremento della PA in ortostatismo entro i limiti di autoregolazione può rappresentare una differenza funzionale sostanziale. La misurazione ambulatoriale della PA può essere utile per identificare i pazienti in trattamento affetti da ipertensione notturna o in posizione supina.

La principale strategia terapeutica nell'ANF indotta da farmaci consiste nell'eliminare l'agente causale. Un importante obiettivo è rappresentato dall'espansione del volume extracellulare. Quando non si riscontri ipertensione, i pazienti devono essere istruiti ad assumere quantità sufficienti di sodio e acqua, fino a 2-3 litri di liquidi al giorno e 10 g di NaCl[178]. La rapida introduzione di acqua fredda è risultata efficace per combattere l'intolleranza ortostatica e l'ipotensione post-prandiale[179]. Dormire con la testa sollevata (10°) previene la poliuria notturna, aiuta a mantenere una migliore distribuzione dei liquidi corporei ed attenua l'ipertensione notturna[180,181].

Nei pazienti anziani, per compensare il sequestro venoso indotto dalla gravità, possono essere applicati i bendaggi elastici dell'addome o le calze elastiche compressive[14,182]. Quando possibile, i pazienti che manifestano sintomi d'allarme devono essere incoraggiati ad eseguire le PCM come incrociare le gambe o accovacciarsi sui talloni[180].

A differenza di quanto indicato per la sincope riflessa, nei pazienti con ANF cronica può essere utile l'impiego dell'ago-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

nista alfa-adrenergico midodrina in aggiunta al trattamento di prima scelta, da non considerarsi tuttavia come una forma di cura, né tanto meno è efficace in tutti i pazienti, ma può avere effetti particolarmente favorevoli in alcuni di loro. È fuori dubbio che la midodrina aumenta la PA in entrambe le posizioni supina ed eretta e migliora i sintomi correlati all'OH. Tre studi randomizzati e controllati con placebo hanno dimostrato l'efficacia della midodrina (5-20 mg x 3/die)[183-185].

Il fludrocortisone (0.1-0.3 mg/die) è un mineralcorticoide che agisce determinando ritenzione renale di sodio ed espansione del volume dei liquidi corporei[186]. L'efficacia del fludrocortisone è supportata dai risultati di 2 piccoli studi osservazionali (in associazione al dormire con la testa sollevata) che hanno evidenziato un beneficio in termini emodinamici e da un trial in doppio cieco condotto su 60 pazienti nel quale i pazienti in trattamento hanno mostrato un miglioramento della sintomatologia ed un incremento della PA[186-188].

Altri approcci terapeutici meno comuni, in monoterapia o in associazione, comprendono la desmopressina per ridurre la poliuria notturna, l'octreotide per controllare l'ipotensione postprandiale, l'eritropoietina nei pazienti anemici, la piridostigmina, l'uso di bastoni da passeggio, l'assunzione di pasti leggeri e frequenti e un prudente esercizio fisico delle gambe e dei muscoli addominali, soprattutto il nuoto.

Raccomandazioni: Trattamento dell'ipotensione ortostatica

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
• Occorre mantenere adeguati livelli di idratazione e sodio	I	C
• La midodrina deve essere somministrata come terapia aggiuntiva in caso di necessità	IIa	B
• Il fludrocortisone deve essere somministrato come terapia aggiuntiva in caso di necessità	IIa	C
• Può essere indicato eseguire le PCM	IIb	C
• Possono essere indicati i bendaggi addominali e/o le calze elastiche per compensare il sequestro venoso	IIb	C
• Può essere indicato dormire con la testa sollevata (>10°) per favorire l'espansione del volume dei liquidi corporei	IIb	C

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
PCM = manovre di contropressione.

3.2 Aritmie cardiache come causa primaria di sincope

Gli obiettivi del trattamento sono la prevenzione delle recidive sintomatiche, il miglioramento della qualità di vita e il prolungamento della sopravvivenza.

Il meccanismo della PdC in queste situazioni è multifattoriale e dipende dalla frequenza ventricolare, dalla funzione ventricolare sinistra e dalla capacità di compenso vascolare (incluso il potenziale ruolo dei riflessi neuromediati).

3.2.1 Malattia del nodo del seno

In linea generale, la terapia con pacemaker è indicata e si è dimostrata estremamente efficace nei pazienti affetti da disfunzione sinusale con documentazione ECG di bradiaritmia quale causa responsabile della sincope spontanea o secondaria ad un TRNS patologico[134,189]. La stimolazione cardiaca permanente determina spesso un miglioramento della sintomatologia, ma non ha alcun effetto sulla sopravvivenza. Nonostante un'adeguata stimolazione cardiaca, le recidive sincopali si verificano nel 20% circa dei pazienti ad un follow-up a lungo termine[190] in ragione della frequente associazione tra meccanismi riflessi di tipo vasodepressivo e malattia del nodo del seno. Le nuove modalità di pacing che riducono al minimo la stimolazione ventricolare *(minimal ventricular pacing)* sono raccomandate in alternativa alla stimolazione DDDR convenzionale nei pazienti che necessitano di supporto atriale[70,73].

Ai fini della prevenzione delle recidive sincopali, è altresì importante eliminare quei farmaci che possono aggravare o favorire la suscettibilità alla bradicardia. Tuttavia, qualora non fosse possibile sostituire tali farmaci, può essere necessaria la stimolazione cardiaca. In pazienti selezionati affetti dalla variante bradicardia-tachicardia della malattia del nodo del seno, stanno assumendo un ruolo crescente le tecniche ablative cardiache percutanee per il controllo delle tachiaritmie atriali, ma raramente sono espressamente utilizzate per la prevenzione della sincope.

3.2.2 Malattia del sistema di conduzione atrioventricolare

La stimolazione cardiaca viene praticata per il trattamento della sincope associata a blocco AV sintomatico. Le indicazioni e le modalità preferenziali di stimolazione nei pazienti con blocco AV sono state aggiornate recentemente. Sono stati anche messi in evidenza i possibili effetti nocivi della stimolazione ventricolare apicale destra permanente, ma i siti alternativi di pacing sono ancora oggetto di discussione. Il pacing biventricolare deve essere preso in considerazione in quei pazienti con indicazione alla stimolazione per blocco AV e ridotta FEVS, scompenso cardiaco e QRS prolungato[70,73].

3.2.3 Tachicarda parossistica sopraventricolare e tachicardia ventricolare

Nei pazienti con tachicardia parossistica reciprocante del nodo AV, tachicardia reciprocante AV o flutter atriale tipico associati a sincope, il trattamento di scelta è rappresentato dall'ablazione transcatetere. In queste categorie di pazienti, la terapia farmacologica trova indicazione solo nella fase preablazione o nel caso di insuccesso della procedura ablativa. Nei pazienti con sincope associata a fibrillazione atriale o flutter atriale sinistro atipico, la decisione deve essere presa su base individuale.

La sincope causata da torsione di punta non è rara e, nella forma acquisita, è provocata dall'assunzione di farmaci che prolungano l'intervallo QT. Il trattamento consiste nell'immediata sospensione del farmaco responsabile. In presenza di un cuore normale o di una lieve disfunzione cardiaca, l'ablazione transcatetere e la terapia farmacologica possono entrambe essere prese in considerazione in pazienti con sincope dovuta a TV. L'impianto di ICD trova indicazione nei pazienti con sincope accompagnata da disfunzione cardiaca, TV o fibrillazione, i cui fattori scatenanti non sono modificabili[71,72]. In questi pazienti l'impianto di ICD è indicato per ridurre il rischio di MCI, anche se di solito non previene le recidive sincopali.

3.2.4 Malfunzionamento del dispositivo impiantato

Raramente i dispositivi impiantabili di cardiostimolazione sono stati ritenuti responsabili di sincope o presincope. Più fre-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Raccomandazioni: Trattamento della sincope dovuta ad aritimie cardiache

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
• I pazienti con sincope dovuta ad aritmie cardiache devono ricevere il trattamento appropriato ad eliminarne la causa	I	B
Stimolazione cardiaca		
• La stimolazione cardiaca è indicata nei pazienti affetti da malattia del nodo del seno, nei quali sia stato documentato un arresto sinusale quale causa responsabile della sincope (correlazione sintomi-ECG) ed i cui fattori scatenanti non sono modificabili	I	C
• La stimolazione cardiaca è indicata nei pazienti affetti da malattia del nodo del seno con sincope e TRNSC patologico	I	C
• La stimolazione cardiaca è indicata nei pazienti affetti da malattia del nodo del seno con sincope e pause asintomatiche ≥3 s (con la possibile eccezione di soggetti giovani allenati, durante il sonno, pazienti in trattamento)	I	C
• La stimolazione cardiaca è indicata nei pazienti con sincope e blocco AV di secondo grado tipo Mobitz II avanzato o completo	I	B
• La stimolazione cardiaca è indicata nei pazienti con sincope, blocco di branca e SEF positivo	I	B
• La stimolazione cardiaca deve essere presa in considerazione nei pazienti con sincope inspiegata e blocco di branca	IIa	C
• La stimolazione cardiaca può essere indicata nei pazienti con sincope inspiegata e malattia del nodo del seno che presentano persistente bradicardia sinusale di per sé asintomatica	IIb	C
• La stimolazione cardiaca non è indicata nei pazienti con sincope inspiegata quando non vi sia evidenza di disturbi della conduzione	III	C
Ablazione transcatetere		
• L'ablazione transcatetere è indicata nei pazienti con riscontro ECG di una correlazione sintomi-aritmia in presenza di TSV e TV non associate a cardiopatia strutturale (ad eccezione della fibrillazione atriale)	I	C
• L'ablazione transcatetere può essere indicata nei pazienti con sincope dovuta alla comparsa di fibrillazione atriale rapida	IIb	C
Terapia con farmaci antiaritmici		
• La terapia con farmaci antiaritmici, compresi quelli per il controllo della frequenza, è indicata nei pazienti con sincope dovuta alla comparsa di fibrillazione atriale rapida	I	C
• La terapia farmacologica deve essere presa in considerazione nei pazienti con riscontro ECG di una correlazione sintomi-aritmia in presenza di TSV e TV quando non può essere eseguita l'ablazione transcatetere o in caso di insuccesso della procedura ablativa	IIa	C
Cardioverter-defibrillatore impiantabile		
• L'impianto di ICD è indicato nei pazienti con documentazione di TV e cardiopatia strutturale	I	B
• L'impianto di ICD è indicato nei pazienti con pregresso infarto miocardico e inducibilità di TV sostenuta monomorfa al SEF	I	B
• L'impianto di ICD deve essere preso in considerazione nei pazienti con documentazione i TV e cardiomiopatia ereditaria o con patologia dei canali ionici	IIa	B

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
AV = atrioventricolare; ICD = cardioverter-defibrillatore impiantabile; SEF = studio elettrofisiologico; TRNSC = tempo di recupero del nodo del seno corretto; TSV = tachicardia sopraventricolare; TV = tachicardia ventricolare.

quentemente, tuttavia, in questi pazienti la sincope può non essere correlata con il dispositivo[191].

