

**Università degli Studi di Napoli
“ Federico II “**

Facoltà di Medicina e Chirurgia

**Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari
ed Immunologiche**

Cattedra di Geriatria

Tesi di dottorato in

Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale, 21° ciclo
(A.A. 2005/2006 - A.A. 2007/2008)

**Sincope nell’anziano:
dal ruolo dei sintomi al follow-up.
Studio GIS**

Tesi di dottorato di dott. GIANLUIGI GALIZIA

COORDINATORE
Prof. GIANNI MARONE

TUTORE
Prof. FRANCO RENGO

INDICE

Introduzione	p. 3
Materiali e Metodi	p. 5
Risultati	p. 15
Discussione	p. 19
Conclusioni	p. 30
Bibliografia	p. 31
Tabelle	p. 37
Figure	p. 43

INTRODUZIONE

La sincope costituisce il sintomo comune ad una serie di cause che riconoscono, come meccanismo fisiopatologico, la riduzione del flusso cerebrale al di sotto di un valore soglia, tale da non consentire più un adeguato apporto di ossigeno al cervello. Sebbene l'individuazione della perdita di conoscenza sia un elemento di notevole importanza nella storia clinica del paziente, tuttavia, non costituisce di per sé, una diagnosi fino a quando non se ne stabilisce la causa determinante. La terapia, la prognosi e quindi l'impatto sulla qualità della vita e sulla mortalità, infatti, non risentono unicamente del sintomo "sincope", quanto della diagnosi eziologica.

Rilevanti dati epidemiologici hanno mostrato come la sincope sia una sindrome tipica dell'età geriatrica, oltre che responsabile di un incremento significativo età-correlato di morbilità e disabilità^{1,2}, quasi sempre secondarie agli esiti delle cadute. Circa il 3% delle visite nei dipartimenti di emergenza-urgenza, infatti, e il 2-6% dei ricoveri ospedalieri sono dovuti a sincope o a traumi ad essa associati, e nell'80% dei casi si tratta di pazienti di età superiore ai 65 anni.³

I dati sulla popolazione anziana, tuttavia, sono ancora oggi scarsi a causa dell'errata convinzione che alcune procedure diagnostiche fossero pericolose e quindi non applicabili per gli ultra-sessantacinquenni. La letteratura internazionale, inoltre, non ha mai approfondito gli aspetti caratteristici della sincope nella fascia d'età sopra gli ottanta anni, che è invece di gran lunga la più colpita. Tutto ciò ha determinato una zona d'ombra che impedisce di stimare le reali proporzioni del problema in tale popolazione, di comprenderne la natura, verificarne l'incidenza sulla qualità della vita e sulla mortalità ed infine, incrementandone i costi sanitari di gestione.^{4,5}

L'eterogeneità tra le varie strutture geriatriche nella diagnosi e trattamento della sincope riscontrata a livello nazionale ha spinto il Centro per lo Studio della

Sincope dell'Unità Funzionale di Gerontologia e Geriatria della Università di Firenze a creare e coordinare il “Gruppo Italiano Sincope nell'Anziano” (GIS) della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria, a cui ha aderito anche la Cattedra di Geriatria della Università “Federico II” di Napoli con la relativa Area Funzionale Assistenziale. Il GIS ha pubblicato nel 2000 le linee guida italiane per la diagnosi della sincope nell'anziano⁶ per il quale ha successivamente validato il tilt test potenziato con nitroglicerina,⁷ metodica che era stata approvata nel paziente giovane-adulto, ma di cui non erano ancora note la fattibilità, sensibilità e specificità nell'anziano.

Il GIS, anche in considerazione dell'esperienza maturata, si è proposto lo scopo di condurre uno studio multicentrico per valutare ed approfondire gli aspetti della sincope nell'anziano, le cause, la presentazione clinica e l'impatto che le varie forme hanno su mortalità, morbilità e disabilità, in modo da identificare i pazienti esposti ad un maggior rischio generale e di recidive.

Per tali motivi gli scopi dello studio sono stati:

- 1) valutare quali sono le cause di sincope nell'anziano e nel molto anziano (ultra-ottantenne);
- 2) determinare le caratteristiche di presentazione della sincope nel paziente anziano;
- 3) valutare la prevalenza dei prodromi e identificare il loro possibile ruolo nel differenziare l'eziologia della sincope nell'anziano;
- 4) valutare la prognosi a distanza e l'impatto delle differenti eziologie dell'episodio sincopale nell'anziano in termini di mortalità.

MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati 242 pazienti, presentati per riferita sincope presso le Divisioni di Geriatria aderenti al GIS. In accordo con la definizione della Società Europea di Cardiologia, è stata considerata sincope ogni “transitoria perdita di coscienza a risoluzione spontanea, solitamente seguita da caduta, ad esordio relativamente rapido e recupero completo e spontaneo ed avvenuta in breve tempo, riconoscendo come meccanismo fisiopatologico l’ipoperfusione cerebrale globale transitoria”.⁸

Criteri di inclusione:

- 65 o + anni;
- Almeno una sincope nell'ultimo mese.

Criteri di esclusione:

- Demenza grave (MMSE minore di 14);
- Disabilità grave (>4 ADL perse);
- Neoplasie attive diagnosticate o trattate negli ultimi sei mesi;
- Impossibilità ad eseguire il follow-up;
- Mancato consenso informato.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione multidimensionale, attraverso la quale è stato valutato lo stato funzionale, lo stato cognitivo, il tono dell'umore e la comorbilità. Per la valutazione cognitiva è stato impiegato il Mini Mental State Examination,⁹ per la presenza di sintomi depressivi, la Geriatric Depression Scale,¹⁰ per la disabilità, la perdita di attività della vita quotidiana (ADL)¹¹ e di attività strumentali della vita quotidiana (IADL).¹² La comorbilità, infine, è stata valutata mediante la Cumulative Illness Rating Scale (CIRS).¹³ Tutti i pazienti sono stati valutati sulla base dell'algoritmo illustrato nella figura 1.

Le indagini di primo livello comprendono: anamnesi, esame obiettivo ed elettrocardiogramma (eseguiti secondo criteri definiti e guidati da una cartella strutturata).

Valutazione dei prodromi:

Particolare rilievo ha assunto l'approccio anamnestico, focalizzato su una meticolosa raccolta di dati inerenti la fase prodromica della sincope, la manifestazione dell'episodio, e la ripresa della coscienza. Quando possibile, sono stati contattati e coinvolti testimoni dell'accaduto che hanno contribuito, in modo più o meno esauriente, a dettagliare le diverse fasi dell'episodio sincopale. Un ruolo fondamentale, nella raccolta dei dati, è stato giocato dall'indagine sui prodromi della sincope, e sui sintomi alla ripresa della coscienza; tale indagine è stata effettuata mediante una scheda costituita da una serie di voci riguardanti tutti i sintomi della sincope riportati in letteratura, in aggiunta a possibili ed eventuali manifestazioni diverse riferite dal paziente.

Venivano considerati i seguenti prodromi: acufeni, astenia, bocca secca, disagio epigastrico, dispnea, disturbo del visus, dolore toracico, nausea, pallore, palpitazione, premonizione di svenimento, sensazione di calore, sudorazione, testa leggera.

La valutazione iniziale ha permesso:

- 1) una diagnosi certa;
- 2) una diagnosi suggestiva di sincope cardiogena, cerebrovascolare o neuromediata valutate con indagini di II livello;
- 3) una diagnosi di pseudo-sincope cioè caratterizzata da assenza di criteri diagnostici certi o suggestivi.

Tra le indagini di II livello, alcune (indicate nella "flow-chart da un asterisco "*") sono state riservate a casi selezionati sulla base di un fondato sospetto. In

caso di eziologia epilettica o ischemica cerebrale, come causa della transitoria perdita di coscienza, l'episodio è stato considerato una pseudo-sincope ed il paziente è stato escluso dallo studio.

I criteri diagnostici “certi o suggestivi” delle varie cause di sincope alle indagini di primo livello sono: ¹⁴

- Causa cardiaca

Criteri certi (uno dei seguenti):

1. Segni e sintomi di sindrome coronarica acuta;
2. Presenza all'ECG di:
 - a. Bradicardia con FC minore di 30 b/min;
 - b. Pause sinusali > 3 “;
 - c. BAV II Mobitz II o di grado superiore;
 - d. Tachicardia sopraventricolare con FC>180 b/min e/o ipotensione arteriosa;
 - e. Tachicardia ventricolare sostenuta e/o torsione di punta.

Criteri suggestivi (uno dei seguenti):

1. Sintomi e/o segni fisici e/o ECG di cardiopatia;
2. Palpitazioni precedenti la sincope;
3. Presenza all'ECG di:
 - a. Bradicardia con FC>30 b/min;
 - b. blocco seno-atriale isolato;
 - c. BAV I o II Mobitz 1;
 - d. Ritardo della conduzione intraventricolare.

- Causa neuromediata

Criteri certi (uno dei seguenti):

1. Vasovagale: scatenata da ansia, paura, emozione, etc.;
2. Situazionale: immediatamente o subito dopo minzione, defecazione, etc.;

3. Ortostatica: sincope occorsa nel passaggio in posizione eretta e riproducibilità di ipotensione ortostatica sintomatica.

Criteri suggestivi (uno dei seguenti):

1. Presenza di prodromi neurovegetativi;
2. Assenza di patologia organica cardiovascolare e/o neurologica;
3. Sincope occorsa entro 30 min. dal pasto;
4. Ipotensione ortostatica asintomatica.

- Cause cerebro-vascolari

Criteri certi (uno dei seguenti):

1. Ischemia: Sintomi e/o segni di deficit neurologico focale in coincidenza della perdita di coscienza;
2. Epilessia: perdita di coscienza di lunga durata (>5 min) con contrazioni tonico-cloniche >30 “ in presenza di testimoni attendibili. Lenta ripresa della coscienza con confusione mentale, sonnolenza, cefalea ed amnesia retrograda.

Criteri suggestivi (uno dei seguenti):

1. Ischemia: Pregressi TIA e/o ictus. Grave arteriopatia tronchi sovraortici;
2. Epilessia: sospetto clinico senza testimoni attendibili.

- Pseudo-sincope

Assenza di criteri diagnostici certi o suggestivi.

Sincope cardiaca e non-cardiaca;

Per valutare l'efficacia discriminante dei prodromi ai fini diagnostici, i dati relativi agli eventi sono stati dicotomizzati in sincope di origine cardiaca e non-cardiaca (neuro-mediata, iatrogena e multifattoriale). Le sincopi iatrogene sono quelle attribuite agli effetti indesiderati di farmaci cardio-attivi quali beta e alfa-bloccanti, vasodilatatori e diuretici etc. Sono state considerate sincopi multifattoriali, quelle a genesi endocrina e/o ematologia (p.e. anemia).

Misurazione della pressione arteriosa

Il paziente è stato mantenuto in posizione clinostatica per 5 minuti e successivamente ha assunto la posizione eretta. La pressione arteriosa è stata misurata ai seguenti tempi:

- dopo 3 minuti di riposo in clinostatismo;
- immediatamente dopo l'assunzione della posizione eretta;
- dopo 1 e 3 minuti in ortostatismo.

