

Comparación de metoprolol versus clonazepam como tratamiento de primera intención en pacientes con síncope neurocardiogénico

Manlio F. Márquez,* Karla Urias-Medina, Jorge Gómez-Flores, Ayax Sobrino, Arturo Sotomayor-González, Antonio González-Hermosillo y Manuel Cárdenas

Departamento de Electrocardiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 11 de junio de 2008

Aceptado: 04 de julio de 2008

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia de metoprolol versus clonazepam como tratamiento de primera intención en pacientes con síncope neurocardiogénico.

Material y métodos: Se llevó a cabo estudio prospectivo, longitudinal y aleatorizado en el que se evaluó el efecto del metoprolol (50 mg dos veces al día) versus clonazepam (0.5 mg una vez al día) sobre la sintomatología asociada a los tres meses y la recurrencia de síncope a 12 meses. La distribución de los datos fue normal, el análisis estadístico se realizó por métodos paramétricos considerándose significancia estadística una $p \leq 0.05$.

Resultados: De 54 pacientes, 32 fueron tratados con metoprolol y 22 con clonazepam. No hubo diferencias en las características basales entre ambos grupos. El número de síntomas por paciente se redujo en el grupo de metoprolol de 5.2 ± 2.5 a 1.9 ± 2.1 ($p < 0.001$), y en el grupo de clonazepam de 5.5 ± 2.5 a 1.5 ± 2.2 ($p < 0.001$). La recurrencia de síncope a los 12 meses fue de 10% en el primer grupo y de 5% en el grupo de clonazepam, sin diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones: El tratamiento con metoprolol o clonazepam disminuye en forma significativa los síntomas de distonía neurovegetativa asociados y la recurrencia de síncope es similar con ambos tratamientos.

Palabras clave:

Síncope neurocardiogénico, metoprolol, clonazepam, prueba de inclinación

SUMMARY

Objective: We compared the effects of a metoprolol and clonazepam in patients with neurocardiogenic syncope.

Methods: We compared the effects of a metoprolol and clonazepam in a prospective, randomised trial in 54 patients. Patients were randomly assigned to metoprolol (starting dose 50 mg bid) or clonazepam (starting dose 0.5 mg qd). We assessed a primary combined endpoint of syncope and pre-syncope on a follow-up of 12 months.

Results: The primary combined endpoint of syncope and pre-syncope occurred in the metoprolol group in 3, 4, and 10% of patients at 3, 6, and 12 months respectively. In the clonazepam group it was no recurrence in the first 6 months, and 5% recurrence at 12 months follow-up (non significant differences between groups). Clinical symptoms commonly associated with neurally mediated syncope were decreased similarly in both treatment groups, in the metoprolol group from 5.2 ± 2.5 to 1.9 ± 2.1 ($p < 0.001$) and in the clonazepam group from 5.5 ± 2.5 to 1.5 ± 2.2 ($p < 0.001$).

Conclusions: Pharmacological treatment of neurocardiogenic syncope with metoprolol or clonazepam resulted in similar prevention of syncope and presyncope. Both treatments decreased clinical symptoms but complete symptomatic resolution was rarely observed.

Key words:

Neurocardiogenic syncope, metoprolol, clonazepam, head tilt-test

Introducción

Los resultados de los diferentes estudios sobre el tratamiento del síncope neurocardiogénico han demostrado la eficacia de múltiples fármacos, incluyendo bloqueadores de los receptores betaadrenérgicos (betabloqueadores), algunos antiarrítmicos con efecto anticolinérgico (disopiramida), mineralocorticoides (fludrocortisona), inhibidores de la recaptura de serotonina (paroxetina), etcétera.¹ Se ha

propuesto la utilidad del clonazepam, un derivado benzodiazepínico, para prevenir la recurrencia del síncope en pacientes refractarios a otras terapias.² El presente estudio se planeó para comparar la eficacia del tratamiento farmacológico de primera intención en el síncope neurocardiogénico con metoprolol, fármaco betabloqueador selectivo de receptores beta-1 adrenérgicos, o con clonazepam, fármaco benzodiazepínico, en pacientes con síncope neurocardiogénico confirmado mediante prueba de inclinación positiva.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Manlio F. Márquez. Departamento de Electrocardiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Juan Badiano 1, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14080 México D.F., México. Tel.: (55) 5513 3740. Fax: (55) 5573 0994. Correo electrónico: manliomarquez@yahoo.com