La sincope imputabile ad un dispositivo impiantabile può verificarsi in seguito all'esaurimento della batteria e al malfunzionamento del generatore di impulsi o dell'elettrocatetere. In questa evenienza, è indicata la sostituzione del dispositivo o dell'elettrocatetere. In altri casi, alcuni pazienti possono manifestare un episodio sincopale come conseguenza della cosiddetta "sindrome da pacemaker", una condizione che racchiude in sé diversi meccanismi ipotensivi. Quando la sindrome da pacemaker è accompagnata da conduzione AV retrograda, di solito è sufficiente riprogrammare il dispositivo, ma talvolta è necessario sostituirlo (ad es., sostituzione di un dispositivo monocamerale ventricolare con uno bicamerale). Anche l'ICD può essere associato alla sincope, il più delle volte perché l'erogazione degli shock, anche se appropriata, avviene troppo tardivamente per prevenire la PdC[49]. La riprogrammazione del dispositivo (stimolazione antitachicardica più aggressiva e/o erogazione precoce degli shock) è raramente risolutiva, mentre può rivelarsi utile la somministrazione di farmaci antiaritmici o l'ablazione transcatetere.

3.3 Sincope dovuta a cardiopatia strutturale o malattia cardiovascolare

Nei pazienti con sincope dovuta a cardiopatia strutturale, incluse le malformazioni cardiache congenite e le malattie cardiopolmonari, il trattamento deve mirare non solo a prevenire le recidive sincopali, ma anche a correggere la patologia sottostante e a ridurre il rischio di MCI.

Alcuni pazienti con sincope possono presentare cardiopatia strutturale o malattia cardiopolmonare, con un'incidenza più elevata in quelli di età avanzata. La sola presenza di una cardiopatia non significa che la sincope sia necessariamente correlata con il disturbo cardiaco sottostante. Alcuni di questi pazienti presentano una tipica sincope riflessa, in altri invece, come quelli affetti da infarto miocardico inferiore o stenosi aortica, la patologia sottostante può favorire l'innesco o l'esaltazione di un meccanismo riflesso. Inoltre, in molti di questi pazienti la malattia coronarica sottostante può costituire il substrato di aritmie ventricolari o sopraventricolari in grado di provocare la sincope.

Il trattamento della sincope associata a cardiopatia strutturale dipende dalla diagnosi. Nei pazienti con sincope dovuta a stenosi aortica severa o a mixoma atriale è indicato l'intervento chirurgico volto alla correzione della malattia sottostante, mentre in quelli con sincope dovuta a patologie cardiovascolari acute, come l'embolia polmonare, l'infarto miocardico o il tamponamento cardiaco, il trattamento deve mirare ai meccanismi sottostanti. La cardiomiopatia ipertrofica (associata o meno ad ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro) richiede generalmente un trattamento specifico dell'aritmia e nella maggior parte dei pazienti deve essere impiantato un ICD per prevenire la MCI. Non esistono dati sugli effetti di una riduzione del gradiente nel tratto di efflusso in termini di prevenzione degli episodi sincopali. Nella sincope associata ad ischemia miocardica, nella maggior parte dei casi la strategia più appropriata è rappresentata dalla terapia farmacologica e/o dalla rivascolarizzazione. Al contrario, quando la sincope è causata da ipertensione polmonare primitiva o cardiomiopatia restrittiva, è quasi sempre impossibi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

le migliorare la condizione clinica sottostante in modo adeguato. Altre cause meno comuni di sincope comprendono l'ostruzione del tratto di afflusso ventricolare sinistro nei pazienti con stenosi mitralica, l'ostruzione del tratto di efflusso ventricolare destro e lo shunt destro-sinistro secondario a stenosi polmonare o ipertensione polmonare.

3.4 Sincope inspiegata nei pazienti ad elevato rischio di morte cardiaca improvvisa

Nei pazienti ad elevato rischio di MCI è necessario istituire un trattamento specifico al fine di ridurre il rischio di mortalità e di eventi minacciosi, anche quando alla fine dell'intero processo di valutazione l'esatto meccanismo che sottende la sincope rimane indeterminato o dubbio. In questi pazienti il trattamento deve mirare principalmente a ridurre il rischio di mortalità.

Tuttavia, è importante ricordare che l'identificazione di un trattamento efficace della patologia sottostante può non eliminare del tutto il rischio di recidiva sincopale. Ad esempio, un paziente con ICD può essere ugualmente esposto al rischio di svenimento in quanto tale presidio terapeutico è rivolto a contrastare il rischio di MCI ma non la causa della sincope. Un'analisi dello studio SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)[50] ha dimostrato che l'ICD non previene le recidive sincopali rispetto al trattamento con amiodarone o placebo, implicando quindi la necessità di individuare con esattezza il meccanismo causale della sincope, nonché il trattamento specifico.

3.4.1 Cardiomiopatia ischemica e non ischemica

I pazienti affetti da patologia coronarica acuta o cronica con ridotta FEVS presentano un rischio più elevato di mortalità, rendendo indispensabile la valutazione dell'ischemia e, quando opportuno, l'intervento di rivascolarizzazione. Talora può essere anche necessaria la valutazione dell'aritmia che comprenda il SEF con stimolazione ventricolare prematura, poiché in presenza di un'aritmia la rivascolarizzazione può non essere sufficiente a determinare un miglioramento del substrato per aritmie ventricolari maligne. I pazienti affetti da scompenso cardiaco con indicazione ad impianto di ICD sulla base delle attuali linee guida, come quelli con cardiomiopatia dilatativa o ischemica e ridotta FEVS (<30-40% in classe NYHA ≥II), devono essere sottoposti all'intervento prima e indipendentemente dalla valutazione del meccanismo della sincope[70-73].

Esistono solo pochi dati riguardo alle implicazioni terapeutiche della sincope inspiegata nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa o ischemica. Un sottostudio prospettico del trial AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators)[47] ha evidenziato che nei pazienti con sincope l'impianto di ICD determina un beneficio in termini di sopravvivenza. Un analogo riscontro è emerso anche da studi retrospettivi di piccole dimensioni[49,192]. Ciononostante, i pazienti con sincope affetti da scompenso cardiaco sono ad elevato rischio di mortalità indipendentemente da quale sia la causa della sincope[45]. Una recente analisi dello studio SCD-HeFT[49] ha mostrato che, sebbene la probabilità di ricevere uno shock appropriato fosse più elevata nei pazienti con sincope, ICD non esercita alcun effetto per quanto riguarda la prevenzione delle recidive sincopali e il rischio di mortalità.

Ai lati opposti dello spettro, da un lato troviamo il gruppo di pazienti con sincope associata a FEVS conservata e SEF negativo che non necessitano di un trattamento aggressivo con impianto di ICD[119], e dall'altro quelli con scompenso cardiaco congestizio e FEVS severamente compromessa che devono essere sottoposti ad impianto di ICD, malgrado tale intervento non abbia alcun ruolo protettivo contro gli episodi sincopali. In quest'ultimo gruppo è stato dimostrato che la mortalità è superiore nei pazienti con sincope rispetto a quelli senza[49].

3.4.2 Cardiomiopatia ipertrofica

La sincope inspiegata rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per MCI nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, soprattutto quando si verifica a distanza di poco tempo (<6 mesi) dalla valutazione iniziale (rischio relativo >5). Viceversa, i pazienti di età più avanzata (>40 anni) con un episodio sincopale occorso molti anni addietro (>5 anni dalla prima valutazione) e quelli con storia tipica per SVV sono a basso rischio di MCI[193]. Tuttavia, oltre ad un'aritmia ventricolare autolimitantesi, molti altri meccanismi possono indurre sincope nella cardiomiopatia ipertrofica, quali le tachicardie sopraventricolari, una grave ostruzione al tratto di efflusso, le bradiaritmie, una diminuzione della PA in risposta all'esercizio fisico e la sincope riflessa. La presenza o l'assenza di altri fattori di rischio per MCI, come una storia familiare di MCI, frequenti TV non sostenute, ipotensione durante esercizio fisico e marcata ipertrofia, possono contribuire ad una più accurata definizione del rischio. Alcuni studi osservazionali hanno dimostrato che la terapia con ICD è efficace nei pazienti ad elevato rischio affetti da cardiomiopatia ipertrofica[71,72].

3.4.3 Cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro

Circa un terzo dei pazienti con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (*arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*, ARVC) provenienti dai centri di riferimento terziari manifesta un episodio sincopale. In assenza di possibili diagnosi alternative, la giovane età, una severa disfunzione ventricolare destra, il coinvolgimento del ventricolo sinistro, una TV polimorfa, la presenza di potenziali tardivi, onde epsilon e storia familiare di morte improvvisa costituiscono un'indicazione all'impianto di ICD[71,72]. In uno studio multicentrico condotto su 132 pazienti allo scopo di valutare l'impatto dell'ICD nella prevenzione della MCI, i pazienti con sincope inspiegata hanno ricevuto una percentuale di shock appropriati di circa il 15%/anno, analogamente a quanto riscontrato nei pazienti con arresto cardiaco o TV accompagnata da compromissione emodinamica[194].