L'ipotensione ortostatica è stata diagnosticata quando entro 3 minuti dall'assunzione della stazione eretta la pressione sistolica si riduceva di almeno 20 mmHg e/o la diastolica di 10 mmHg.¹⁵

Tilt Test (TT)

Il test è stato eseguito secondo il protocollo abbreviato con nitroglicerina proposto da Raviele e coll.¹⁶ e successivamente validato nell'anziano dallo stesso gruppo GIS.⁶ In tutti i centri partecipanti, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca sono state registrate con la stessa metodica di rilevazione mediante il sistema "Task Force Monitor CNS Systems" (Austria). Il sistema di rilevazione consente anche la registrazione della analisi spettrale della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, la cosiddetta bilancia simpato-vagale. Il farmaco utilizzato per il potenziamento dell'ortostatismo passivo è stata la nitroglicerina sublinguale (Natispray s.l. 1 puff da 300 microgrammi).

Il test si esegue al mattino a digiuno in ambiente tranquillo, silenzioso e con luci soffuse. La struttura nella quale si esegue il tilt test è munita di carrello per le urgenze e defibrillatore. Il paziente viene mantenuto in posizione supina per dieci minuti al fine di stabilizzare la pressione arteriosa (PA) e la frequenza cardiaca (FC). Si passa quindi all' ortostatismo passivo per 20' con una inclinazione del lettino a 60°. In caso di negatività del test (mancata inducibilità di sincope), mantenendo il lettino inclinato a 60°, si somministra Natispray 1 puff s.l.

prolungando l'osservazione per ulteriori 15". In caso di sincope durante l'esecuzione del test, il paziente viene riportato in posizione clinostatica, con interruzione dell'esame.

Sono stati considerati criteri di positività l'induzione di sincope associata ad ipotensione (riduzione >60% del valore massimo di PA sistolica osservato in ortostatismo) e/o a bradicardia (riduzione >30% del massimo valore di FC osservata in ortostatismo) o ambedue. La risposta positiva al test è stata classificata secondo lo studio VASIS¹⁷ in risposta di tipo 1 (mista), di tipo 2A e 2B (cardioinibitoria) e di tipo 3 (vasodepressiva). Lo sviluppo graduale di sintomi, di solito meno importanti e differenti da quelli insorti spontaneamente, come una progressiva e lenta (>5 min.) riduzione della PAS con una modesta (< 30%) o assente riduzione della FC, è stata considerata risposta esagerata alla nitroglicerina.¹⁶ Questa risposta è da considerarsi negativa e non una risposta positiva al tilt test, anche in presenza di una perdita di coscienza, perchè rappresenta un evento iatrogeno correlato alla suscettibilità del paziente alla nitroglicerina. Anche le altre tre possibili risposte (la risposta disautonomica, la POTS - sindrome da tachicardia ortostatica posturale e l'incompetenza cronotropa)⁸ devono essere distinte da quelle vasovagali:

I criteri diagnostici per definire il tipo di risposta al test sono:

- *Tipo 1.* Risposta mista: riduzione della FC a valori inferiori del 10% rispetto alla FC max raggiunta. La FC non si riduce sotto i 40 bpm o si riduce a valori inferiori a 40 bpm per un tempo inferiore a 10" in assenza di pause >3". La PAS si riduce prima della frequenza;
- *Tipo 2a.* Risposta cardioinibitoria: la FC si riduce a valori inferiori a 40 bpm per oltre 10" o con asistolia >3". La PAS si riduce prima della frequenza.
- *Tipo 2b.* Risposta cardioinibitoria: si verifica asistolia >3". La PAS si riduce contemporaneamente o prima della FC.

-*Tipo 3. Risposta Vasodepressiva:* Riduzione della PAS associata a riduzione della FC a valori non inferiori rispetto al 10% della FC max raggiunta.

-*Risposta Disautonomica:* Riduzione graduale e progressiva della PA, con solo lievi modificazioni della frequenza cardiaca

POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome): Precoce e importante aumento della FC (>120 b/min) associato a graduale riduzione della PA fino alla comparsa dei sintomi

-*Incompetenza cronotropa:* Incremento della FC inferiore al 10% rispetto alla frequenza basale durante l'esecuzione del tilt test.

Le controindicazioni al Tilt test erano:

- IMA recente (< 8 sett.)
- Stenosi aortica e mitralica di grado severo

Massaggio dei seni carotidei (MSC)

Il massaggio del seno carotideo è stato eseguito monitorando la sintomatologia, la PA e l'ECG.^{18,19} Sul collo iperesteso, esattamente nel punto di massima pulsatilità della carotide (tra l'angolo della mandibola e la cartilagine cricoidea sul margine anteriore dello sternocleidomastoideo), è stata esercitata con l'estremità del II, III e IV dito una pressione manuale per 5", di intensità tale da non interrompere il flusso arterioso. La manovra è stata eseguita prima a destra e poi a sinistra sia in clino- che in ortostatismo (60°) e la risposta considerata positiva quando si riproduceva la sincope in concomitanza della bradicardia e/o ipotensione. In caso di risposta positiva sono state identificate tre tipi di risposte emodinamiche:

- 1) Forma cardioinibitoria, che riproduceva la sincope in coincidenza di asistolia >3".
- 2) Forma vasodepressiva, che riproduceva la sincope associata a isolata riduzione della PA sistolica >50mmHg.
- 3) Forma mista.

Le controindicazioni all'esecuzione del massaggio erano:⁸

- presenza di soffio carotideo*
- IMA recente (< 8 sett.)
- recenti episodi di ischemia cerebrale (negli ultimi 6 mesi)
- episodi di tachiaritmia ventricolare

Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a follow-up che prevedeva quattro visite a distanza di sei, dodici, diciotto e ventiquattro mesi dall'arruolamento. La cartella utilizzata per il follow-up era composta da un breve raccordo anamnestico, dall'esame obiettivo e da un elettrocardiogramma. In caso di nuovi episodi sincopali con eziologia verosimilmente diversa dalla prima sincope, verificatisi durante il periodo di follow-up, è stata aperta una ulteriore sezione che prevedeva l'iter diagnostico completo.

In caso di impossibilità ad eseguire il follow-up, il paziente è stato rintracciato telefonicamente o attraverso il medico di famiglia, al fine di ottenere il massimo delle informazioni disponibili attinenti lo stato in vita del paziente, eventuali recidive sincopali, ricoveri ospedalieri e eventi morbosi rilevanti nel periodo di osservazione.

*In caso di soffio carotideo si eseguiva un ecocolordoppler dei vasi epiaortici. Solo in caso di stenosi emodinamica della arteria carotide comune o interna non è stato effettuato il test.

Ad ogni follow-up sono stati rilevati:

- Mortalità
- Morbilità cardiovascolare
- Ospedalizzazione
- Istituzionalizzazione
- Nuove sincopi
- Sviluppo o aggravamento della disabilità

- Cadute
- Sviluppo o aggravamento di sintomi depressivi
- Variazioni della terapia farmacologica

In caso di morte è stato reperito il certificato ISTAT.

Numerosità del campione e potenza dello studio

Trattandosi di uno studio osservazionale, il calcolo della numerosità del campione è stato finalizzato alla precisione della stima che si voleva ottenere, in riferimento alla definizione eziologia della sincope. A tale scopo, va considerato che la sincope cardiogena è relativamente poco frequente ed è anche gravata da una prognosi peggiore ma presenta ottime possibilità di prevenzione delle recidive (impianto di pacemaker o terapia antiaritmica). Per tali motivi, il calcolo della numerosità campionaria è stato mirato a garantire la disponibilità di almeno 30 casi di sincope ad eziologia cardiaca.

Analisi statistica

Per le variabili con distribuzione continua sono state calcolate le medie con la deviazione standard relativa; il confronto tra le medie osservate è stato effettuato mediante il t-test di Student. Le differenze fra variabili non continue, espresse come percentuali, sono state confrontate mediante il test chi-quadro. L'analisi delle variabili all'interno di gruppi (decadi di età) è stata eseguita con l'analisi della varianza e calcolo post-hoc del test di Duncan. Le differenze riscontrate nei vari sottogruppi sono state considerate statisticamente significative quando il valore calcolato della p risultava inferiore al 5% (p inferiore a 0.05).

Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo

Per la valutazione della capacità di un prodromo di distinguere tra le due diverse classi di sincope, cardiaca e non cardiaca, è stata effettuata la stima della sensibilità, della specificità, del valore predittivo positivo e del valore predittivo negativo per ogni singolo sintomo. Il calcolo è stato effettuato mediante la compilazione di tabelle 2x2 in cui sono stati inseriti: il numero dei pazienti con

sincope non cardiaca presentanti il sintomo in esame ed il numero di pazienti con sincope senza tale sintomo, il numero di pazienti con sincope cardiaca presentanti il sintomo ed il numero di pazienti con sincope cardiaca senza tale sintomo. Dalle tabelle così compilate sono stati calcolati, inoltre, i relativi valori predittivi positivi e negativi per un dato sintomo sia per le sincopi non cardiache che per quelle cardiache.

RISULTATI

Dei 242 pazienti reclutati, 71 pazienti avevano età compresa tra 65 e 75 anni (età media 71 ± 3), 160 pazienti età superiore ai 75 anni (età media 82 ± 5) ed 11 avevano riportato episodi non puramente sincopali (Tab. I).

Dopo gli esami di I livello per 97 pazienti (40%) si giungeva a diagnosi eziologica di certezza, per 140 (57.9%) suggestiva e per 5 (2%) nessuna diagnosi.

Gli esami di II livello consentirono una diagnosi certa per i pazienti con iniziale sospetto diagnostico e nello specifico, in 32 (22.8%) si diagnosticò una causa cardiaca, in 103 (73.6%) una causa neuromediata, in 5 (3.6%) una causa neurologica. Al termine dello studio la sincope più frequente nel paziente anziano è risultata la neuromediata (66% dei casi).

Dei 231 pazienti, 174 (75%) presentavano una sincope di origine non cardiaca, 34 (14.7%) una sincope cardiaca, 24 (10.3%) di natura indeterminata. Alla fine del rilievo anamnestico 165 pazienti (71.1%) presentavano prodromi sincopali e tale prevalenza non differiva nelle diverse decadi di età (Fig. 2). L'età media di tale sottogruppo era di 78 ± 7 anni. Dividendo questo gruppo per decadi si evidenziava una riduzione della frequenza del numero dei sintomi all'aumentare dell'età (Fig. 3).

A 131 (79.4%) pazienti, appartenenti al gruppo con prodromi, è stata posta diagnosi di sincope non cardiaca (neuromediata, multifattoriale, iatrogena), a 19 (11.5%) di sincope cardiaca (aritmica e organica) ed a 15 (9.1%) di sincope di natura indeterminata.

La manifestazione clinica della fase pre-sincopale nei pazienti appartenenti al gruppo con prodromi, è stata caratterizzata dalla presenza di numerosi sintomi, la cui prevalenza è indicata nella figura 4. Confrontando le prevalenze dei prodromi tra i pazienti con sincope non-cardiaca e quelli con sincope cardiaca, si presentavano sintomi quali premonizione di svenimento (45% vs 21,1%; $p<0.01$),

sudorazione (38,2% vs 10,5% della sincope cardiaca $p<0.005$), disturbi del visus (33,6 vs 5,3% della sincope cardiaca, $p<0.003$), nausea (28,2% vs 10,5% della sincope cardiaca, $p<0.03$) (fig. 5).

Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo dei prodromi stratificati per sincope cardiaca e non cardiaca sono indicati nella tabella II e III. I prodromi che presentavano la maggiore sensibilità associata alla maggiore specificità erano la premonizione dello svenimento, la sudorazione, il disturbo del visus e la nausea per la sincope non cardiaca; l'astenia, la premonizione dello svenimento e la dispnea erano i prodromi che presentavano la maggiore sensibilità associata alla maggiore specificità nelle sincopi cardiache.