Material y métodos

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de síncope neurocardiogénico confirmado mediante prueba de inclinación. Se realizó un muestreo consecutivo: se captaron pacientes con diagnóstico de síncope neurocardiogénico confirmado mediante prueba de inclinación realizada en el Departamento de Electrocardiología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", centro hospitalario de tercer nivel de atención especializado en cardiología. Se solicitó su participación voluntaria cuando dicha prueba fue positiva.

Los objetivos del estudio fueron:

1. Comparar el efecto del metoprolol *versus* clonazepam como tratamiento de primera intención en pacientes con síncope neurocardiogénico en la recurrencia de síncope en un seguimiento a 12 meses.
2. Comparar los efectos del metoprolol y clonazepam como tratamiento de primera intención en pacientes con síncope neurocardiogénico en la reducción de la sintomatología asociada a distonía neurovegetativa en un seguimiento a tres meses.

Los criterios de inclusión fueron historia clínica completa (incluyendo evaluación cardiovascular y neurológica), exámenes de laboratorio de rutina normales (biometría hemática, química sanguínea de cuatro elementos y electrolitos séricos), electrocardiograma de 12 derivaciones de superficie en reposo, prueba de inclinación positiva (espontánea o farmacológica). Los criterios de exclusión fueron enfermedades concomitantes que expliquen el síncope, ya fuesen cardíacas, neurológicas o de otro tipo; padecer cualquier otra enfermedad cardiovascular o neurológica. El criterio de eliminación fue la falta de apego al tratamiento.

Definiciones

Síncope neurocardiogénico: Pérdida transitoria y abrupta del estado de alerta asociada a hipotensión arterial sistólica (menor de 80 mmHg) o bradicardia (menos de 60 lpm) durante una prueba de inclinación con fines diagnósticos.

Respuesta del síncope al tratamiento: Se considerará un tratamiento exitoso cuando prevenga la recurrencia del síncope en los 12 meses que dure el estudio.

Recurrencia del síncope: Repetición del síncope durante el tiempo de estudio.

Respuesta de la sintomatología de distonía neurovegetativa al tratamiento: Se considerará tratamiento exitoso cuando se eliminen los síntomas de distonía neurovegetativa. Cuando el tratamiento disminuya, sin eliminarlos, ya sea la frecuencia o intensidad de la sintomatología de distonía neurovegetativa, se considerará como "parcialmente exitoso".

Prueba de inclinación

La prueba de inclinación se realizó en la forma convencional. A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, exámenes de laboratorio de rutina, electrocardiograma de 12 derivaciones y se descartó la presencia de otra patología

asociada como causa de síncope. Se sometieron a un reto ortostático por medio de la prueba de inclinación que se realizó como paciente externo (ambulatorio), durante la mañana, entre las 9 y 11 horas, en ayuno, en una habitación aislada con luz tenue. Los pacientes fueron canalizados con solución salina normal (0.9%) para mantener una vena periférica permeable. Se obtuvo monitoreo electrocardiográfico continuo (Electronics for Medicine, USA).

La prueba se llevó a cabo en una mesa con un soporte en los pies con capacidad de giro en forma súbita a 70° sobre la horizontal. Se colocó al paciente en decúbito supino a 0°, sujetando la región toracoabdominal a la mesa mediante una banda de plástico, y se mantuvo así durante cinco minutos antes de iniciar el reto ortostático. Posteriormente se llevó a 70° manteniendo la posición de pie. Se realizaron determinaciones de la presión arterial cada cinco minutos y cada minuto en caso de aparición de los síntomas. La prueba se suspendió al momento de que el sujeto desarrolló síncope junto con disminución de la frecuencia cardíaca a menos de 40 lpm, asistolia o hipotensión arterial sistémica (tensión arterial menor de 90/60 mmHg).