3.4.4 Pazienti con patologie elettriche primarie

Nei pazienti con patologie ereditarie dei canali ionici cardiaci la sincope inspiegata è considerata un evento con prognosi infausta. In assenza di possibili diagnosi alternative o quando non possa essere esclusa una tachiaritmia ventricolare come causa della sincope, deve essere attentamente valutata l'opzione terapeutica di impianto dell'ICD. Tuttavia, è pur vero che i meccanismi della sincope possono essere eterogenei, derivando da aritmie minacciose in alcuni casi, ma avendo un'origine più benigna, ovvero riflessa, in altri. Pertanto, in questi contesti, sembra che la sincope non comporti necessariamente un elevato rischio di eventi cardiaci minacciosi e determini una sensibilità più bassa rispetto a quella di una storia di arre-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Raccomandazioni: Indicazioni all'impianto di ICD nei pazienti con sincope inspiegata e ad elevato rischio di morte cardiaca improvvisa

Condizione clinica	Classe[a]	Livello[b]	Commenti
• In pazienti con cardiomiopatia ischemica associata a FEVS severamente depressa o SC, la terapia con ICD è indicata sulla base delle attuali linee guida sull'impianto di ICD e sulla terapia di resincronizzazione cardiaca	I	A	
• In pazienti con cardiomiopatia non ischemica associata a FEVS severamente depressa o SC, la terapia con ICD è indicata sulla base delle attuali linee guida sull'impianto di ICD e sulla terapia di resincronizzazione cardiaca	I	A	
• Nella cardiomiopatia ipertrofica, la terapia con ICD può essere presa in considerazione nei pazienti ad elevato rischio (vedi testo)	IIa	C	In pazienti a rischio non elevato, considerare l'ILR
• Nella cardiomiopatia del ventricolo destro, la terapia con ICD può essere presa in considerazione nei pazienti ad elevato rischio (vedi testo)	IIa	C	In pazienti a rischio non elevato, considerare l'ILR
• Nella sindrome di Brugada, la terapia con ICD può essere presa in considerazione nei pazienti con pattern ECG di tipo 1 spontaneo	IIa	B	In assenza di pattern ECG di tipo 1 spontaneo, considerare l'ILR
• Nella sindrome del QT lungo, la terapia con ICD, congiuntamente alla somministrazione di betabloccanti, deve essere presa in considerazione nei pazienti a rischio	IIa	B	In pazienti a rischio non elevato, considerare l'ILR
• In pazienti con cardiomiopatia ischemica non associata a FEVS severamente depressa o SC e stimolazione elettrica programmata negativa, può essere presa in considerazione la terapia con ICD	IIb	C	Considerare l'ILR per cercare di definire l'eziologia della sincope inspiegata
• In pazienti con cardiomiopatia non ischemica non associata a FEVS severamente depressa o SC, può essere presa in considerazione la terapia con ICD	IIb	C	Considerare l'ILR per cercare di definire l'eziologia della sincope inspiegata

[a]classe della raccomandazione; [b]livello di evidenza.
FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD = cardioverter-defibrillatore impiantabile; ILR = loop recorder impiantabile; MCI = morte cardiaca improvvisa; SC = scompenso cardiaco.

sto cardiaco documentato[52,53]. Nella sindrome del QT lungo, soprattutto di tipo 2 e 3, il numero di eventi cardiaci antecedenti ai 18 anni di età, un intervallo QT molto prolungato e il genere femminile sono tutti fattori predittivi di outcome sfavorevole[195]. I pazienti affetti da sindrome di Brugada con pattern ECG di tipo 1 spontaneo presentano un outcome peggiore rispetto a quelli con pattern ECG di tipo 2 o indotto da farmaci[52,140]. L'utilità dell'ICD nei pazienti con sincope è ancora oggetto di dibattito ed è di gran lunga più controversa rispetto a quanto riportato per i pazienti sopravvissuti ad un arresto cardiaco. Nel più ampio studio multicentrico mai realizzato[196] 220 portatori di ICD affetti da sindrome di Brugada, di cui 18 (8%) con pregresso arresto cardiaco e 88 (40%) con storia di sincope, la percentuale di shock appropriati è stata, rispettivamente, del 22% e 10% ad un follow-up medio di 38 ± 27 mesi.

Nei pazienti con sincope la frequenza degli shock erogati è risultata simile a quella dei pazienti asintomatici. In uno studio recente[197], che ha valutato l'outcome di 59 pazienti affetti da sindrome di Brugada sottoposti ad impianto di ICD, nessuno dei 31 pazienti con sincope, a differenza di quelli sopravvissuti ad arresto cardiaco, ha ricevuto shock appropriati durante un follow-up medio di 39 mesi; inoltre, l'incidenza globale di complicanze è risultata elevata.

Nel contesto di patologie ereditarie, la diagnosi differenziale tra le forme benigne e maligne è comunque molto difficile avvalendosi delle indagini convenzionali. Di conseguenza, per alcuni pazienti esiste il razionale per una diagnosi più precisa (ad es. documentazione mediante ILR) del meccanismo causale della sincope prima di procedere all'impianto dell'ICD, anche se le evidenze attuali non sono sufficienti per poter fornire delle raccomandazioni. I pochi dati disponibili in letteratura relativi ai pazienti con sincope affetti da sindrome del QT breve non consentono di poter formulare delle raccomandazioni.

Parte 4. Condizioni particolari

4.1 La sincope nell'anziano

Le cause più frequenti di sincope nell'anziano sono rappresentate dall'OH, dalle sincopi riflesse, in particolar modo la sindrome del seno carotideo, e dalle aritmie cardiache[198,199]. Differenti forme possono anche coesistere nel medesimo paziente, rendendo difficoltosa la diagnosi. I tassi di ospedalizzazione per OH sono progressivamente più elevati con l'avanzare dell'età e vanno dal 4.2% nei pazienti di età 65-74 anni al 30.5% in quelli di età >75 anni[57]. Tra i pazienti sintomatici, il 25% presenta OH "correlata con l'età", mentre nei rimanenti l'OH è causata prevalentemente da farmaci o da fibrillazione atriale primaria o secondaria. Nei pazienti anziani con OH è spesso presente ipertensione sistolica in posizione supina, che crea delle difficoltà di ordine terapeutico tenuto conto che la maggior parte degli agenti farmacologici impiegati per il trattamento dell'OH determina un peggioramento dell'ipertensione supina e viceversa.

La sindrome del seno carotideo di tipo cardioinibitorio è stata riconosciuta quale responsabile della sintomatologia fino al 20% delle sincopi che si verificano nei pazienti anziani. L'ipersensibilità senocarotidea di tipo prevalentemente vasodepressivo ha una prevalenza analoga[198], ma resta da definire chiaramente il suo potenziale ruolo nel causare la sincope.

Valutazione diagnostica

Seguendo un algoritmo standardizzato, una diagnosi defini-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

tiva può essere ottenuta in oltre il 90% dei pazienti anziani con sincope[199].

Alcuni elementi dell'anamnesi, che possono essere difficili da acquisire, sono rilevanti per i pazienti anziani. Gli episodi sincopali dovuti ad OH si verificano abitualmente al mattino. Un terzo dei soggetti di età >65 anni assume tre o più farmaci su prescrizione medica, che possono causare sincope o concorrere alla sua insorgenza. La loro sospensione riduce le recidive sincopali e le cadute[200]. L'anamnesi farmacologica deve comprendere il rapporto temporale tra l'inizio del trattamento e l'esordio della sincope. L'anamnesi deve includere informazioni circa la presenza di eventuali comorbilità, l'associazione con fragilità fisica e la disabilità locomotoria.

Il 20-50% degli anziani non ospedalizzati presenta instabilità dell'andatura e dell'equilibrio e un rallentamento dei riflessi protettivi. In queste circostanze, alterazioni emodinamiche anche moderate e insufficienti a provocare una sincope possono causare cadute. Pertanto, è importante ricercare la descrizione degli episodi da parte di testimoni, sebbene questo non sia possibile in una percentuale dei casi che arriva fino al 60%[200].

Nel 5% dei sessantacinquenni e nel 20% degli ottantenni si riscontra un deterioramento cognitivo, che può attenuare l'accuratezza del ricordo degli episodi sincopali e delle cadute[40]. È necessario valutare lo stato cognitivo, oltre che acquisire dettagli relativi alla condizione sociale, ad eventi lesivi, all'impatto degli eventi sulla fiducia in se stessi e alla capacità di svolgere le attività quotidiane.

Contrariamente a quanto avviene per i soggetti giovani, la valutazione iniziale consente di porre una diagnosi definitiva solamente in una minima parte dei pazienti, in quanto i sintomi suggestivi di SVV sono più rari nei soggetti anziani[40,198]. In tutti i pazienti può essere necessaria una valutazione del SNA (MSC, tilt test).

Può essere utile la valutazione del sistema nervoso e dell'apparato locomotore, che prenda anche in esame l'andatura e l'equilibrio statico. Qualora si sospetti un deterioramento cognitivo, deve essere utilizzato il test Mini-Mental State Examination. Per tutti gli altri aspetti, la valutazione clinica e il processo diagnostico non differiscono da quelli previsti per i giovani adulti, con la sola eccezione del MSC da eseguire in clino- ed ortostatismo durante la valutazione iniziale.

Alcuni aspetti rilevanti che riguardano le indagini diagnostiche e l'utilizzo di dispositivi sono riportati qui di seguito:

- nel paziente anziano l'OH non è sempre riproducibile (specie se correlata con l'assunzione di farmaci o con l'età) e, pertanto, devono essere effettuate ripetute misurazioni della PA in ortostatismo, preferibilmente al mattino o immediatamente dopo un episodio sincopale;
- l'esecuzione del MSC è particolarmente importante, anche se l'ipersensibilità senocarotidea non specifica è frequente in assenza di storia di sincope;
- nel valutare la sincope riflessa nei pazienti anziani, il tilt test è ben tollerato e sicuro, con percentuali di risultati positivi simili a quelle dei pazienti più giovani, soprattutto dopo potenziamento con nitroglicerina;
- il monitoraggio ambulatoriale della PA delle 24h può essere utile quando si sospetti instabilità pressoria (ad es. da farmaci o postprandiale);
- in considerazione della frequenza elevata di aritmie, l'ILR può rivelarsi estremamente utile nei pazienti anziani con sincope inspiegata[108,119,120].

Valutazione dell'anziano fragile

L'età non costituisce di per sé una controindicazione alla valutazione diagnostica e al trattamento. Tuttavia, nei pazienti fragili l'accuratezza della valutazione dipenderà sia dalla compliance dei pazienti ai diversi accertamenti diagnostici sia dalla prognosi. La valutazione dei soggetti anziani in grado di deambulare, autonomi e con normale stato cognitivo deve essere eseguita alla stregua di quella prevista per i soggetti più giovani.

La misurazione della PA in ortostatismo, il MSC e il tilt test sono ben tollerati, persino nell'anziano fragile con deterioramento cognitivo.

Nell'anziano fragile si riscontrano più frequentemente fattori di rischio multipli e può rivelarsi difficoltoso distinguere una caduta da un episodio sincopale. In uno studio recente, i pazienti anziani sintomatici con deterioramento cognitivo presentavano una mediana di cinque fattori di rischio per sincope o caduta[57]. Alcune evidenze indicano che la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare per caduta o sincope riduce l'incidenza delle recidive nei pazienti anziani fragili non ospedalizzati, inclusi quelli affetti da demenza, mentre non vi sono dati a sostegno di un tale beneficio per quelli ospedalizzati[201]. Resta da definire se e in quale misura la presenza di ipotensione o aritmie possa interferire con il decadimento cognitivo nei pazienti con demenza[58].

4.2 La sincope nel paziente pediatrico

Valutazione diagnostica

La valutazione diagnostica del paziente pediatrico è simile a quella del paziente adulto. La sincope riflessa è senz'altro la forma più comune, ma in rari casi la sincope può essere dovuta ad aritmie cardiache minacciose o anomalie strutturali. La sincope deve inoltre essere differenziata da altre manifestazioni, quali l'epilessia e la pseudosincope psicogena, che, benché rare, rappresentano delle cause importanti di PdCT nel paziente pediatrico.