In particolare, il valore predittivo positivo (cioè la probabilità associata ad un singolo prodromo di avere una sincope cardiaca o non cardiaca), evidenzia per la sincope non cardiaca, un valore prossimo al 100% per i disturbi del visus, la nausea e la sudorazione (97.7%, 97.4% e 96.2%, rispettivamente) mentre per quanto riguarda la sincope cardiaca il valore predittivo massimo è presente nella dispnea ma raggiunge solo il 50% (fig. 6).

Follow-up

A due anni complessivamente la mortalità risulta del 17,2% (37/215). In particolare, la sincope cardiaca era più frequente nei pazienti deceduti che in quelli sopravvissuti (21.7% vs 12.3%, $p=0.03$), mentre la forma neuro-mediata e quella non spiegata, erano ugualmente rappresentate nei due gruppi (tabella IV). La sincope indotta da farmaci e/o multifattoriale, inoltre, era meno frequente nei pazienti con episodi sincopali ricorrenti (5.7% vs 10.7%, $p=0.02$) (tabella IV).

- Mortalità e ricorrenza della sincope.

Le curve di Kaplan-Meyer per mortalità e recidive della sincope sono state diversificate per età, come mostrato nella figura 7. L'analisi dei dati mostra che sia la mortalità che la recidiva di sincope aumentano significativamente con l'età ($p=0.006$ e $p=0.008$ rispettivamente).

Le curve di Kaplan-Meyer per la mortalità e recidiva di sincope, diversificate per tipo di sincope, sono mostrate nella figura 8. La curva di mortalità della sincope cardiaca mostra la mortalità più elevata, mentre la sincope neuro-mediata è responsabile più delle altre forme delle recidive di sincope. Entrambi i dati, comunque, non raggiungono la significatività statistica ($p=0.252$ e $p=0.678$ rispettivamente).

Nell'analisi multivariata, la mortalità risulta legata significativamente all'età e alla comorbilità (tabella V) mentre la recidiva di sincope risulta associata alla perdita delle ADL e, pertanto, alla disabilità. (tabella V).

- Depressione, disabilità, cadute e ospedalizzazione nel paziente anziano con sincope.

Durante il follow-up il punteggio della perdita delle ADL è cresciuto da 0.55 ± 0.97 a 1.03 ± 1.57 dopo due anni ($p=0.0003$) così come anche il punteggio per la disabilità nelle IADL tende ad aumentare, ma non in maniera significativa (2.36 ± 3.23 vs. 1.76 ± 2.96 , $p=0.08$). Nei pazienti con recidive di sincope, inoltre, la disabilità nelle IADL, ma non nelle ADL, è cresciuta significativamente durante il follow-up (3.47 ± 3.20 vs. 1.93 ± 3.14 , $p=0.008$).

Il grado di depressione, valutato mediante GDS, è cresciuto durante il follow-up da 3.73 ± 3.67 a 5.59 ± 5.76 ($p=0.0001$) con un aumento dell'incidenza della depressione dal 28% all'inizio fino al 41% alla fine del follow-up ($p=0.001$). Sia la sintomatologia depressiva che il deficit cognitivo MMSE (26.1 ± 9.5 vs. 26.9 ± 3.8 , $p=0.321$), comunque, non si modificavano durante il follow-up tra i pazienti

con e senza recidive di sincope. L'ospedalizzazione è stata del 42% mentre le cadute accidentali si sono verificate nel 27% dei casi, in assenza di correlazione alla ricorrenza della sincope.

DISCUSSIONE

Lo studio ha permesso di dimostrare che nel paziente anziano:

- le sincope da causa non spiegata sono il 10%;
- gli esami di I livello permettono diagnosi di certezza nel 40% dei casi;
- la sincope neuro-mediata nell'anziano è la più frequente (66%);
- in contrasto con i dati della letteratura la prevalenza di prodromi risulta elevata anche nel paziente anziano (71.1%) ed è predominante nelle sincope “non-cardiaca” (neuro-mediata, iatrogena, multifattoriale);
- la sincope “cardiaca”, al contrario, non si caratterizza per un'elevata prevalenza di prodromi ad eccezione dell'astenia;
- le cause cardiache presentano un più alto tasso di mortalità (27%);
- la frequenza di recidive sincopali è del 28%;
- il 65% dei pazienti con recidive presentano sincope della stessa natura della prima diagnosi.

Epidemiologia della sincope nell'anziano

La sincope rappresenta un argomento di grande interesse nella popolazione geriatrica per l' elevata incidenza e per la rilevante morbilità ad essa associata.⁵

Da una recente analisi dei dati di Framingham l'incidenza della sincope aumenta, in modo esponenziale, nei pazienti anziani ed in particolare nella ottava e nona decade di vita. L'incidenza passa da 5,7 per 1000 pazienti per anno nella settima decade a 19,5 per 1000 pazienti per anno nella nona decade.⁵ Nel paziente geriatrico, inoltre, la perdita di coscienza ha caratteristiche peculiari e un impatto maggiore sulla morbilità e sulla disabilità.^{1,2} Una delle conseguenze più temute secondaria alla caduta da sincope è la frattura di femore²⁰ poiché circa la metà dei

pazienti che si fratturano non rientrano a domicilio e la mortalità ad un anno è del 20-30%, oltre ad essere causa di gravi ripercussioni sulla capacità funzionale.²¹

Prevalenza di sincope neuromediata nell'anziano

L'algoritmo diagnostico per la valutazione della sincope validato dalla Task-Force europea, attentamente applicato in questo studio, ha portato al 10% i casi di eventi non spiegati, contro il 36.6% dello studio di Framingham⁵ ed il 54.4% del primo studio italiano sulla diagnosi di sincope in pronto soccorso.²²

Tale dato è incoraggiante se si considera che la riduzione di casi non spiegati determina un approccio terapeutico più adeguato o comunque tale, da evitare episodi sincopali successivi, in alcuni casi (sincopi cardiogene) e di prevenire e ridurre il numero in altri (sincopi neuromediate).

La motivazione del divario di risultati dei diversi studi è che per i pazienti anziani alcune procedure diagnostiche, come il tilt-test ed il massaggio del seno carotideo, erano state bandite per una controversa pericolosità. L'EGSYS (Evaluation of Guidelines in SYncope Study),²³ entrando nel vivo di questo dibattito ha sancito, l'applicabilità delle suddette manovre anche in una popolazione geriatrica. Il GIS, avvalendosi di questi dati, ha effettuato uno screening diagnostico che si è spinto oltre i limiti dei precedenti studi, raggiungendo una diagnosi eziologica in molti dei casi considerati come sincopi da causa non spiegata.

In letteratura, sebbene siano molti gli studi sull'incidenza delle varie forme di sincope condotti in Italia,²² solo pochi si sono occupati specificamente della sincope nell'anziano²⁴ e questi ultimi poi, oltre ad essere piuttosto datati, non sono stati svolti specificatamente in strutture geriatriche. Secondo questi dati la prevalenza delle varie forme di sincope nella popolazione anziana è diversa da quella riscontrata nella popolazione generale. In quest'ultima, infatti, la prevalenza di sincope non associata a cardiopatia (soprattutto neuromediata e da ipotensione ortostatica) è del 56%, quella associata a cardiopatia è del 14% (nell'11% dei casi

imputabile ad aritmie), quelle da cause neurologiche e psichiatriche del 9% ed infine ad eziologia ignota è del 21%.^{22,25,26} Nella popolazione anziana la prevalenza di sincope non associata a cardiopatia è del 23%, quella associata a cardiopatia del 38,2% e quella ad eziologia ignota del 38,8%.^{27,28,29} In base a tali dati, la sincope neuromediata è stata considerata, fino a poco tempo fa, prerogativa della popolazione giovane-adulta e le sincopi di origine cardiaca erano attribuite soprattutto all'età geriatrica. Il dubbio che ha mosso il nostro studio è stato quello di capire, anche alla luce dei dati EGSYS, dove confluisse l'elevata percentuale di sincopi di natura non diagnosticata nell'anziano. I dati a nostra disposizione hanno ribaltato la casistica degli studi precedenti, mettendo in risalto la netta prevalenza delle sincopi di natura neuromediata (66.6%) nell'anziano rispetto a quelle di natura cardiaca (14.7%).

Ipotetico meccanismo

La ragione di una differenza significativa, in termini di prevalenza, tra le varie tipologie di sincope nell'anziano, non è nota. Se da una parte sono conosciuti i meccanismi fisiopatologici alla base della sincope neuromediata,³⁰ dall'altra non è ancora chiaro perché, a differenza di una popolazione di giovani adulti, gli anziani sono maggiormente colpiti da tale tipo di sincope. È noto come il lungo arco riflesso mediato da barocettori e meccanicocettori, vie afferenti ed efferenti, attraverso cui si può innescare il momento fondamentale della sincope, vada incontro, con l'invecchiamento, ad un processo degenerativo che colpisce una o più delle tappe responsabili del bilanciamento tra sistema simpatico e parasimpatico.^{31,32} La bilancia simpato-vagale, il cui funzionamento è legato all'integrità di tutti i circuiti che lo costituiscono, con il progredire dell'età può diventare vulnerabile in uno qualsiasi dei suoi punti. Nell'anziano, infatti, la risposta -adrenergica alla noradrenalina plasmatica è compromessa,³³ il riflesso cardioacceleratore mediato dai barocettori è ridotto³⁴ e la frequenza cardiaca in

risposta ad uno stress è inappropriata. A questo va aggiunto la disidratazione, il ridotto apporto di sale, le terapie ipotensivanti, la cerebropatia vascolare, che giocano un ruolo fondamentale in un paziente che invecchia e possono costituire i fattori inducenti l'inizio di quella cascata di eventi che si traducono in un episodio sincopale.

Prevalenza dei prodromi sincopali

Sono pochi gli studi in letteratura focalizzati sui prodromi della sincope ed ancor meno quelli riguardanti la popolazione anziana. Da questi emerge che la presenza del corredo sintomatologico pre-sincopale, in tale tipologia di pazienti, è molto sfumato e spesso assente. Tali dati, inoltre, messi a confronto con quelli derivanti da una popolazione di adulti, enfatizzano ancor più la povertà prodromica dell'episodio sincopale nell'anziano. Quando presenti, inoltre, i sintomi non sono discriminanti per la diagnosi etiologica dei diversi tipi di sincope.³⁵ In particolare solo il 59% dei pazienti ultra-sessantacinquenni con sincope “non cardiaca ed il 53% dei pazienti ultra-sessantacinquenni con sincope “cardiaca” presentavano prodromi sincopali.³⁵

Il nostro studio ha evidenziato non solo un'elevata prevalenza dei prodromi nel paziente anziano ($\approx 70\%$), ma che alcuni di questi, possono orientare una corretta diagnosi, discriminando tra la sincope cardiaca e non cardiaca. Sintomi quali sudorazione, premonizione di svenimento, disturbi del visus e nausea possono deporre per una sincope non cardiaca, mentre l'astenia si associa più frequentemente ad una sincope cardiaca.