Los pacientes se dividieron en tres grupos con base en la respuesta cronotrópica y hemodinámica, y de acuerdo con la clasificación propuesta por Sutton:³

1. **Síncope vasodepresor**, cuando la frecuencia cardíaca se incrementó en forma inicial para después disminuir menos de 10% de la del pico máximo, con hipotensión durante el síncope.
2. **Síncope cardioinhibitorio**, cuando la frecuencia cardíaca disminuyó a menos de 40 latidos por minuto en el momento del síncope durante más de 10 segundos o hubo asistolia mayor de tres segundos, esto acompañado o precedido de hipotensión.
3. **Síncope mixto**, cuando la frecuencia cardíaca aumentó al inicio de la prueba y posteriormente disminuyó, manteniéndose por arriba de 40 lpm, o cuando la frecuencia cardíaca disminuyó a menos de 40 lpm por menos de 10 segundos o con asistolia menor de tres segundos. La hipotensión precedió o acompañó a la bradicardia.

A todos los pacientes se les aplicó un cuestionario al inicio del tratamiento y cada tercer mes hasta completar un seguimiento de 12 meses, el cual indagó la sintomatología asociada al síncope: fatiga, cefalea, disnea, diaforesis, mareo, palidez, náusea, palpitaciones y temblor. Todos los pacientes recibieron las mismas indicaciones generales: hacer su vida normal, no utilizar otras medidas no prescritas por este servicio (dietas, medias elásticas, remedios caseros, tés, descongestionantes nasales o antigripales, etcétera).

Los pacientes fueron asignados a cada tratamiento de acuerdo con la terminación del número de registro del Instituto. Aquellos cuyo registro terminaba en número par fueron tratados con 50 mg de metoprolol (Lopreso®) vía oral, cada 12 horas, y los pacientes con registro non recibieron clonazepam (Rivotril®), cinco gotas (0.5 mg) disueltas en ½ vaso de agua cada mañana. Fueron citados cada mes por tres meses para valorar síntomas y efectos secundarios. En caso de recurrencia de síncope o persistencia de sintomato-

logía de distonía neurovegetativa al mes, se aumentó la dosis de metoprolol a 100 mg cada 12 horas o de clonazepam a 10 gotas (1.0 mg) disueltas en ½ vaso de agua cada mañana. El seguimiento continuó cada tres meses hasta completar un año.

Análisis estadístico

Se realizaron medidas de dispersión como media, desviación estándar, máxima y mínima. Se utilizó estadística no paramétrica para la comparación de variables relacionadas usando la prueba de Wilcoxon para rangos asignados; se consideró significativa una $p < 0.05$ a dos colas. También se realizó una curva de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia libre de síncope en el grupo con clonazepam, metoprolol y en la población total.⁴

Consideraciones éticas

Este protocolo, incluyendo su carta de consentimiento informado, fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (número de registro 00-285).

Resultados

Población estudiada. Se incluyeron 63 pacientes que aceptaron participar en el estudio. Inicialmente fueron asignados 34 a metoprolol y 29 a clonazepam (Figura 1). Hubo una pérdida de nueve pacientes en el seguimiento a tres meses (dos en el grupo asignado a metoprolol y siete en el grupo asignado a clonazepam), por lo que el presente análisis se realizó con los 54 pacientes restantes, siendo 39 mujeres y

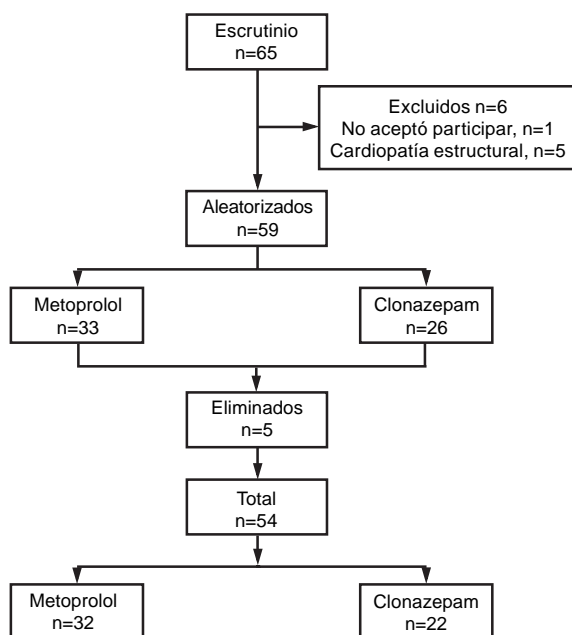


Figura 1. Diagrama de flujo de la población estudiada.