Nella prima infanzia si verificano due particolari condizioni[202]:

- la sincope riflessa infantile (altrimenti detta spasmo pallido o convulsione anossica riflessa), evocata da stimoli sgradevoli di lieve intensità e causata da cardioinibizione vasovagale;
- la PdCT ipossica da apnea protratta (altrimenti detta spasmo cianotico), caratterizzata da un'interruzione della respirazione in espirazione durante il pianto, che porta a cianosi e generalmente a PdCT.

Un'accurata anamnesi personale e familiare ed un ECG standard rappresentano gli strumenti più utili per distinguere le sincopi riflesse benigne (compresi gli spasmi e le convulsioni anossiche riflesse) da quelle di natura diversa. Nell'eventualità di storia familiare positiva, occorre innanzitutto prendere in considerazione le cause genetiche della patologia elettrica cardiaca. Alcuni bambini con sincope riflessa hanno anche una storia familiare positiva[203], la cui genetica è tuttavia sconosciuta. Nei pazienti con storia tipica per sincope riflessa, l'assenza di anomalie all'esame obiettivo e all'ECG è in genere sufficiente per formulare la diagnosi e concludere gli accertamenti diagnostici. Il tilt test sembra avere un'elevata percentuale di risposte false negative o false positive e deve quindi essere impiegato con cautela per l'identificazione ini-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

ziale dei pazienti con sincope riflessa. Un'incidenza particolarmente elevata di presincope (40%) è stata riportata durante l'esecuzione del tilt test a seguito del semplice posizionamento di una via venosa in bambini e adolescenti sani. Tenuto conto che i protocolli di esecuzione del tilt test generalmente usati nei soggetti adulti mancano di specificità nei pazienti in età adolescenziale, in uno studio è stata raggiunta una specificità >85% effettuando il test a 60° o 70° con una durata più breve pari a 10 min[204].

Nei pazienti giovani, la sincope può occasionalmente rappresentare la manifestazione iniziale di condizioni rare ma potenzialmente pericolose per la sopravvivenza, quali la sindrome del QT lungo, la sindrome di Kearns-Sayre (oftalmoplegia esterna e blocco cardiaco progressivo), la sindrome di Brugada, la TV polimorfa catecolaminergica, la sindrome di Wollf-Parkinson-White, l'ARVC, la cardiomiopatia ipertrofica, l'ipertensione polmonare, le miocarditi, le aritmie successive alla riparazione chirurgica di cardiopatie congenite e le anomalie coronariche.

Alcuni elementi dell'anamnesi possono suggerire un'eziologia cardiogena ed indurre a valutazione cardiaca:

- storia familiare di MCI prematura <30 anni o di malattia coronarica,
- malattia coronarica sospetta o accertata,
- fattori scatenanti l'evento: un forte rumore, uno spavento o uno stress emotivo intenso,
- sincope verificatasi durante esercizio, compreso il nuoto,
- sincope senza prodromi verificatasi durante il sonno o in posizione supina, o preceduta da dolore toracico o palpitazioni.

Terapia

L'approccio terapeutico è lo stesso di quello indicato per i soggetti adulti, anche se occorre sottolineare che, in mancanza di studi ben condotti in pazienti pediatrici, resta da dimostrare l'efficacia degli agenti farmacologici e del tilt test sulle recidive sincopali. Inoltre, deve essere evitato l'impianto di pacemaker, anche in presenza di SVV con asistolia prolungata, in ragione della natura benigna e sostanzialmente transitoria di questa sindrome[205].

In sintesi, i punti chiave per la valutazione della sincope nel paziente pediatrico sono i seguenti:

- la sincope in età infantile è frequente e nella maggior parte dei casi è di origine riflessa, mentre una causa potenzialmente minacciosa è estremamente rara;
- la distinzione di una causa di natura benigna da una potenzialmente pericolosa per la vita si basa innanzitutto sull'anamnesi, l'esame obiettivo e l'ECG;
- gli interventi educativi e di rassicurazione rappresentano la pietra miliare della terapia della sincope riflessa nei giovani pazienti.

4.3 Sincope e guida

In un'indagine condotta su 104 pazienti[206], il 3% ha riferito che l'episodio sincopale si era manifestato durante la guida, determinando un incidente solo nell'1% dei casi. Tra i soggetti ai quali era stato consigliato di astenersi dal guidare, solo il 9% si è attenuto a tale suggerimento. Nel gruppo di pazienti con aritmie ventricolari minacciose arruolati nello studio AVID[207], spesso i sintomi suggestivi di tachiaritmia erano insorti durante la guida, anche se raramente di entità tale da causare un incidente stradale (0.4% per paziente-anno). La probabilità di un incidente è risultata inferiore all'incidenza annua di incidenti nella popolazione generale ed era indipendente dal periodo di tempo di astensione dalla guida. Uno studio recente[208] con follow-up a lungo termine ha fornito informazioni sulle recidive sincopali in un'ampia popolazione che ha manifestato un episodio sincopale mentre era alla guida. Su un totale di 3877 pazienti consecutivi con sincope, 380 (9.8%) hanno manifestato sincope mentre guidavano, nella maggior parte dei casi di origine riflessa (37%) o provocata da aritmie cardiache (12%). Recidive sincopali du-

Raccomandazioni per la guida nei pazienti con sincope

Diagnosi	Gruppo 1 (guidatori privati)	Gruppo 2 (guidatori professionisti)
Aritmie cardiache		
Aritmia cardiaca, terapia medica	Fino all'applicazione di un trattamento efficace	Fino all'applicazione di un trattamento efficace
Impianto di pacemaker	Fino ad 1 settimana post-impianto	Fino al raggiungimento del corretto funzionamento
Ablazione transcatetere efficace	Fino all'applicazione di un trattamento efficace	Fino alla dimostrazione di efficacia a lungo termine
Impianto di ICD	In generale a basso rischio, restrizione in base alle attuali raccomandazioni	Restrizione permanente
Sincope riflessa		
Episodio isolato/lieve	Nessuna restrizione	Nessuna restrizione a meno che l'episodio non si sia verificato durante un'attività ad alto rischio*
Episodio ricorrente e severo*	Fino al controllo dei sintomi	Restrizione permanente fino all'applicazione di un trattamento efficace
Sincope inspiegata	Nessuna restrizione, fatta eccezione per assenza di prodromi, sincope durante la guida o presenza di cardiopatia strutturale severa	Fino alla formulazione della diagnosi e all'applicazione di una terapia appropriata

Gruppo 1: guidatori privati di motocicli, autovetture e altri piccoli veicoli con o senza rimorchio; Gruppo 2: guidatori professionisti di veicoli superiori a 3.5 tonnellate o di veicoli per trasporto passeggeri con più di otto posti escluso l'autista. Gli autisti di taxi, piccole ambulanze e altri veicoli costituiscono una categoria intermedia tra i guidatori privati ordinari e quelli professionisti e devono attenersi alla legislazione locale.
*la sincope neuromediata viene definita severa quando è frequente, quando si verifica durante lo svolgimento di un'attività ad "alto rischio" o quando si manifesta in maniera ricorrente e inaspettata in pazienti ad "alto rischio" (vedi Parte 3, trattamento).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

rante la guida si sono verificate solamente in 10 pazienti. La probabilità cumulativa di recidiva durante la guida è stata del 7% a 8 anni. L'incidenza totale di recidive e la sopravvivenza a lungo termine nei guidatori sono risultate analoghe a quelle dei pazienti che non hanno presentato sincope durante la guida. In termini di pubblica sicurezza, il rischio di incidenti stradali imputabili ad un evento sincopale (0.8% annuo) è risultato sostanzialmente inferiore a quello riscontrato nei guidatori giovani (16-24 anni) e anziani (gruppo ad elevato rischio di incidenti).

Le linee guida ESC del 2004 sulla sincope avevano già riportato delle raccomandazioni per quanto riguarda la guida[1], ma questa Task Force beneficia della pubblicazione di un altro importante lavoro[208]. I dati suggeriscono che nei pazienti con storia di sincope il rischio di incidente automobilistico è simile a quello della popolazione generale dei guidatori senza sincope. Recentemente sono state pubblicate delle raccomandazioni per la guida che riguardano specificamente i pazienti portatori di ICD[209]. Il semplice verificarsi di un episodio sincopale durante la guida non implica in alcun modo che debba essere modificato il processo di valutazione clinica.

Parte 5. Aspetti organizzativi

5.1 Gestione della sincope nella pratica generale

La sincope è un fenomeno di frequente riscontro nella pratica generale (Figura 6)[26,28]. In questo contesto, la diagnosi più comune è quella di tipica SVV ricorrente, posta sulla base di un'accurata raccolta anamnestica e di una disamina delle circostanze in cui si è verificato l'evento. La maggior parte di queste caratteristiche forme di sincope può essere diagnosticata direttamente dal medico generico e non richiede altro se non un atto di rassicurazione. È raccomandata un'attenta ricerca di eventuali sintomi d'allarme, quali: sincope verificatasi durante esercizio o in posizione supina, assenza di fattori esterni, storia familiare per MCI e lento recupero dall'episodio sincopale (Tabelle 9 e 10).

Quando la diagnosi rimane dubbia ed esiste un potenziale rischio di temibili conseguenze, il paziente deve essere indirizzato, a seconda delle esigenze, ad un cardiologo, internista, neurologo o psicologo/psichiatra o, quando disponibile, ad un centro specialistico per la sincope.

5.2 Gestione della sincope in Pronto Soccorso

Nell'ambito del PS, la valutazione della sincope, inizialmente volta a diagnosticare la causa dell'evento, si è orientata verso la stratificazione del rischio (Tabella 8) al fine di: (a) identificare i pazienti che presentano condizioni potenzialmente minacciose e che devono quindi essere ricoverati; (b) identificare i pazienti che presentano condizioni a basso rischio e che possono quindi essere dimessi ed indirizzati successivamente ad un centro territoriale per la sincope; (c) identificare i pazienti che non necessitano di ulteriori accertamenti e trattamenti[210]; e (d) determinare la tempistica e il contesto entro i quali devono essere eseguite le indagini diagnostiche aggiuntive nel caso di pazienti con diagnosi dubbia dopo la valutazione iniziale.

5.3 Unità per la Gestione della Sincope (PdCT)

Malgrado la pubblicazione di diverse linee guida, le attuali strategie per la valutazione della PdCT di sospetta natura sincopale sono estremamente eterogenee tra i medici e tra un ospedale e l'altro, determinando un utilizzo inappropriato dei test diagnostici e facendo sì che molti episodi non vengano correttamente diagnosticati e/o restino inspiegati.

È opinione di questa Task Force sulla Sincope che, al fine di garantire l'erogazione di un servizio di qualità, sia necessario un percorso di cura strutturato e condiviso sia all'interno di ciascun centro per la sincope che nell'ambito di un servizio multifunzionale. Inoltre, ciò si tradurrebbe in un miglioramento sostanziale in termini di resa diagnostica e di costo-efficacia (vale a dire il costo per una diagnosi attendibile).