Algoritmo diagnostico della sincope nell'anziano

La differenza dei nostri risultati con i dati della letteratura va ricercata, molto probabilmente, nell'attenzione posta nei confronti di elementi che caratterizzano il

paziente anziano più di qualsiasi altra tipologia di pazienti: amnesia, deficit cognitivo, non autosufficienza, comorbidità, condizioni queste che possono inficiare l'anamnesi e quindi la ricerca della presenza di alcuni sintomi pre-sincopali. Per tale motivo è stata utilizzata una scheda costituita da un elenco di prodromi richiesti singolarmente al paziente, qualora non riferisse spontaneamente alcun sintomo. La possibile presenza di segni quali sudorazione e pallore oltre a eventuali sintomi riferiti dal paziente prima della perdita di coscienza, è stata richiesta a testimoni quando possibile. Da ciò si è evidenziata una maggior prevalenza dei sintomi nelle sincopi non cardiache rispetto a quelle cardiache e benché, in letteratura non risulti una classificazione dicotomica della sincope (cardiaca - non cardiaca), abbiamo ritenuto opportuno effettuarla per differenziare, in fase pre-diagnostica, le due tipologie sulla base della malignità prognostica.

La fase anamnestica, con l'attenzione rivolta alla presenza dei sintomi, in questo modo, assume un'importanza fondamentale nell'algoritmo diagnostico della sincope, perché può orientare l'iter verso esami clinico-strumentali di tipo prettamente cardiaco (Holter ECG, Holter pressorio, test da sforzo, loop recorder) o verso esami che indagano l'eziologia neuromediata, iatrogena o multifattoriale (tilt test, massaggio del seno carotideo, esami endocrinologici etc).

E' stato infatti dimostrato che la diagnosi della natura della sincope risulta estremamente difficile nel paziente anziano nel quale la presenza di deficit cognitivo ed amnesia retrograda rendono l'anamnesi non attendibile.^{36,37,38} A tal proposito studi recenti hanno evidenziato un maggior rischio di caduta nell'anziano con presenza di deficit cognitivo e che solo nel 50% dei casi è presente un testimone attendibile.^{37,39}

Nel presente studio, la mortalità complessiva a due anni è stata $\approx 18\%$ e la recidiva di sincope $\approx 33\%$ con un incremento età correlato. La sincope cardiaca è stata la più frequente fra i pazienti deceduti, mentre la neuro-mediata e la forma non spiegata sono ugualmente rappresentate nei pazienti deceduti ed in quelli

sopravvissuti. La sincope indotta da farmaci e/o multifattoriale è stata la meno frequente nei pazienti con recidiva di sincope. La mortalità risulta significativamente correlata all'età ed alla comorbilità mentre la recidiva di sincope risulta correlata alla disabilità. Nel paziente anziano, infine, la sintomatologia depressiva si incrementa progressivamente dall'inizio dello studio sino al termine del follow-up.

Mortalità nel paziente anziano con sincope

In uno studio retrospettivo, è stato dimostrato che, nel paziente anziano con sincope, la disabilità si sviluppa più velocemente e con maggiore frequenza rispetto a chi non è affetto da sincope, ma a due anni i tassi di ospedalizzazione e mortalità non risultavano differenti fra i pazienti con e senza sincope.⁴⁰ Kapoor e coll. valutando 210 pazienti anziani e 190 pazienti giovani con sincope hanno dimostrato che la sincope ha come conseguenza un trauma nel 39% degli anziani e nel 32% dei pazienti giovani, ma nel soggetto anziano molto spesso il trauma era di maggiore gravità. Il dato ancora più importante, inoltre, era che la mortalità globale per sincope a 2 anni, risultava del $26.9 \pm 3.4\%$ nell'anziano e $8.3 \pm 2.1\%$ nell'adulto.²⁴ In un altro studio effettuato su 146 pazienti ricoverati per sincope in urgenza in un periodo di 4 anni, è stato visto che 97 pazienti (68%) avevano età uguale o maggiore a 65 anni ed il tasso di mortalità, al momento dell'ospedalizzazione era del 2,1%, mentre alla fine di un periodo di follow-up di due anni, era $\approx 18\%$ con un valore più elevato nei soggetti con età superiore a 65 anni rispetto a soggetti adulti (23.9% vs 2.3%).²⁸ Più recentemente Getchell e coll. hanno dimostrato che in 183 pazienti ospedalizzati per sincope, dopo un follow-up di 5 anni, il tasso di mortalità era 52% in quelli con età ≥ 70 anni e 8% in quelli con età < 70 anni. Il tasso di mortalità per sincope non spiegata era 61% in pazienti con età ≥ 70 anni e 5% in quelli con età < 70 anni. Nel paziente anziano ospedalizzato per sincope, infine, le forme sincopali non cardiovascolari risultavano due volte

più frequenti rispetto alla sincope cardiaca.⁴¹ Roussanov e coll., infine, hanno valutato 3 gruppi di pazienti con sincope divisi per età: mezza età (36-60 anni), anziano (61-75 anni), grande anziano (> 75 anni) con tasso di mortalità complessiva per i tre gruppi simile a quello registrato nella popolazione generale, dopo aver corretto i dati per età e comorbidità. Come ci si aspettava, la mortalità cardiovascolare era significativamente più alta nei pazienti con sincope cardiaca.⁴²

In accordo con gli studi precedenti, in questo studio il tasso di mortalità dopo due anni è 18%. Il gruppo di pazienti anziani deceduti per sincope presenta alcune caratteristiche peculiari: l'età dei soggetti è maggiore, assumono più farmaci, presentano un più basso indice di massa corporea, un punteggio MMSE inferiore e un più alto grado di comorbidità. Queste caratteristiche sono tipiche del paziente anziano cosiddetto "fragile" e strettamente correlate alla mortalità elevata che si osserva in questo tipo di popolazione.⁴³ In particolare, Getchell e coll. hanno descritto che la mortalità per sincope cresce progressivamente con l'età, con una riduzione drastica della sopravvivenza nei soggetti con età superiore a 85 anni (60% a 2 anni e 60% a 5 anni di follow-up).⁴¹ In accordo con tali risultati, nel nostro studio, nel sottogruppo di pazienti con età compresa fra 80 e 89 anni, la sopravvivenza era 65% a 2 anni di follow-up.

La comorbidità riveste notevole importanza nella caratterizzazione del paziente anziano con sincope. Nel nostro studio i pazienti anziani con sincope morti durante il follow-up mostravano il valore di CIRS più elevato e l'analisi multivariata conferma il ruolo cruciale della comorbidità nella mortalità in pazienti anziani con episodi sincopali. A tale riguardo, Lipsitz e coll. hanno condotto uno studio prospettico per identificare i fattori clinici che predispongono alla sincope il paziente anziano istituzionalizzato. L'analisi multivariata ha identificato 5 fattori indipendenti statisticamente significativi che ben si correlano alla sincope (malattia coronarica, decadimento funzionale, ipotensione posturale, stenosi aortica, terapia insulinica) ma, cosa più importante, i pazienti con sincope

presentavano rispetto ai controlli due o più fattori coesistenti.⁴⁰ Getchell e coll. hanno rilevato che i pazienti con Charlson Comorbidity index ≥ 5 presentano una sopravvivenza a 2 anni 30% e a 5 anni 20% mentre i pazienti con un Charlson Comorbidity index =0 la sopravvivenza era del 90% e 80%, rispettivamente.⁴¹ Infine Roussanov e coll. hanno rilevato che si ha un incremento progressivo dell'indice di comorbilità con l'aumentare dell'età in pazienti con sincope, passando da 1.0 ± 1.2 nei pazienti di età compresa fra 30 e 60 anni a 2.3 ± 1.7 nei pazienti con età superiore a 75 anni.⁴²

Mortalità e tipi di sincope nell'anziano

Diversi studi hanno valutato la relazione tra mortalità ed eziologia della sincope nell'anziano.^{24,28,41} Kapoor e coll. hanno dimostrato che la mortalità globale e l'incidenza di morte improvvisa nell'anziano con sincope cardiovascolare sono simili a quelle nell'adulto, mentre se si considera la sincope non-cardiaca o la sincope da causa ignota, la mortalità e l'incidenza di morte improvvisa sono più elevate nel paziente anziano.²⁴ In questo studio, considerando la mortalità o la morte improvvisa come variabili dipendenti, l'analisi multivariata ha rivelato che una causa cardiovascolare di sincope è un fattore di rischio molto forte di mortalità nell'anziano. In un paziente con sincope non cardiaca o con sincope da causa ignota, inoltre, un'anamnesi pregressa di scompenso cardiaco congestizio, l'età avanzata, il sesso maschile sono fattori prognostici estremamente sfavorevoli.²⁴ Dougnac e coll. hanno dimostrato che la mortalità è maggiore nei soggetti con sincope cardiovascolare rispetto a soggetti affetti da altri tipi di sincope (28.3% vs 8.9%)²⁸ mentre Getchell e coll. hanno riportato che la sincope da cause cardiovascolari e la sincope da cause iatrogene avevano tassi di mortalità più alti nei pazienti anziani (66% e 50%) rispetto ai pazienti adulti (28% e 26%), così come la sincope neuro-mediata (14% in pazienti con età ≥ 70 anni e 4% in pazienti con età < 70 anni).⁴¹ Roussanov e coll., infine, hanno dimostrato che nel

paziente anziano la sincope cardiaca aveva il più alto rischio di mortalità per tutte le cause e di mortalità cardiovascolare.⁴²

Nel nostro studio, in accordo con gli altri, solo la sincope cardiaca differenzia il gruppo di pazienti deceduti da quello dei pazienti sopravvissuti, essendo più frequente nel gruppo dei deceduti. La sincope neuro-mediata e quella da cause ignote, invece, sono ugualmente rappresentate nei due gruppi. Dall'analisi multivariata, comunque, il tipo di sincope non risulta predittivo di mortalità.

Recidiva di sincope nell'anziano.

Gli studi sopra menzionati, riportano che la ricorrenza di sincope nell'anziano si è verificata in un intervallo variabile tra il 25% ed il 30%.^{40,41,42} Getchell e coll. hanno riportato che i casi di recidiva di sincope si osservavano più frequentemente durante il primo anno di follow-up e con maggiore frequenza in quei pazienti affetti da sincope neuro-mediata o in quelli affetti da sincope da cause non spiegate mentre nei casi di sincope cardiaca il fenomeno si osservava con meno frequenza.⁴¹ Nel lavoro di Roussanov e coll. si evidenzia come la recidiva di sincope abbia una distribuzione bimodale, verificandosi più spesso nel gruppo di pazienti di media età (30-60 anni, 29%) e nel gruppo di pazienti molto anziani (età > 75 anni 31%), senza peraltro trovare differenze significative fra i vari tipi di sincope.⁴²

In accordo con le precedenti evidenze scientifiche, nel nostro studio la recidiva di sincope si è verificata nel 32.5% di tutti i pazienti, senza differenza fra i vari tipi di sincope, eccetto per la forma indotta da farmaci e/o multifattoriale. Il basso numero di episodi sincopali ricorrenti nella sincope indotta da farmaci e/o multifattoriale nel nostro studio potrebbe essere attribuito alla rimozione della causa determinante questo tipo di sincope al momento della diagnosi eziologica.