Cuadro I. Características demográficas y respuestas hemodinámicas observadas durante la prueba de inclinación (PI) en los pacientes analizados

	Metoprolol n=32	Clonazepam n=22	Total n=54	p
Edad	21.9±11.5	22±12.5	22±11.8	0.968
Mujeres	25 (78%)	13 (62%)	38 (72%)	0.581 Φ
Respuesta hemodinámica (VASIS) observada en la PI				
Cardioinhibitoria	7 (22%)	2 (9.5%)	9 (17%)	0.096
Vasodepresora	5 (16%)	5 (24%)	10 (19%)	1.000
Mixta	20 (62%)	15 (66.5%)	35 (64%)	0.303

Estadística utilizada: *Levene para igualdad de varianzas, Φ Prueba binomial basada en la aproximación de Z, **Chi cuadrada.

15 hombres; la edad promedio fue de 22 ± 11.8 años (intervalo de siete a 62 años). Treinta y dos pacientes recibieron tratamiento con metoprolol y 22 con clonazepam. No hubo diferencias significativas en las características basales ni en los síntomas asociados con la distonía neurovegetativa entre ambos grupos (Cuadro I). La respuesta hemodinámica en la prueba de inclinación fue en 16 y 23% vasodepresora, 22 y 9% cardioinhibitoria, y 62 y 68% mixta, en el grupo tratado con metoprolol y clonazepam, respectivamente.

Respuesta del síncope al tratamiento. La recurrencia de síncope a los tres, seis y 12 meses de seguimiento fue de 3, 4 y 10% en el grupo con metoprolol. En el grupo de clonazepam no hubo recurrencia en los primeros tres y seis meses, y la recurrencia a 12 meses fue de 5%. El análisis estadístico a 12 meses no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (Figura 2).

Sintomatología de distonía neurovegetativa y respuesta al tratamiento. La incidencia de los nueve síntomas considerados de origen neurovegetativo en el grupo total antes del inicio del tratamiento fue fatiga 69%, cefalea 61%, disnea 56%, diaforesis 46%, mareo 93%, palidez 56%, náusea

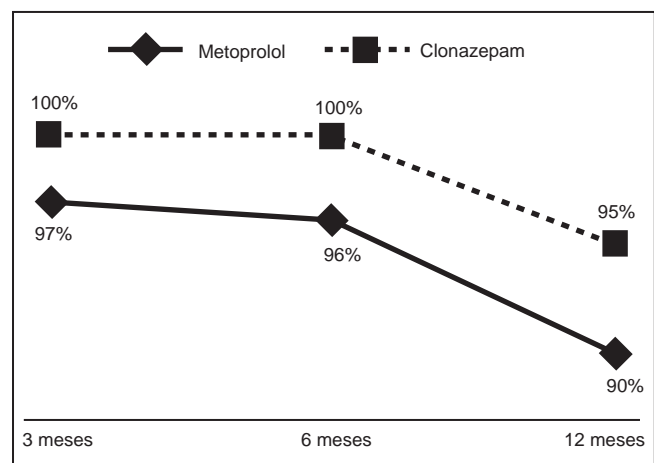


Figura 2. Curva actuarial de seguimiento “libre de síncope” en ambos grupos de tratamiento.

Cuadro II. Sintomatología basal y al tercer mes después del inicio del tratamiento con metoprolol o clonazepam

	Metoprolol n= 32				Clonazepam n=22			
	Basal n (%)	3er mes n (%)	δ (% de cambio)	p	Basal n (%)	3er mes n (%)	δ (% de cambio)	p
Fatiga	23 (72)	6 (19)	74	0.000	14 (64)	5 (23)	64.3	0.003
Cefalea	17 (53)	7 (22)	59	0.008	16 (73)	5 (23)	68.7	0.001
Disnea	16 (50)	6 (19)	62.5	0.004	14 (64)	2 (9)	85.8	0.001
Diaforesis	14 (44)	6 (19)	57.2	0.007	11 (50)	3 (14)	72.7	0.011
Mareo	29 (91)	18 (56)	38	0.001	21 (96)	9 (41)	57.2	0.001
Palidez	18 (56)	6 (19)	66.7	0.001	12 (55)	2 (9)	83.4	0.001
Nausea	16 (50)	5 (16)	68.7	0.000	12 (55)	2 (9)	83.4	0.001
Palpitaciones	21 (66)	11 (34)	47.7	0.002	14 (64)	3 (14)	78.6	0.002
Temblor	10 (31)	0 (0)	100	0.002	7 (32)	3 (14)	57.2	0.046