5.3.1 Attuali modelli di Unità per la Gestione della Sincope (PdCT)

I modelli di erogazione delle cure comprendono sia strutture semplici locali sia centri multifunzionali che riuniscono i diversi specialisti coinvolti nella gestione del paziente con sincope.

Il *Rapid Access Falls and Syncope Service* (FASS) è un modello adottato dal gruppo di Newcastle che, oltre ad offrire un accesso rapido agli adulti di tutte le età che afferiscono per sincope e cadute con un approccio multidisciplinare basato su algoritmi standardizzati[211], fornisce una specifica competenza per la valutazione dei pazienti anziani nei quali coesistono tali problematiche. È previsto un percorso di accesso rapido tanto per i pazienti ricoverati quanto per quelli che afferiscono al PS, con esecuzione di tutti gli accertamenti diagnostici possibili nel corso della valutazione iniziale. Il FASS è dotato di una gamma completa di apparecchiature per il tilt test, il monitoraggio della PA battito-battito e il monitoraggio ambulatoriale, nonché la fisioterapia, la terapia occupazionale e le competenze specialistiche infermieristiche. Dopo meticolosa valutazione iniziale da parte di un medico generico, un internista o un medico di medicina generale, esperti nel campo della sincope e delle cadute, ciascun paziente viene trattato all'interno della struttura oppure indirizzato ai colleghi specialisti in neurologia, neurofisiologia, cardiologia, chirurgia otorinolaringoiatrica, a seconda della sintomatologia e dei risultati della valutazione iniziale. Questo gruppo ha dimostrato un significativo risparmio dei costi delle emergenze ospedaliere, derivante da un insieme di fattori ? riduzione delle riospedalizzazioni, accesso rapido alle strutture di ricovero giornaliero per il personale di PS ed i medici del territorio e riduzione dell'incidenza degli eventi grazie all'applicazione di efficaci strategie terapeutiche mirate per la sincope e le cadute[64].

Il modello di Manchester consiste in un *Centro per la PdCT* dove i cardiologi (che si occupano di sincope) congiuntamente ai neurologi (che si occupano di epilessia) hanno sviluppato una struttura multidisciplinare per una valutazione completa della PdCT, con particolare attenzione alla diagnosi differenziale tra sincope, epilessia ed episodi di natura psicogena[212].

Uno studio monocentrico randomizzato[213] ha dimostrato che una *Unità di Osservazione della Sincope*, quando presente all'interno del PS con disponibilità di risorse appropriate e di una collaborazione multidisciplinare, può determinare un miglioramento della resa diagnostica, ridurre il numero delle ospedalizzazioni ed influire positivamente sull'outcome a

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

lungo termine e sulle recidive sincopali. In seguito alla valutazione iniziale, i pazienti venivano sottoposti a monitoraggio telemetrico per 6h ed a rilevazione dei parametri vitali ogni 60 min, nonché ad esame ecocardiografico in caso di ECG alterato o ad esame cardiovascolare. I medici di PS potevano avvalersi del tilt test, del MSC e del consulto con un elettrofisiologo. Terminata la valutazione della sincope all'interno dell'unità di osservazione e qualora il paziente non dovesse essere ricoverato, potevano essere programmate le visite di follow-up in regime ambulatoriale presso l'unità per il trattamento della sincope.

Il modello adottato in alcuni ospedali italiani consiste nell'*Unità Funzionale per la Gestione della Sincope*, coordinata da cardiologi all'interno del Dipartimento di Cardiologia con personale dedicato. I pazienti che afferiscono a questa Unità per la Sincope usufruiscono dell'accesso preferenziale alle altre strutture disponibili all'interno del dipartimento, compreso il ricovero in unità di terapia intensiva. I pazienti vengono indirizzati all'Unità per la Sincope direttamente dal PS e dai centri di ricovero o ambulatoriali, ma generalmente il personale dell'unità non prende parte alla valutazione iniziale. Nell'EGSYS 2 (Evaluation of Guidelines in Syncope Study)[32,131] l'attuazione di questo modello è stata agevolata dall'utilizzo di un software decisionale basato sulle linee guida ESC, dalla designazione di un medico esperto nella valutazione della sincope e da un supervisore centrale. Nell'ambito di un'indagine condotta in 19 ospedali italiani, i ricercatori di questo studio hanno riportato che il 78% dei pazienti arruolati ha aderito alla valutazione basata sulle linee guida, riscontrando una riduzione del tasso di ospedalizzazione (39 vs 47%), una durata più breve della degenza ospedaliera (7.2 ± 5.7 vs 8.1 ± 5.9 giorni) ed un numero inferiore di test per paziente (mediana 2.6 vs 3.4%) rispetto ai controlli storici. Nei pazienti randomizzati al percorso di cura standardizzato è stata posta più frequentemente diagnosi di sincope riflessa (65 vs 46%) o di sincope ortostatica (10 vs 6%). I costi medi per paziente e per diagnosi sono risultati più bassi, rispettivamente, del 19% e 29% rispetto a quelli del gruppo assegnato al percorso di cura standardizzato.

5.3.2 Modello proposto

Il modello più idoneo di prestazione delle cure è quello che si confà maggiormente alla pratica corrente e alle risorse disponibili e deve tenere conto dei centri di riferimento a disposizione, delle misure di screening adottate prima dell'accesso ad una struttura e dell'età alla presentazione.

L'invio del paziente ad un centro specialistico può essere richiesto direttamente dal medico di famiglia, dal PS, dalle strutture di ricovero per pazienti acuti o da centri istituzionali successivamente allo screening iniziale e alla stratificazione del rischio (Figura 7, Tabella 10). In linea generale, la metà dei pazienti con PdCT viene indirizzato ad una Unità per la Sincope per la formulazione della diagnosi e/o per la somministrazione della terapia[32,131].

Obiettivi

Un centro per la sincope (PdCT) ha lo scopo di perseguire i seguenti obiettivi:

- fornire una valutazione dei pazienti sintomatici, basata sulle vigenti linee guida, ai fini della stratificazione del rischio, nonché ottenere un'accurata diagnosi eziologica e valutare la prognosi;
- i medici responsabili del centro per la sincope coordinano l'intero processo gestionale dei pazienti che devono essere avviati a trattamento e, quando necessario, anche il follow-up. Inoltre, eseguono i test di laboratorio ed hanno un accesso preferenziale ai servizi di ospedalizzazione, alle indagini diagnostiche e alle procedure terapeutiche;
- ridurre il numero delle ospedalizzazioni. La maggior parte dei pazienti possono essere valutati in regime ambulatoriale o di ricovero giornaliero;
- definire degli standard di eccellenza clinica in conformità a quanto riportato nelle raccomandazioni sulla sincope.

Competenze professionali diverse all'interno dell'Unità per la Sincope. La formazione del personale che opera all'interno di un centro per la sincope non deve essere dogmatica. In ciascuna struttura dedicata, l'insieme delle competenze dipende dalla specializzazione del medico responsabile. I cardiologi (che si occupano di cardiostimolazione ed elettrofisiologia), i neurologi (che si occupano dei disturbi del SNA e di epilessia), i medici generici, gli internisti ed i geriatri (che si occupano di cardiologia e di cadute correlate all'età) hanno tutti gestito un centro per la sincope senza rilevare la superiorità di un particolare modello. Quando un paziente viene indirizzato all'unità specialistica direttamente dal territorio e/o dal PS, è necessario un insieme di competenze più esteso, che comprenda l'esperienza e la formazione sugli elementi fondamentali di cardiologia, neurologia, medicina d'urgenza e geriatria, oltre che di psichiatria e psicologia clinica. Il personale medico e di supporto deve essere coinvolto a tempo pieno o per buona parte del tempo nella gestione dell'Unità e deve interagire con gli altri collaboratori dell'ospedale e del territorio.

Apparecchiatura

Una Unità per la Sincope deve essere dotata delle seguenti apparecchiature: registratori ECG, monitor della PA, tavolo per il tilt test, sistemi di monitoraggio ECG impiantabili o esterni, attrezzature per il monitoraggio ambulatoriale della PA delle 24h e per i test di funzionalità del SNA. La struttura deve avere una via di accesso preferenziale a: ecocardiografia, SEF, coronarografia, stress test e, quando necessario, tomografia computerizzata, risonanza magnetica ed EEG. I pazienti devono avere una via di accesso preferenziale all'ospedalizzazione per sottoporsi ad apposite procedure terapeutiche, quali l'impianto di pacemaker o defibrillatore, l'ablazione transcatetere, ecc.

Elementi chiave per una prestazione delle cure standardizzata:

- per la valutazione globale del paziente con PdCT (sospetta sincope) è raccomandato un percorso di cura strutturato e condiviso – sia all'interno di ciascun centro per la sincope che nell'ambito di un servizio multifunzionale;
- l'invio del paziente ad un centro specialistico può essere richiesto direttamente dal medico di famiglia, dal PS, dalle strutture di ricovero per pazienti acuti o da centri istituzionali;
- gli obiettivi sono quelli di garantire al paziente la continuità delle cure, ridurre il numero di ospedalizzazioni inappropriate e definire degli standard di eccellenza clinica;
- è opportuna l'esperienza e la formazione sugli elementi fondamentali di cardiologia, neurologia, medicina d'urgenza e geriatria.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