Disabilità e depressione nel paziente anziano con sincope

E' stato ben descritto che i pazienti affetti da sincope sviluppano più velocemente disabilità.⁴⁰ Nel nostro studio l'analisi multivariata ha mostrato che la ricorrenza della sincope è predittiva di disabilità o viceversa. Un altro importante aspetto è l'incremento della sintomatologia depressiva dall'inizio dello studio fino al termine del follow-up nel soggetto anziano con sincope. Lo stato depressivo è una caratteristica peculiare della forma di sincope inspiegata e della sindrome neuro-cardiogenica, quadri di sincope molto frequenti nell'anziano.^{44, 45}

Approccio multidisciplinare nell'anziano

La gestione dei pazienti anziani con perdita di coscienza è complessa. Il 25-75% degli anziani con frattura di femore, come esito di una caduta, non recuperano il livello funzionale che avevano prima dell'evento sia per quanto riguarda la deambulazione che per le attività della vita quotidiana (ADL): le cadute ricorrenti, infatti, sono causa comune d'istituzionalizzazione di pazienti autosufficienti.⁴⁶ Il rischio di ammissione ad una Residenza Sanitaria Assistenziale per chi ha riportato almeno un evento con conseguente trauma grave è tre volte più alto di chi è caduto una sola volta senza esiti traumatici.⁴⁶

Se la natura della perdita di coscienza rimane indeterminata si possono verificare recidive sincopali che sono state registrate nel 35% dei pazienti ad un follow-up di tre anni⁴⁷ mentre episodi recidivanti sono associati a fratture o traumi dei tessuti molli nel 12% dei casi.⁴⁸ Nell'anziano con sincope, in aggiunta al trauma fisico ed al dolore conseguente alla caduta, riveste particolare importanza la paura che si ripresenti l'episodio e le limitazioni funzionali non legate a danni d'organo. La GDS durante lo studio, inoltre, ha evidenziato una riduzione del tono dell'umore che a fine follow-up era presente nel 58% dei soggetti contro il 30% rilevato all'inizio dello studio. L'impatto psicologico, associato a eventuali conseguenze traumatiche che la caduta sincopale comporta, è il fattore

determinante la compromissione delle attività di base della vita quotidiana, del continuo bisogno di aiuto con conseguente sviluppo di dipendenza e isolamento sociale.⁴⁹ Questo è il motivo per cui tale problematica, in una popolazione anziana, va inquadrata in un ambito clinico più generale, che dalla diagnosi all'approccio terapeutico, deve prevedere una multidisciplinarietà, che la geriatria sicuramente ritrova e quotidianamente sostiene.

CONCLUSIONI

L'elevata percentuale di sincopi da causa non spiegata si riduce al 10% se si osserva attentamente l'algoritmo diagnostico del GIS e, già con gli esami di I livello, si può pervenire ad una diagnosi di certezza nel 40% dei casi. Nel paziente anziano la sincope più frequente è risultata la neuro-mediata (66%). La prevalenza dei prodromi risulta elevata nel paziente anziano e maggiormente rilevante nelle sincopi di origine "non-cardiaca". La ricerca di prodromi sincopali, quindi, è fondamentale nell'orientamento diagnostico e nella valutazione della perdita di coscienza nel paziente anziano. Alcuni sintomi quali disturbi del visus, premonizione di svenimento, sudorazione e nausea possono indirizzare le indagini successive verso una valutazione per la sincope non cardiaca. L'astenia invece è l'unico sintomo che potrebbe orientare verso una ricerca diagnostica di sincope cardiaca.

In questa fascia d'età, la sincope si associa ad una mortalità ed una ricorrenza dell'episodio rispettivamente del 18% e del 33%. La mortalità aumenta con l'età ed è più elevata nel paziente anziano con sincope cardiaca. Risulta, inoltre, strettamente correlata alla comorbilità. Anche l'incidenza di recidive di sincope si associa all'età ed alla disabilità, mentre la sincope indotta da farmaci e/o multifattoriale si caratterizzano per una ridotta frequenza di recidive sincopali. Estremamente importante, infine, è l'aumento dell'incidenza della depressione nel paziente anziano con sincope.

BIBLIOGRAFIA

1. Stel VS, Smit JH, Pluijm SM et al. Consequences of falling in older men and women and risk factors for health service use and functional decline. *Age Ageing* 2004;33:58-65
2. Kenny RA. Syncope in the elderly: diagnosis, evaluation, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:S74-S77
3. Calkins H, Shyr Y, Frumin H, Schork A, Morady F. The value of the clinical history in the differentiation of syncope due to ventricular tachycardia, atrioventricular block, and neurocardiogenic syncope. *Am J Med* 1995; 98(4):365-373.
4. Sun BC, Emond JA, Camargo CA, Jr. Direct medical costs of syncope-related hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol.* 2005;95:668-671
5. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and Prognosis of Syncope. *N Engl J Med* 2002; 347:878-885.
6. Ungar A, Cellai T, Mussi C, Del Rosso A. Linee Guida per la diagnosi della sincope nell'anziano. *Giorn Geront* 48, 204-207. 2000
7. Del Rosso A, Ungar A, Bartoli P et al. Usefulness and safety of shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual glyceryl trinitrate in older patients with recurrent unexplained syncope. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1324-1328
8. Brignole M, Alboni P, Benditt DG et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope--update 2004. *Europace* 2004;6:467-537

9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-198
10. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17:37-49
11. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al. Studies of illness in the aged. the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914-919
12. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179-186
13. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968;16:622-626
14. Alboni P, Raviele A, Vecchio C et al. Guidelines on the diagnostic assessment of patients with syncope. *G Ital Cardiol.* 1995;25:937-948
15. Mathias CJ . Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74 Suppl 3:31-41.
16. Raviele A, Menozzi C, Brignole M et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol.* 1995;76:267-272
17. Sutton R, Brignole M, Menozzi C et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope : pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation.* 2000;102:294-299
18. Mathias CJ, Bannister R. Investigation of autonomic disorders. In: Mathias CJ, Bannister R, eds. *Autonomic failure. A textbook of Clinical Disorders*

of the Autonomic Nervous System. Oxford: Oxford University Press, 2002:169–95.

19. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the “method of symptoms”. *Am J Cardiol.* 2002;89:599-601
20. Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES. Risk factors for injurious falls: a prospective study. *J Gerontol.* 1991;46:M164-M170
21. Marottoli RA, Berkman LF, Cooney LM, Jr. Decline in physical function following hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:861-866
22. Ammirati F, Colivicchi F, Minardi G et al. [The management of syncope in the hospital: the OESIL Study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio)]. *G Ital Cardiol.* 1999;29:533-539
23. Disertori M, Brignole M, Menozzi C et al. Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. *Europace* 2003;5:283-291
24. Kapoor W, Snustad D, Peterson J et al. Syncope in the elderly. *Am J Med.* 1986;80:419-428
25. Alboni P, Brignole M, Menozzi C et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1921-1928
26. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D et al. Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. *Am J Med.* 2001;111:177-184
27. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S et al. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *JAMA* 1989;261:2663-2668
28. Dougnac A, Gonzalez R, Kychenthal A et al. Syncope: etiology, prognosis, and relationship to age. *Aging.* 1991;3:63-72
29. Ben Chetrit E, Flugelman M, Eliakim M. Syncope: a retrospective study of 101 hospitalized patients. *Isr J Med Sci.* 1985;21:950-953

30. Morillo, C.A., Ellenbogen, K.A., Pava, L.F., 1997. Pathophysiologic basis for vasodepressor syncope. *Cardiol. Clinic* 15, 233–235.
31. Gautschy, B., Weidmann, P., 1986. Autonomic function tests as related to age and normal man. *Klin. Wochenschr.* 64, 499–505.
32. Maddens, M., Lipsitz, L.A., Wei, J.Y., Pluchino, F.C., Mark, R., 1987. Impaired heart rate response to cough and deep breathing in the elderly patients with unexplained syncope. *Am. J. Cardiol.* 60, 1368–1372.
33. Lakatta, E.G., 1987. Catecholamines and cardiovascular function in ageing. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 16, 877–891.
34. Taylor, J.A., Hand, G.A., 1992. Sympathoadrenal circulatory regulation of arterial pressure during orthostatic stress in young and older men. *Am. J. Physiol.* 263, R1147–R1155.
35. 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;96:1431-1435
36. Parry SW, Steen IN, Baptist M, Kenny RA. Amnesia for loss of consciousness in carotid sinus syndrome: implications for presentation with falls. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1840-1843.
37. Shaw FE, Kenny RA. The overlap between syncope and falls in the elderly. *Postgrad Med J* 1997;73:635-639.
38. Galizia G, Testa G, Mazzella F, Cacciatore F, Ungar A, Masotti G, Rengo F, Abete P. Multidisciplinary approach to "accidental" falls in the elderly: a case report. *Geriatr Gerontol Int.* 2008 Jun;8(2):130-2.

39. Stolze H, Klebe S, Zechlin C, Baecker C, Friege L, Deuschl G. Falls in frequent neurological diseases- prevalence, risk factors and aetiology. *J Neurol* 2004;251:79-84.
40. Lipsitz LA, Wei JY, Rowe JW. Syncope in an elderly, institutionalised population: prevalence, incidence, and associated risk. *Q J Med.* 1985;55:45-54.
41. Getchell WS, Larsen GC, Morris CD, McAnulty JH. Epidemiology of syncope in hospitalized patients. *J Gen Intern Med.* 1999;14:677-87.
42. Roussanov O, Estacio G, Capuno M, Wilson SJ, Kovesdy C, Jarmukli N. New-onset syncope in older adults: focus on age and etiology. *Am J Geriatr Cardiol.* 2007;16:287-94.
43. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Viati L, Della Morte D, D'Ambrosio D, Gargiulo G, Testa G, Santis D, Galizia G, Ferrara N, Rengo F. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2005;35:723-30.
44. Ventura R, Maas R, Ruppel R, Stuhr U, Schuchert A, Meinertz T, Nienaber CA. Psychiatric conditions in patients with recurrent unexplained syncope. *Europace.* 2001;3:311-6.
45. Gracie J, Newton JL, Norton M, Baker C, Freeston M. The role of psychological factors in response to treatment in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Europace.* 2006;8:636-43.
46. Tinetti ME, Williams CS. Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *N Engl J Med.* 1997;337:1279-1284
47. Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine (Baltimore).* 1990;69:160-175
48. Lipsitz LA, Wei JY, Rowe JW. Syncope in an elderly, institutionalised population: prevalence, incidence, and associated risk. *Q J Med.* 1985;55:45-54

49. Tinetti ME, Mendes de Leon CF, Doucette JT et al. Fear of falling and fall-related efficacy in relationship to functioning among community-living elders. *J Gerontol.* 1994;49:M140-M147

Tabella I: Principali caratteristiche demografiche e cliniche di tutti i pazienti e stratificate per mortalità e ricorrenza della sincope.