Bibliografia

1. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Masotti G, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Ungar A, Wieling W; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope - update 2004. Europace 2004; 6: 467-537.
2. Thijs RD, Benditt DG, Mathias CJ, Schondorf R, Sutton R, Wieling W, van Dijk JG. Unconscious confusion - a literature search for definitions of syncope and related disorders. Clin Auton Res 2005; 15: 35-9.
3. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med 2002; 347: 878-85.
4. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, Epstein AE, Friedman P, Goldberger J, Heidenreich PA, Klein GJ, Knight BP, Morillo CA, Myerburg RJ, Sila CA; American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 473-84.
5. Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA, Roos RA. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. J Neurol 1991; 238: 39-43.
6. Stephenson J. Fits and Faints. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1990: 41-57.
7. van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? Clin Auton Res 2008; 18: 167-9.
8. Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, Mabin D, Blanc JJ. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. Circulation 1996; 93: 1411-6.
9. Alboni P, Alboni M, Bertorelle G. The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? Clin Auton Res 2008; 18: 170-8.
10. Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. J Neurol 1999; 246: 893-8.
11. Naschitz J, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. Postgrad Med J 2007; 83: 568-74.
12. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. J Neurol Sci 1996; 144: 218-9.
13. Wieling W, Krediet P, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky M. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. Clin Sci (Lond) 2007; 112: 157-65.
14. Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, Croci F, Incze A, Solano A, Puggioni E, Carasca E. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in the elderly. A randomized placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1425-32.
15. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. Neurology 2006; 67: 28-32.
16. Verheyden B, Gisolf J, Beckers F, Karemaker JM, Wesseling KH, Aubert A, Wieling W. Impact of age on the vasovagal response provoked by sublingual nitroglycerine in routine tilt testing. Clin Sci (Lond) 2007; 113: 329-37.
17. Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20: 2205-12.
18. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Leather RA, Kim YH. Syncope associated with supraventricular tachycardia: an expression of tachycardia or vasomotor response? Circulation 1992; 85: 1064-71.
19. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Raviele A, Oddone D, Lolli G, Bottoni N. Role of autonomic reflexes in syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1123-9.
20. Ebert SN, Liu XK, Woosley RL. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. J Womens Health 1998; 7: 547-57.
21. Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S, Locati EH, Robinson JL, Hall WJ, Andrews ML. Risk of cardiac events in family members of patients with Long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1685-91.
22. Lombroso CT, Lerman P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). Pediatrics 1967; 39: 563-81.
23. Wieling W, Ganzeboom KS, Saul JP. Reflex syncope in children and adolescents. Heart 2004; 90: 1094-100.
24. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. Am J Cardiol 2003; 91: 1006-8.
25. Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. Eur Heart J 2006; 27: 1965-70.
26. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, Kaufmann H. Epidemiology of reflex syncope. Clin Auton Res 2004; 14 (Suppl 1): i9-i17.
27. Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, van Dijk N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35–60 years. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17: 1172-6.
28. Olde Nordkamp LAR, van Dijk N, Ganzeboom KS, Reitsma JB, Luitse JSK, Dekker LRC, Shen WK, Wieling W. Syncope prevalence in the ED compared to that in the general practice and population: a strong selection process. Am J Emerg Med 2009; 27: 271-9.
29. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial - the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). Eur Heart J 2000; 21: 935-40.
30. Blanc JJ, L'Her C, Touiza A, Garo B, L'Her E, Mansourati J. Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. Eur Heart J 2002; 23: 815-20.
31. Blanc JJ, L'Her C, Gosselin G, Cornily JC, Fatemi M. Prospective evaluation of an educational programme for physicians involved in the management of syncope. Europace 2005; 7: 400-6.
32. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A, Ponassi I, Mussi C, Maggi R, Re G, Furlan R, Rovelli G, Ponzi P, Scivales A. A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. Eur Heart J 2006; 27: 76-82.
33. Crane SD. Risk stratification of patients with syncope in an accident and emergency department. Emerg Med J 2002; 19: 23-7.
34. Disertori M, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Rizzon P, Santini M, Proclemer A, Tomasi C, Rossillo A, Taddei F, Scivales A, Migliorini R, De Santo T. Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. Europace 2003; 5: 283-91.
35. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Rajeswaran A, Metzger JT, Lovis C, Unger PF, Junod AF. Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. Am J Med 2001; 111: 177-84.
36. Chen LY, Gersh BJ, Hodge DO, Wieling W, Hammill SC, Shen WK. Prevalence and clinical outcomes of patients with multiple potential causes of syncope. Mayo Clin Proc 2003; 78: 414-20.
37. Kenny RA. Syncope in the elderly: diagnosis, evaluation, and treatment. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14: S74-S77.
38. Romme JJ, van Dijk N, Boer KR, Dekker LR, Stam J, Reitsma JB, Wieling W. Influence of age and gender on the occurrence and presentation of reflex syncope. Clin Auton Res 2008; 18: 127-33.
39. Del Rosso A, Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A. Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients. Am J Cardiol 2005; 96: 1431-5.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

40. Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. Ann Emerg Med 1997; 29: 459-66.
41. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M; OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio) Study Investigators. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. Eur Heart J 2003; 24: 811-9.
42. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, Menozzi C, Brignole M. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. Heart 2008; 94: 1620-6.
43. Sarasin FP, Hanusa BH, Perneger T, Louis-Simonet M, Rajeswaran A, Kapoor WN. A risk score to predict arrhythmias in patients with unexplained syncope. Acad Emerg Med 2003; 10: 1312-7.
44. Quinn J, McDermott D, Stiell I, Kohn M, Wells G. Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcomes. Ann Emerg Med 2006; 47: 448-54.
45. Middlekauff R, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure; high risk of sudden death regardless of origin of syncope. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 110-6.
46. Brembilla-Perrot B, Suty-Selton C, Beurrier D, Houriez P, Nippert M, de la Chaise AT, Louis P, Claudon O, Andronache M, Abdelaal A, Sadoul N, Juillière Y. Differences in mechanism and outcomes of syncope patients with coronary artery disease or idiopathic left ventricular dysfunction as assessed by electrophysiologic testing. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 594-601.
47. Steinberg JS, Beckman K, Greene HL, Marinchak R, Klein RC, Greer SG, Ehlert F, Foster P, Menchavez E, Raitt M, Wathen MS, Morris M, Hallstrom A. Follow-up of patients with unexplained syncope and inducible ventricular tachyarrhythmias: analysis of the AVID registry and AVID substudy. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 996-1001.
48. Pezawas T, Stix G, Kastner J, Wolzt M, Mayer C, Moertl D, Schmidinger H. Unexplained syncope in patients with structural heart disease and no documented ventricular arrhythmias: value of electrophysiologically guided implantable cardioverter defibrillator therapy. Europace 2003; 5: 305-12.
49. Olshansky B, Poole JE, Johnson G, Anderson J, Hellkamp AS, Packer D, Mark DB, Lee KL, Bardy GH; SCD-HeFT Investigators. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients: analysis of the SCD-HeFT study. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1277-82.
50. Wehrens XH, Vos MA, Doevendans PA, Wellens HJ. Novel insights in the congenital long QT syndrome. Ann Intern Med 2002; 137: 981-92.
51. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: report of the Second Consensus Conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. Circulation 2005; 111: 659-70.
52. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. Eur Heart J 2006; 27: 2440-7.
53. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. Europace 2009; 11: 671-87.
54. Bartoletti A, Fabiani P, Bagnoli L, Cappelletti C, Cappellini M, Nappini G, Gianni R, Lavacchi A, Santoro G. Physical injuries caused by a transient loss of consciousness: main clinical characteristics of patients and diagnostic contribution of carotid sinus massage. Eur Heart J 2008; 29: 618-24.
55. Costantino G, Perego F, Dipaola F, Borella M, Galli A, Cantoni G, Dell'Orto S, Dassi S, Filardo N, Duca PG, Montano N, Furlan R; STePS Investigators. Short and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 276-83.
56. Ungar A, Mussi C, Del Rosso A, Noro G, Abete P, Ghirelli L, Cellai T, Landi A, Salvioli G, Rengo F, Marchionni N, Masotti G. Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 1531-6.
57. Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. J Clin Epidemiol 1991; 44: 1037-43.
58. Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. The relationship between health-related quality of life and the frequency of spells in patients with syncope. J Clin Epidemiol 2000; 53: 1209-16.
59. van Dijk N, Sprangers M, Colman N, Boer K, Wieling W, Linzer M. Clinical factors associated with quality of life in patients with transient loss of consciousness. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17: 998-1003.
60. van Dijk N, Sprangers MA, Boer KR, Colman N, WielingW, Linzer M. Quality of life within one year following presentation after transient loss of consciousness. Am J Cardiol 2007; 100: 672-6.
61. Brignole M, Disertori M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Pitzalis MV, Delise P, Puggioni E, Del Greco M, Malavasi V, Lunati M, Pepe M, Fabrizi D. On behalf of the Evaluation of Guidelines in Syncope Study (EGSYS) group. Management of syncope referred urgently to general hospitals with and without syncope units. Europace 2003; 5: 293-8.
62. Ammirati F, Colaceci R, Cesario A, Strano S, Della Scala A, Colangelo I, De Santo T, Toscano E, Ricci R, Santini M. Management of syncope: clinical and economic impact of a Syncope Unit. Europace 2008; 10: 471-6.
63. Kenny RA, O'Shea D, Walker HF. Impact of a dedicated syncope and falls facility for older adults on emergency beds. Age Ageing 2002; 31: 272-5.
64. Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, Lagi A, Mussi C, Ribani MA, Tava G, Disertori M, Quartieri F, Alboni P, Raviele A, Ammirati F, Scivales A, De Santo T. Standardized-care pathway vs. usual management of syncope patients presenting as emergencies at general hospitals. Europace 2006; 8: 644-50.
65. Sun B Jr., Emond J, Comargo C Jr. Direct medical costs of syncope-related hospitalizations in the United States. Am J Cardiol 2005; 95: 668-71.
66. Wieling W, Ganzeboom KS, Krediet CT, Grundmeijer HG, Wilde AA, van Dijk JG. Initial diagnostic strategy in the case of transient losses of consciousness: the importance of the medical history. Ned Tijdschr Geneeskd 2003; 147: 849-54.
67. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman ML, Lee MA, Frenneaux M, Fisher M, Murphy W. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 142-8.
68. Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1921-8.
69. Croci F, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N, Donateo P. The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three Syncope Units. Europace 2002; 4: 351-6.
70. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M; European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2007; 28: 2256-95.
71. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Asso-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

ciation Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2008; 118: 1497-518.

72. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Europace 2006; 8: 746-837.
73. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2008; 51: e1-e62.
74. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donateo P, Croci F, Solano A, Lolli G, Tomasi C, Bottoni N. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the "methods of symptoms". Am J Cardiol 2002; 89: 599-601.
75. Kerr SR, Pearce MS, Brayne C, Davis RJ, Kenny RA. Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: implications for diagnosis of syncope and falls. Arch Intern Med 2006; 166: 515-20.
76. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and non paced patients with severe carotid sinus syndrome. Am J Cardiol 1992; 69: 1039-43.
77. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardioinhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. Europace 2007; 9: 932-6.
78. Menozzi C, Brignole M, Lolli G, Bottoni N, Oddone D, Gianfranchi L, Gaggioli G. Follow-up of asystolic episodes in patients with cardioinhibitory, neurally mediated syncope and VVI pacemaker. Am J Cardiol 1993; 72: 1152-5.
79. Maggi R, Menozzi C, Brignole M, Podoleanu C, Iori M, Sutton R, Moya A, Giada F, Orazi S, Grovale N. Cardioinhibitory carotid sinus hypersensitivity predicts an asystolic mechanism of spontaneous neurally-mediated syncope. Europace 2007; 9: 563-7.
80. Munro NC, McIntosh S, Lawson J, Morley CA, Sutton R, Kenny RA. The incidence of complications after carotid sinus massage in older patients with syncope. J Am Geriatr Soc 1994; 42: 1248-51.
81. Davies AG, Kenny RA. Frequency of neurologic complications following carotid sinus massage. Am J Cardiol 1998; 81: 1256-7.
82. Smit AAJ, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Topical review. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. J Physiol 1999; 519: 1-10.
83. Accurso V, Winnicki M, Shamsuzzaman AS, Wenzel A, Johnson AK, Somers VK. Predisposition to vasovagal syncope in subjects with blood/injury phobia. Circulation 2001; 104: 903-7.
84. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. Am J Cardiol 1991; 68: 1032-6.
85. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. Lancet 1986; 1: 1352-5.
86. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, Maloney JD, Raviele A, Ross B, Sutton R, Wolk MJ, Wood DL. Tilt table testing for assessing syncope. American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 263-75.
87. Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. Am Heart J 1995; 129: 901-6.
88. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia Manzillo G, Menozzi C, Raviele A, Sutton R. "The Italian Protocol": a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. Europace 2000; 2: 339-342.
89. Parry SW, Gray JC, Baptist M, O'Shea D, Newton JL, Kenny RA. "Front-loaded" glyceryl trinitrate-head-up tilt table testing: validation of a rapid first line tilt protocol for the diagnosis of vasovagal syncope. Age Ageing 2008; 37: 411-5.
90. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 181-4.
91. Petersen ME, Williams TR, Sutton R. Psychogenic syncope diagnosed by prolonged head-up tilt testing. QJM 1995; 88: 209-13.
92. Heitterachi E, Lord SR, Meyerkort P, McCloskey I, Fitzpatrick R. BP changes on upright tilting predict falls in older people. Age Ageing 2002; 31: 181-6.
93. Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, Carne X, Rius T, Mont L, Soler-Soler J. 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.
94. Brignole M, Croci F, Menozzi C, Solano A, Donateo P, Oddone D, Puggioni E, Lolli G. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 2053-9.
95. Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, van Lieshout JJ, Wieling W. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing. Circulation 2002; 106: 1684-9.
96. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, Wieling W; PC-Trial Investigators. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1652-7.
97. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, Bartoli P, Sutton R. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. Europace 2000; 2: 66-76.
98. Deharo JC, Jego C, Lanteaume A, Djiane P. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or adenosine triphosphate test. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 587-93.
99. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Grovale N, De Santo T, Vardas P; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. Eur Heart J 2006; 27: 2232-9.
100. Leman RB, Clarke E, Gillette P. Significant complications can occur with ischemic heart disease and tilt table testing. Pacing Clin Electrophysiol 1999; 22: 675-7.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

101. Kenny RA, O'Shea D, Parry SW. The Newcastle protocols for head-up tilt table testing in the diagnosis of vasovagal syncope, carotid sinus hypersensitivity, and related disorders. Heart 2000; 83: 564-9.
102. de Castro RR, Mesquita ET, da Nobrega AC. Parasympathetic-mediated atrial fibrillation during tilt test associated with increased baroreflex sensitivity. Europace 2006; 8: 349-51.
103. Krahn A, Klein G, Norris C, Yee R. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiologic testing. Circulation 1995; 92: 1819-24.
104. 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.
105. Krahn AD, Klein GL, Tee R, Skanes AC. Detection of asymptomatic arrhythmias in unexplained syncope. Am Heart J 2004; 148: 326-32.
106. Ermis C, Zhu AX, Pham S, Li JM, Guerrero M, Vrudney A, Hiltner L, Lu F, Sakaguchi S, Lurie KG, Benditt DG. Comparison of automatic and patient-activated arrhythmia recordings by implantable loop recorders in the evaluation of syncope. Am J Cardiol 2003; 92: 815-9.
107. Moya A, Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Wieling W, Andresen D, Benditt D, Garcia-Sacristan JF, Beiras X, Grovale N, De Santo T, Vardas P. Reproducibility of electrocardiographic findings in patients with neurally-mediated syncope. Am J Cardiol 2008; 102: 1518-23.
108. Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, Botto G, Giada F, Cornacchia D. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. Circulation 2001; 104: 1261-7.
109. Solano A, Menozzi C, Maggi R, Donateo P, Bottoni N, Lolli G, Tomasi C, Croci F, Oddone D, Puggioni E, Brignole M. Incidence, diagnostic yield and safety of the implantable loop-recorder to detect the mechanism of syncope in patients with and without structural heart disease. Eur Heart J 2004; 25: 1116-9.
110. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, Andresen D, Benditt DG, Vardas P; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. Eur Heart J 2006; 27: 1085-92.
111. Pezawas T, Stix G, Kastner J, Schneider B, Wolzt M, Schmidinger H. Implantable loop recorder in unexplained syncope: classification, mechanism, transient loss of consciousness and role of major depressive disorder in patients with and without structural heart disease. Heart 2008; 94: e17.
112. Bass EB, Curtiss EI, Arena VC, Hanusa BH, Cecchetti A, Karpf M, Kapoor WN. The duration of Holter monitoring in patients with syncope: is 24h enough? Arch Intern Med 1990; 150: 1073-8.
113. Kinlay S, Leitch JW, Neil A, Chapman BL, Hardy DB, Fletcher PJ. Cardiac event recorders yield more diagnoses and are more cost-effective than 48-hour Holter monitoring in patients with palpitations. A controlled clinical trial. Ann Intern Med 1996; 124: 16-20.
114. Linzer M, Pritchett EL, Pontinen M, McCarthy E, Divine GW. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. Am J Cardiol 1990; 66: 214-9.
115. Schuchert A, Maas R, Kretzschmar C, Behrens G, Kratzmann I, Meinertz T. Diagnostic yield of external loop recorders in patients with recurrent syncope and negative tilt table test. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26: 1837-40.
116. Rockx MA, Hoch JS, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Krahn AD. Is ambulatory monitoring for "community-acquired" syncope economically attractive? A cost-effectiveness analysis of a randomized trial of external loop recorders versus Holter monitoring. Am Heart J 2005; 150: 1065.
117. Krahn A, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial. Conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. Circulation 2001; 104: 46-51.
118. Farwell D, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. Eur Heart J 2006; 27: 351-6.
119. Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R, Moya A, Botto G, Tercedor L, Migliorini R, Navarro X; International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. Circulation 2002; 105: 2741-5.
120. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donateo P; International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. Circulation 2001; 104: 2045-50.
121. Nierop P, van Mechelen R, Elsacker A, Luijten RH, Elhendy A. Heart rhythm during syncope and presyncope: results of implantable loop recorders. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23: 1532-8.
122. Boersma L, Mont L, Sionis A, Garcia E, Brugada J. Value of implantable loop recorder for the management of patients with unexplained syncope. Europace 2004; 6: 70-6.
123. Lombardi F, Calosso E, Mascioli G, Marangoni E, Donato A, Rossi S, Pala M, Foti F, Lunati M. Utility of implantable loop recorder (Reveal Plus) in the diagnosis of unexplained syncope. Europace 2005; 7: 19-24.
124. Pierre B, Fauchier L, Breard L, Marie O, Poret F, Babuty D. Implantable loop recorder for recurrent syncope: influence of cardiac conduction abnormalities showing up on resting electrocardiogram and of underlying cardiac disease on follow-up developments. Europace 2008; 10: 477-81.
125. Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1491-6.
126. Rothman SA, Laughlin JC, Seltzer J, Walia JS, Baman RI, Siouffi SY, Sangrigoli RM, Kowey PR. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multi-center randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18: 241-7.
127. 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.
128. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Hoch JS, Skanes AC. Cost implications of testing strategy in patients with syncope: randomized assessment of syncope trial. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 495-501.
129. Donateo P, Brignole M, Menozzi C, Bottoni N, Alboni P, Dinelli M, Del Rosso A, Croci F, Oddone D, Solano A, Puggioni E. Mechanism of syncope in patients with positive adenosine triphosphate tests. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 93-8.
130. Linzer M, Yang EH, Estes NA 3rd, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Part 2: Unexplained syncope. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. Ann Intern Med 1997; 127: 76-86.
131. Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, Ponassi I, Lagi A, Mussi C, Ribani MA, Tavav G, Disertori M, Quartieri F, Alboni P, Raviele A, Ammirati F, Scivales A, De Santo T; Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 (EGSYS-2) Group. Standardized care pathway vs usual management of syncope patients presenting as emergencies at general hospitals. Europace 2006; 8: 644-50.
132. Narula OS, Samet P, Javier RP. Significance of the sinus-node recovery time. Circulation 1972; 45: 140-58.
133. Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia. A long-term follow-up study. Ann Intern Med 1979; 90: 24-9.
134. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, Boni L, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavourable outcome. Am J Cardiol 1998; 82: 1205-9.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

135. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, Kauffman S. Natural history of "high risk" bundle branch block. Final report of a prospective study. N Engl J Med 1982; 307: 137-43.
136. Scheinman MM, Peters RW, Suave´ MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, Wohl B, Williams K. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. Am J Cardiol 1982; 50: 1316-22.
137. Olshansky B, Hahn EA, Hartz VL, Prater SP, Mason JW. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. The ESVEM Investigators. Am Heart J 1999; 137: 878-86.
138. Mittal S, Hao SC, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Lerman BB. Significance of inducible ventricular fibrillation in patients with coronary artery disease and unexplained syncope. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 371-6.
139. Link MS, Kim KM, Homoud MK, Estes NA, Wang PJ. Long-term outcome of patients with syncope associated with coronary artery disease and a non diagnostic electrophysiological evaluation. Am J Cardiol 1999; 83: 1334-7.
140. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AA, Breithardt G, Eckardt L. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. Eur Heart J 2007; 28: 2126-33.
141. Woelfel AK, Simpson RJ Jr, Gettes LS, Foster JR. Exercise induced distal atrioventricular block. J Am Coll Cardiol 1983; 2: 578-81.
142. Benbadis SR, Chichkova R. Psychogenic pseudosyncope: an underestimated and provable diagnosis. Epilepsy Behav 2006; 9: 106-10.
143. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. N Engl J Med 2008; 358: 615-24.
144. Hennerici M, Klemm C, Rautenberg W. The subclavian steal phenomenon: a common vascular disorder with rare neurologic deficits. Neurology 1988; 38: 669-73.
145. Thijs RD, Kruit MC, van Buchem MA, Ferrari MD, Launer LJ, van Dijk JG. Syncope in migraine: the population-based CAMERA study. Neurology 2006; 66: 1034-7.
146. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. Ann Neurol 1994; 36: 233-7.
147. Sheldon R, Rose S, Connolly S, Ritchie D, Koshman ML, Frenneaux M. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. Eur Heart J 2006; 27: 344-50.
148. Parry SW, Kenny RA. Drop attacks in older adults: systematic assessment has a high diagnostic yield. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 74-8.
149. Abubakr A, Wambacq I. The diagnostic value of EEGs in patients with syncope. Epilepsy Behav 2005; 6: 433-4.
150. Di Girolamo E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of a tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents: a controlled study. Circulation 1999; 100: 1798-801.
151. Reybrouck T, Heidbuchel H, Van De Werf F, Ector H. Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 1441-6.
152. Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G, Bartoletti A, Lolli G, Dinelli M, Del Rosso A, Santarone M, Raviele A, Brignole M. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. Europace 2004; 6: 199-204.
153. Kinay O, Yazici M, Nazli C, Acar G, Gedikli O, Altinbas A, Kahraman H, Dogan A, Ozaydin M, Tuzun N, Ergene O. Tilt training for recurrent neurocardiogenic syncope: effectiveness, patient compliance, and scheduling the frequency of training sessions. Jpn Heart J 2004; 45: 833-43.
154. On YK, Park J, Huh J, Kim JS. Is home orthostatic self-training effective in preventing neurocardiogenic syncope? A prospective and randomized study. Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30: 638-43.
155. Duygu H, Zoghi M, Turk U, Akyuz S, Ozerkan F, Akilli A, Erturk U, Onder R, Akin M. The role of tilt training in preventing recurrent syncope in patients with vasovagal syncope: a prospective and randomized study. Pacing Clin Electrophysiol 2008; 31: 592-6.
156. Kaufman H, Saadia D, Voustianiouk A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind randomized cross-over study. Ann Neurol 2002; 52: 342-5.
157. Raviele A, Brignole M, Sutton R, Alboni P, Giani P, Menozzi C, Moya A. 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.
158. Samniah N, Sakaguchi S, Lurie KG, Iskos D, Benditt DG. Efficacy and safety of midodrine hydrochloride in patients with refractory vasovagal syncope. Am J Cardiol 2001; 88: 80-3.
159. Perez-Lugones A, Schweikert R, Pavia S, Sra J, Akhtar M, Jaeger F, Tomassoni GF, Saliba W, Leonelli FM, Bash D, Beheiry S, Shewchik J, Tchou PJ, Natale A. Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: a randomized control study. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12: 935-8.
160. Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, Kenny RA. Midodrine: a role in the management of neurocardiogenic syncope. Heart 1998; 79: 45-9.
161. Qingyou Z, Junbao D, Chaoshu T. The efficacy of midodrine hydrochloride in the treatment of children with vasovagal syncope. J Pediatr 2006; 149: 777-80.
162. Salim MA, Di Sessa TG. Effectiveness of fludrocortisone and salt in preventing syncope recurrence in children: a double blind, placebo-controlled, randomized trial. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 484-8.
163. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Effect 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.
164. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, Manzano JG, Segovia JG, Sanchez A, Pena G, Moro C. 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.
165. Flevari P, Livanis EG, Theodorakis GN, Zarvalis E, Mesiskli T, Kremastinos DT. Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranolol, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 499-504.
166. 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.
167. Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenheben T, Krahn A, Morillo C, Talajic M, Ku T, Fouad-Tarazi F, Ritchie D, Koshman ML; POST Investigators. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. Circulation 2006; 113: 1164-70.
168. 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.
169. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, Moya A. 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.
170. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. Circulation 2001; 104: 52-7.
171. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