	Totale (n=215)	Morte		p	Ricorrenza sincope		p
		Sì (n=37)	No (n=178)		Sì (n=70)	No (n=145)	
Età (anni)	79 ± 7	83 ± 5	77 ± 7	<0.001	77 ± 6	77 ± 6	NS
Donne (n, %)	124 (57.7)	18 (48.6)	106 (59.5)	NS	39 (55.7)	85 (58.6)	0.749
BMI (Kg/m ²)	25.0 ± 3.4	23.4 ± 3.0	25.4 ± 3.4	0.02	25.2 ± 2.7	25.6 ± 3.7	NS
Farmaci (n)	3.4 ± 2.2	4.2 ± 2.2	3.2 ± 2.2	0.01	3.2 ± 2.2	3.4 ± 2.3	0.633
CIRS (n)	7.2 ± 3.4	9.1 ± 3.1	6.7 ± 3.3	<0.001	7.0 ± 2.8	6.5 ± 3.3	NS
ADL (n)	0.6 ± 1.0	0.7 ± 0.8	0.5 ± 1.0	NS	0.8 ± 1.2	0.3 ± 0.8	0.01
IADL (n)	1.8 ± 3.0	2.6 ± 2.7	1.7 ± 2.9	NS	2.3 ± 3.6	1.0 ± 2.5	0.04
MMSE (n)	26.9 ± 3.8	25.1 ± 4.0	27.2 ± 3.7	0.007	26.0 ± 4.0	27.7 ± 2.8	0.01
GDS (n)	3.7 ± 3.6	2.8 ± 2.3	3.8 ± 3.8	NS	3.8 ± 4.2	3.8 ± 3.6	NS
Cadute (n, %)	137 (64)	22 (59)	115 (65)	NS	46 (59)	92 (63.4)	NS
Fratture (n, %)	24 (17.5)	10 (27)	27 (15)	NS	13 (27)	20 (14)	NS

BMI, Body Mass Index; CIRS, Cumulative Illness Rating Scale; ADL, Activities of Daily Living; IADL, Instrumental Activities of Daily Living; MMSE, Mini Mental State Examination; GDS, Geriatric Depression Scale;

Tabella II: specificità, sensibilità, valore predittivo positivo e negativo dei prodromi in pazienti anziani con **SINCOPE NON CARDIACA**

prodromi	Specificità (%)	Sensibilità (%)	Valore predittivo positivo (%)	Valore predittivo negativo (%)
premonizione svenimento	78,9	45	93,7	82,8
sudorazione	89,5	38,2	96,2	82,7
disturbo visus	94,7	33,6	97,8	82,9
nausea	89,5	28,2	97,4	84,7
astenia	52,6	23,7	77,5	90,9
acufeni	100	13,7	100	85,6
pallore	94,7	11,5	94,4	86,6
disagio epigastrico	94,7	9,9	93,3	86,8
testa leggera	100	8,4	100	86,3
sensazione di calore	94,7	5,3	87,5	87,3
bocca secca	100	4,6	100	86,8
palpitazione	94,7	4,6	85,7	87,4
dolore toracico	89,5	2,3	60	88,3
dispnea	84,2	2,3	50	88,9

Tabella III: specificità, sensibilità, valore predittivo positivo e negativo dei prodromi in pazienti anziani con **SINCOPE CARDIACA**

prodromo	Specificità (%)	Sensibilità (%)	Valore predittivo positivo (%)	Valore predittivo negativo (%)
astenia	76,3	47,4	22,5	9,1
premonizione svenimento	55,0	21,1	6,03	17,02
dispnea	97,7	15,8	50	11,1
dolore toracico	97,7	10,5	40	11,7
nausea	71,8	10,5	5,1	15,3
sudorazione	61,8	10,5	3,8	17,3
palpitazione	95,4	5,3	14,3	12,6
sensazione di calore	94,7	5,3	12,5	12,7
disagio epigastrico	90,1	5,3	7,1	13,2
pallore	88,5	5,3	6,3	13,4
disturbo visus	66,4	5,3	2,2	17,1
bocca secca	95,4	0	0	13,2
testa leggera	91,6	0	0	13,7
acufeni	86,3	0	0	14,4

Tabella IV: Tipi di sincope in tutti i pazienti ed in relazione alla mortalità e alla ricorrenza della sincope.

Tipo di sincope	Totale (n=215)	Morte		p	Ricorrenza sincope		p
		Sì (n=37)	No (n=178)		Sì (n=70)	No (n=145)	
Cardiaca	30 (14.0)	8 (21.7)	22 (12.3)	0.03	9 (12.8)	21 (14.4)	NS
Neuromediata	141 (65.6)	23 (62.1)	118 (66.2)	NS	48 (68.7)	93 (64.1)	NS
Altro*	19 (8.8)	2 (5.4)	17 (9.5)	0.05	4 (5.7)	15 (10.7)	0.02
Inspiegata	25 (11.6)	4 (10.8)	21 (11.8)	NS	9 (12.8)	16 (11.0)	NS

*Altro: multifattoriale e/o indotta da farmaci.

Tabella V: Analisi multivariata di alcune variabili clinico-demografiche sulla mortalità nel paziente anziano con sincope.

	OR	95.0% CI	P
Età	1.11	1.04 – 1.17	0.000
Sesso	0.60	0.30 – 1.19	0.147
Farmaci (n)	1.10	0.92 – 1.30	0.271
CIRS	1.17	1.02 – 1.33	0.018
ADL	0.96	0.59 – 1.56	0.871
IADL	1.01	0.86 – 1.17	0.921
MMSE	0.97	0.88 – 1.06	0.495
GDS	0.89	0.78 – 1.01	0.083
Tipo di sincope	0.78	0.48 – 1.27	0.324

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ADL, Activities of Daily Living; IADL, Instrumental Activities of Daily Living; MMSE, Mini Mental State Examination; GDS, Geriatric Depression Scale.

Tipo di sincope: cardiaca, neuromediata, inspiegata, altro (multifattoriale e indotta da farmaci).

Tabella VI: Analisi multivariata sulla ricorrenza della sincope.

	OR	95.0% CI	p
Età	1.03	0.97 – 1.07	.289
Sesso	1.01	0.58 – 1.77	.970
Farmaci (n)	0.94	0.81 – 1.08	.409
CIRS	1.02	0.92 – 1.13	.685
ADL	1.43	1.01 – 2.02	.043
IADL	0.92	0.80 – 1.06	.275
MMSE	0.97	0.89 – 1.04	.391
GDS	0.99	0.91 – 1.06	.783
Tipo di sincope	0.96	0.67 – 1.36	.832

CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ADL, Activities of Daily Living; IADL, Instrumental Activities of Daily Living; MMSE, Mini Mental State Examination; GDS, Geriatric Depression Scale.

Tipo di sincope: cardiaca, neuromediata, inspiegata, altro (multifattoriale e indotta da farmaci).

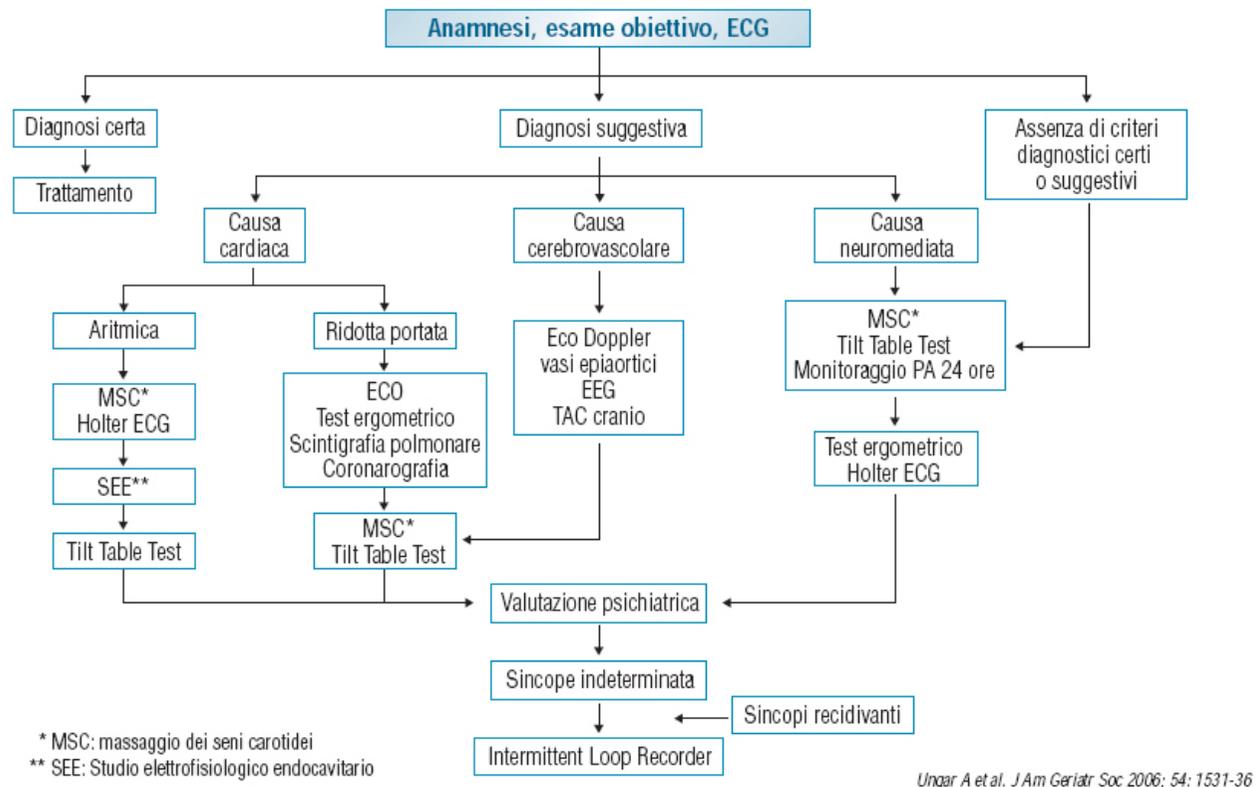


Figura 1: Protocollo diagnostico GIS

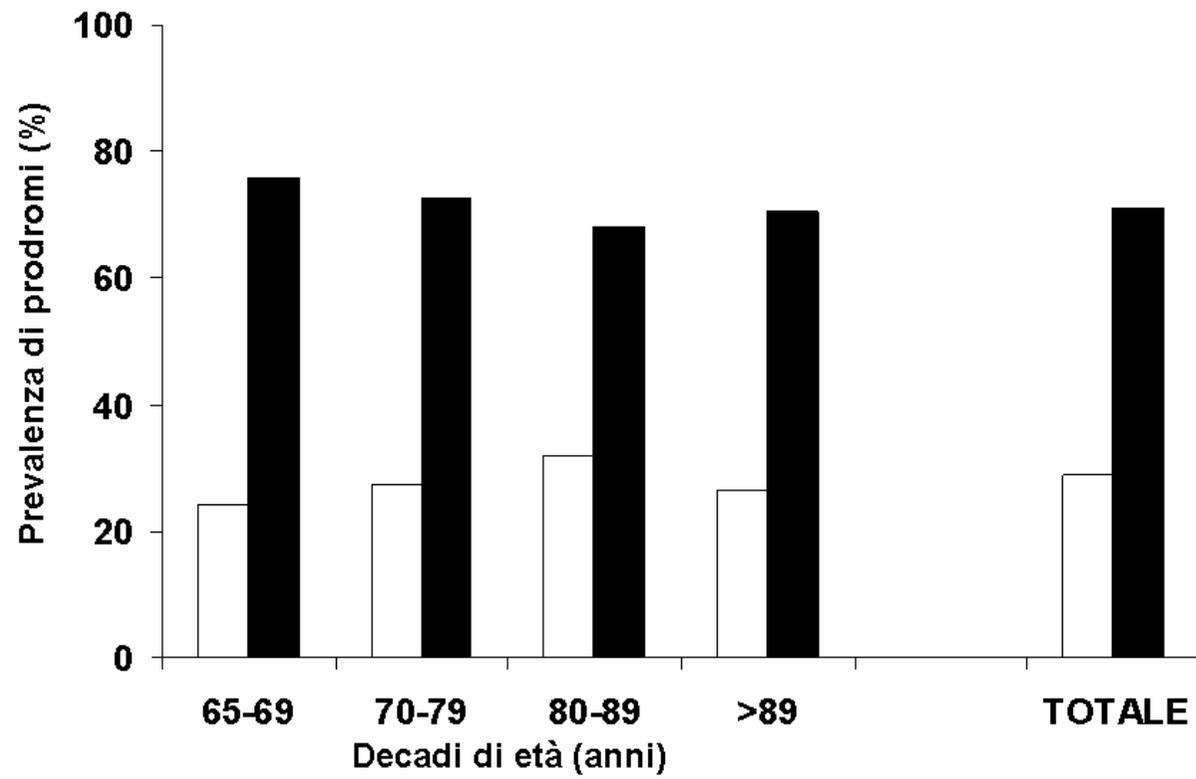


Figura 2 Prevalenza dei prodromi in tutta la popolazione studiata (totale) e prevalenza stratificata per età

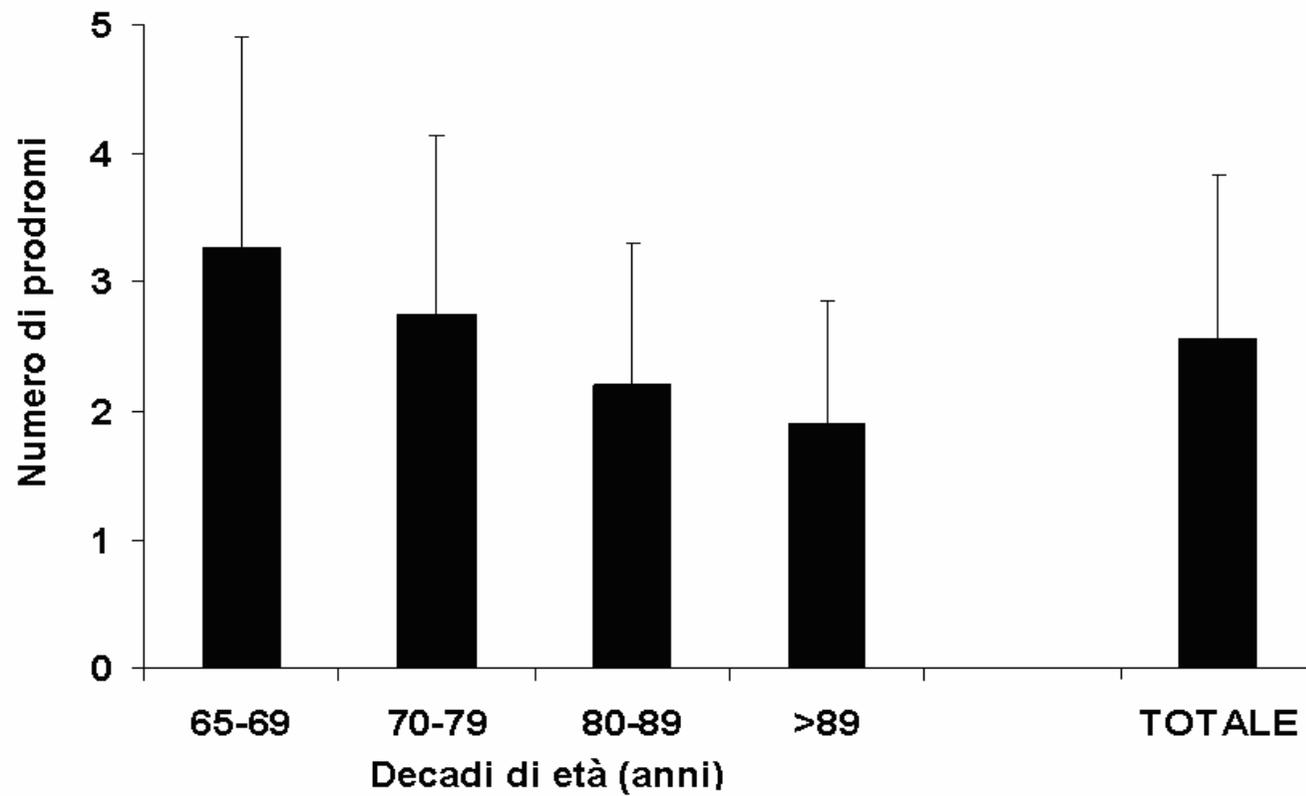


Figura 3: Media del numero dei prodromi totale e stratificata per età.