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.
172. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Morillo C, Gent M; 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.
173. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, Sutton R, Brignole M; Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). Eur Heart J 2004; 25: 1741-8.
174. Sud S, Massel D, Klein GJ, Leong-Sit P, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Krahn AD. The expectation effect and cardiac pacing for refractory vasovagal syncope. Am J Med 2007; 120: 54-62.
175. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. Europace 2007; 9: 312-8.
176. Morley CA, Perrins EJ, Grant PL, Chan SL, Mc Brien DJ, Sutton R. Carotid sinus syncope treated by pacing. Analysis of persistent symptoms and role of atrioventricular sequential pacing. Br Heart J 1982; 47: 411-8.
177. Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. Ventricular and dual chamber pacing for treatment of carotid sinus syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 1989; 12: 582-90.
178. Claydon VE, Hainsworth R. Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. Hypertension 2004; 43: 809-13.
179. Schroeder C, Bush VE, Norcliffe LJ, Luft FC, Tank J, Jordan J, Hainsworth R. Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects. Circulation 2002; 106: 2806-11.
180. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Physical manoeuvres for combating orthostatic dizziness in autonomic failure. Lancet 1992; 339: 897-8.
181. Omboni S, Smit AA, van Lieshout JJ, Settels JJ, Langewouters GJ, Wieling W. Mechanisms underlying the impairment in orthostatic tolerance after nocturnal recumbency in patients with autonomic failure. Clin Sci (Lond) 2001; 101: 609-18.
182. Smit AA, Wieling W, Fujimura J, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Akarriou M, Karemaker JM, Low PA. Use of lower abdominal compression to combat orthostatic hypotension in patients with autonomic dysfunction. Clin Auton Res 2004; 14: 167-75.
183. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M, Fouad-Tarazi FM. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. Am J Med 1993; 95: 38-48.
184. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. JAMA 1997; 277: 1046-51.
185. Wright RA, Kaufman HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, Low PA. A double-blind, dose–response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. Neurology 1998; 51: 120-4.
186. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in CO in autonomic failure. Clin Auton Res 2000; 10: 35-42.
187. Finke J, Sagemuller I. Fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension: ophthalmodynamography during standing. Dtsch Med Wochenschr 1975; 100: 1790-2.
188. ten Harkel AD, van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisones. J Intern Med 1992; 232: 139-45.
189. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G, Cappato R. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. Circulation 1997; 96: 260-6.
190. Sgarbossa EB, Pinski SL, Jaeger FJ, Trohman RG, Maloney JD. Incidence and predictors of syncope in paced patients with sick sinus syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 1992; 15: 2055-60.
191. Pavlovic SU, Kocovic D, Djordjevic M, Belkic K, Kostic D, Velimirovic D. The etiology of syncope in pacemaker patients. Pacing Clin Electrophysiol 1991; 14: 2086-91.
192. Andrews NP, Fogel RI, Pelargonio G, Evans JJ, Prystowsky EN. Implantable defibrillator event rates in patients with unexplained syncope and inducible sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison with patients known to have sustained ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 2023-30.
193. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, Bongioanni S, Coccolo F, Estes NA, Barillà CS, Biagini E, Quarta G, Conte MR, Bruzzi P, Maron BJ. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2009; 119: 1703-10.
194. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igidbashian D, Raviele A, Disertori M, Zanotto G, Verlato R, Vergara G, Delise P, Turrini P, Basso C, Naccarella F, Maddalena F, Estes NA 3rd, Buja G, Thiene G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Circulation 2003; 108: 3084-91.
195. Goldenberg J, Moss AJ. Long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 2291-300.
196. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gérard F, Mabo P, Reuter S, Lamaison D, Takahashi Y, O'Neill MD, Garrigue S, Pierre B, Jais P, Pasquié JL, Hocini M, Salvador-Mazenq M, Nogami A, Amiel A, Defaye P, Bordachar P, Boveda S, Maury P, Klug D, Babuty D, Haissaguerre M, Mansourati J, Clémenty J, Le Marec H. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. Circulation 2006; 114: 2317-24.
197. Rosso R, Glick A, Glikson M, Wagshal A, Swissa M, Rosenhek S, Shetboun I, Khalamizer V, Fuchs T, Boulos M, Geist M, Strasberg B, Ilan M, Belhassen B; Israeli Working Group on Cardiac Pacing and Electrophysiology. Outcome after implantation of cardioverter defibrillator [corrected] in patients with Brugada syndrome: a multicenter Israeli study (ISRABRU). Isr Med Assoc J 2008; 10: 435-9.
198. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Clinical characteristics of vasodepressor, cardioinhibitory, and mixed carotid sinus syndrome in the elderly. Am J Med 1993; 95: 203-8.
199. Galizia A, Abete P, Mussi C, Noro A, Morrione A, Langellotto A, Landi A, Cacciatore F, Masotti G, Rengo F, Marchionni N, Ungar A. Role of the early symptoms in assessment of syncope in the elderly people. Results from the Italian Group for the Study of Syncope in the elderly (GIS STUDY). J Am Geriatr Soc 2009; 57: 18-23.
200. Van der Velde N, van den Meiracker AH, Pols HA, Stricker BH, van der Cammen TJ. Withdrawal of fall-risk-increasing drugs in older persons: effect on tilt-table test outcomes. J Am Geriatr Soc 2007; 55: 734-9.
201. Shaw FE, Bond J, Richardson DA, Dawson P, Steen IN, McKeith IG, Kenny RA. Multifactorial intervention after a fall in older people with cognitive impairment and dementia presenting to the accident and emergency department: randomised controlled trial. Br Med J 2003; 326: 73-80.
202. DiMario FJ. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. Pediatrics 2001; 107: 265-9.
203. Vlahos AP, Kolettis TM. Family history of children and adolescents with neurocardiogenic syncope. Pediatr Cardiol 2008; 29: 227.
204. Vlahos AP, Tzoufi M, Katsouras CS, Barka T, Sionti I, Michalis LK, Siamopoulou A, Kolettis TM. Provocation of neurocardiogenic syncope during head-up tilt testing in children: comparison between isoproterenol and nitroglycerin. Pediatrics 2007; 119: e419-e425.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Thu, 03 Jul 2025, 22:56:53

205. McLeod KA, Wilson N, Hewitt J, Norrie J, Stephenson JB. Cardiac pacing for severe childhood neurally mediated syncope with reflex anoxic seizures. Heart 1999; 82: 721-5.
206. Maas R, Ventura R, Kretzschmar C, Aydin A, Schuchert A. Syncope, driving recommendations, and clinical reality: survey of patients. Br Med J 2003; 326: 21.
207. Akiyama T, Powell JL, Mitchell LB, Ehlert FA, Baessler C; Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators Investigators. Resumption of driving after life-threatening ventricular tachyarrhythmia. N Engl J Med 2001; 345: 391-7.
208. Sorajja D, Nesbitt G, Hodge D, Low P, Hammill S, Gersh B, Shen WK. Syncope while driving: clinical characteristics, causes, and prognosis. Circulation 2009; 120: 928-34.
209. Vijgen J, Botto G, Camm J, Hoijer C, Jung W, Le Heuzey J, Lubinski A, Norekval TM, Santomauro M, Schalij M, Schmid J, Vardas P. Consensus statement of the European Heart Rhythm Association: updated recommendations for driving of patients with implantable cardioverter defibrillators. Europace 2009; 11: 1097-107.
210. Huff JS, Decker WW, Quinn JV, Perron AD, Napoli AM, Peeters S, Jagoda AS; American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with syncope. Ann Emerg Med 2007; 49: 431-44.
211. Parry SW, Frearson R, Steen N, Newton JL, Tryambake P, Kenny RA. Evidence-based algorithms and the management of falls and syncope in the acute medical setting. Clin Med 2008; 8: 157-62.
212. Petkar S, Cooper P, Fitzpatrick AP. How to avoid a misdiagnosis in patients presenting with transient loss of consciousness. Postgrad Med J 2006; 82: 630-41.
213. Shen WK, Decker WW, Smars PA, Goyal DG, Walker AE, Hodge DO, Trusty JM, Brekke KM, Jahangir A, Brady PA, Munger TM, Gersh BJ, Hammill SC, Frye RL. Syncope Evaluation in the Emergency Department Study (SEEDS): a multidisciplinary approach to syncope management. Circulation 2004; 110: 3636-45.