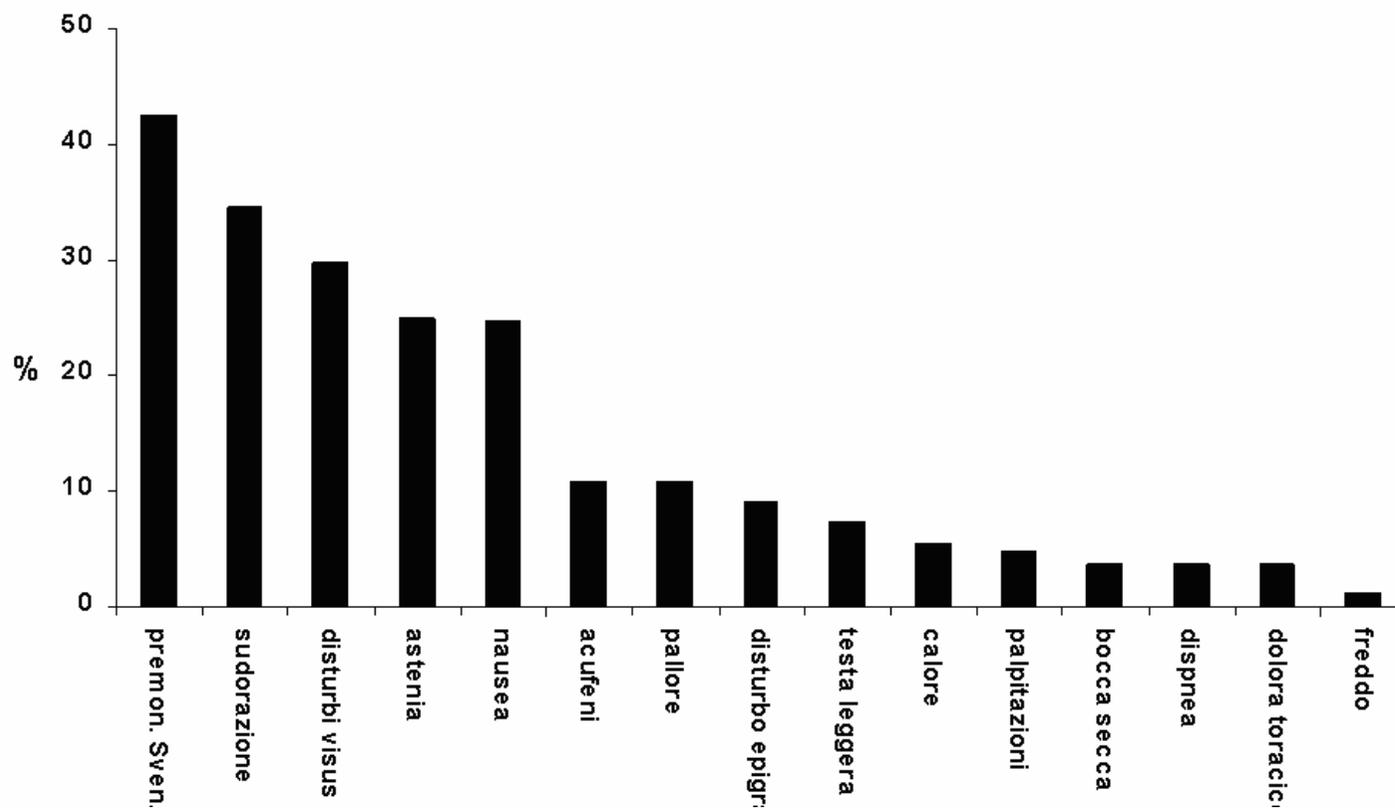


Figura 4: Prevalenza dei prodromi indipendentemente dal tipo di sincope

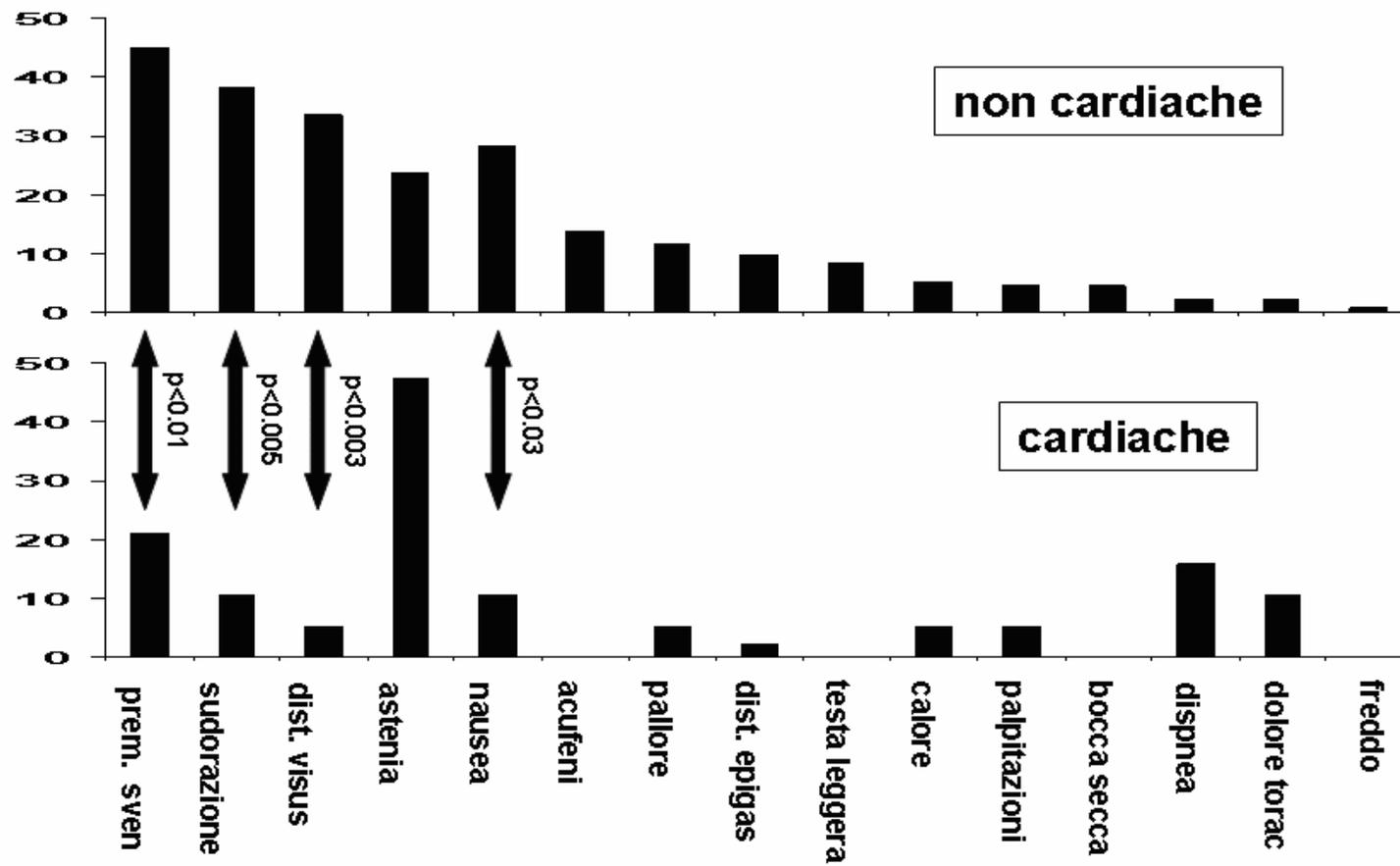


Figura 5: Prevalenza dei prodromi nelle sincopi non cardiache e cardiache

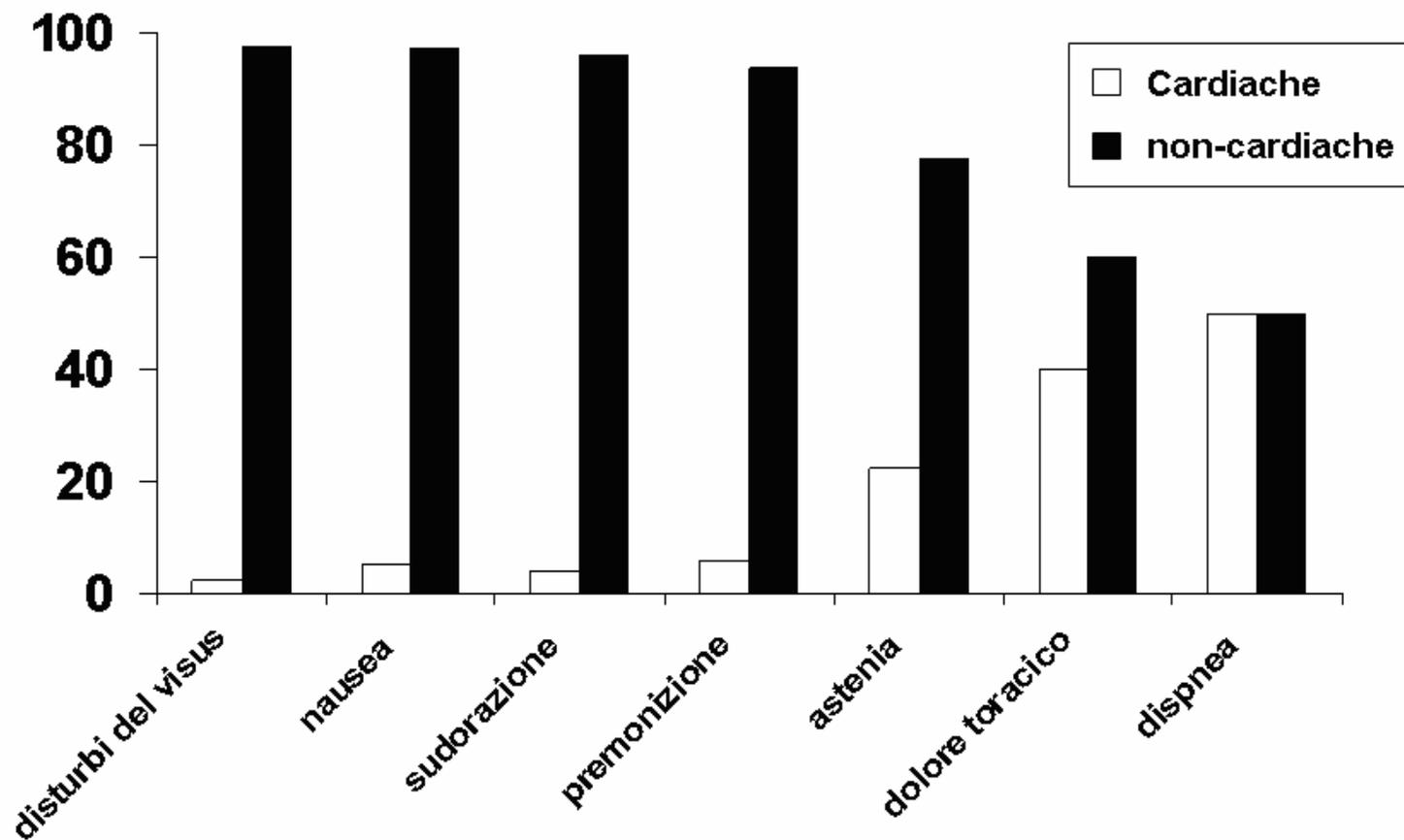


Figura 6: Valore predittivo positivo dei prodromi in relazione al tipo di sincope

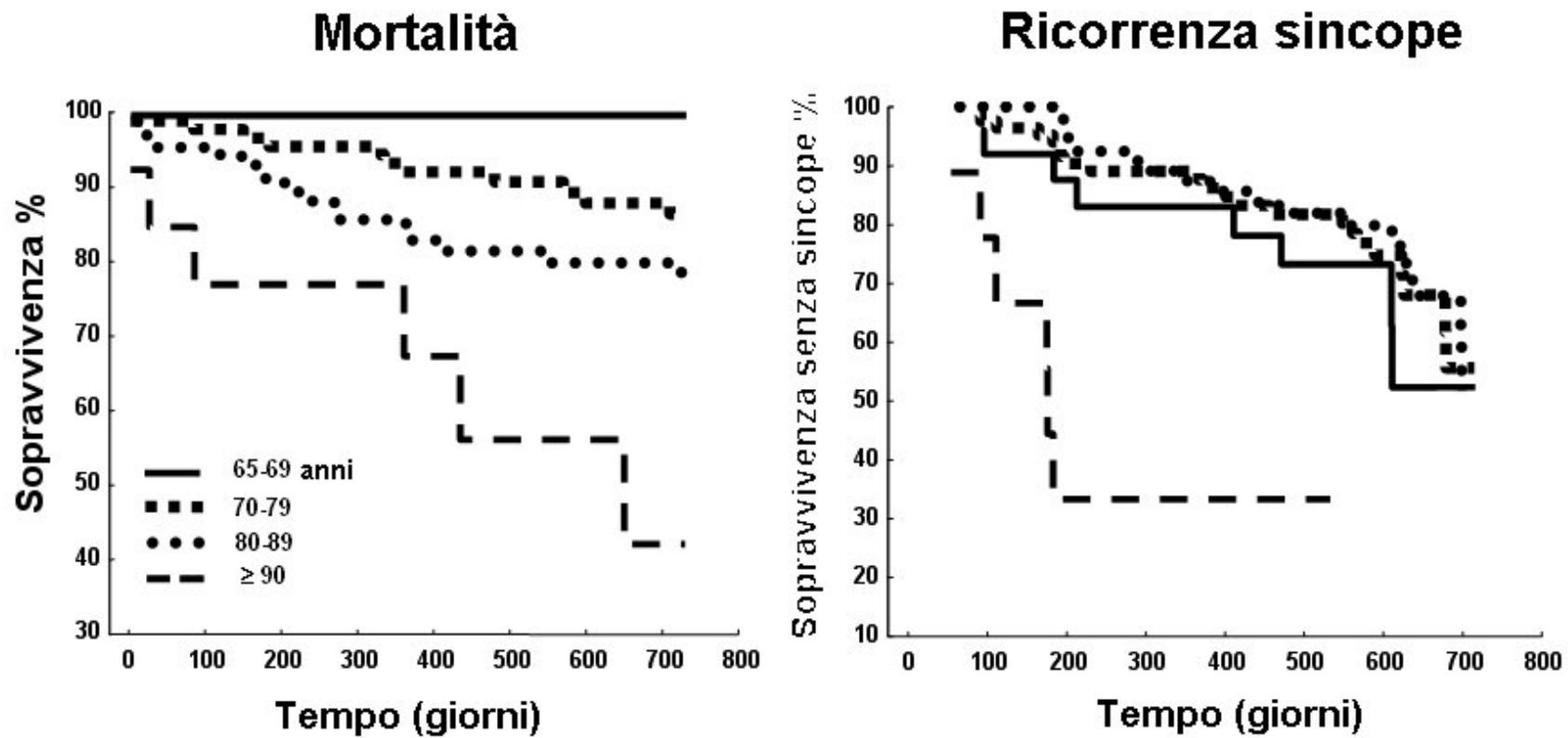


Figura 7: Curve di Kaplan-Meier sulla mortalità e sulla ricorrenza della sincope stratificate per età.

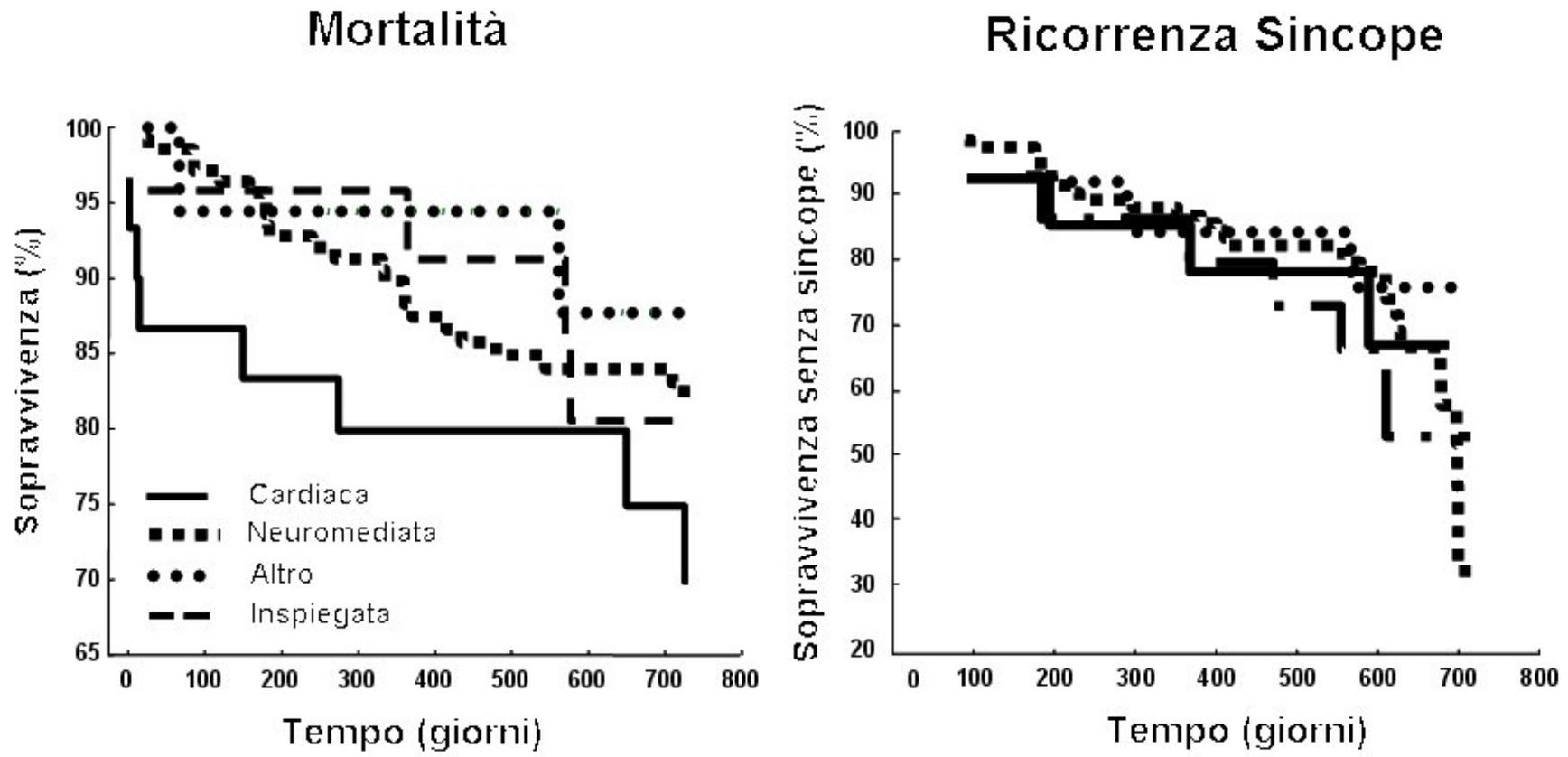


Figura 8: Curve di Kaplan-Meier sulla mortalità e sulla ricorrenza della sincope stratificate per tipo di sincope.