Estadística utilizada: Prueba de rangos señalados de Wilcoxon.

52%, palpitaciones 65% y temblor 32%. En ambos grupos, todos los síntomas mejoraron a los tres meses de tratamiento (Cuadro II). El número de síntomas por paciente en el grupo de metoprolol se redujo de 5.2 ± 2.5 a 1.9 ± 2.1 ($p < 0.001$) y en el grupo de clonazepam de 5.5 ± 2.5 a 1.5 ± 2.2 ($p = 0.017$) (Cuadro II). El número de pacientes con resolución total de la sintomatología a los tres meses de seguimiento fue de 28.1% con metoprolol y de 27.8% con clonazepam, mientras que la resolución parcial (la mejoría de los síntomas) fue de 53% con metoprolol y 59% con clonazepam, diferencias sin significancia estadística entre grupos.

Efectos colaterales. Solamente un paciente asignado al grupo de clonazepam tuvo que suspender el tratamiento debido a somnolencia excesiva (hipersomnolia diurna que le impedía trabajar). Ningún paciente del grupo con metoprolol presentó efectos secundarios ni tuvo que suspender el tratamiento.

Limitaciones del estudio. Por no contar con un grupo control no se puede descartar un efecto placebo.

Discusión

La incidencia de síncope neurocardiogénico se considera relativamente alta en nuestro medio, aunque no existen estudios epidemiológicos nacionales. Las investigaciones acerca de la fisiopatología del síncope neurocardiogénico han revelado que se trata de un proceso complejo en el que intervienen factores neurales, endocrinos, cronotrópicos y hemodinámicos.¹ Se han descrito múltiples medidas para el tratamiento de estos sujetos, por lo que se justifica investigar la respuesta al tratamiento con diferentes agentes farmacológicos ya que ello puede repercutir en un manejo más racional. La evidencia disponible sugiere que el tratamiento debe individualizarse para cada paciente ya que existen múltiples medidas, incluyendo las farmacológicas, que han sido informadas como útiles para el tratamiento de estos enfermos, por lo que es necesario hacer la comparación de

estos métodos para conocer aquel que tenga mayor capacidad de prevenir los episodios de síncope, así como aquel capaz de mejorar significativamente los síntomas relacionados con esta distonía neurovegetativa.

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con intolerancia ortostática son la prevención de los episodios de síncope y presíncope, y la resolución de la sintomatología asociada. Los resultados de diferentes estudios sobre el tratamiento del síncope neurocardiogénico han señalado una posible eficacia de múltiples fármacos, incluyendo bloqueadores de los receptores betaadrenérgicos (betabloqueadores), algunos antiarrítmicos con efecto anticolinérgico (disopiramida), mineralocorticoides (fludrocortisona), inhibidores de la recaptura de serotonina (paroxetina) y benzodiazepínicos (clonazepam), entre otros.^{1-3,5-7} También se han propuesto medidas no farmacológicas tales como la ingesta de sal, agua, ejercicio aeróbico y respiración controlada.^{1,8}

Aunque la eficacia de los betabloqueadores ha sido cuestionada, existen múltiples estudios que señalan un beneficio agudo con el empleo de betabloqueadores. Gieletrak⁹ realizó una segunda prueba de inclinación bajo propranolol intravenoso en pacientes con una prueba positiva y observó que este betabloqueador fue efectivo para prevenir la positividad en la segunda prueba en 53% de los pacientes. Ventura y colaboradores¹⁰ observaron que los betabloqueadores redujeron significativamente la recurrencia de síncope (ocho de 28 pacientes bajo fármaco *versus* 20/28 bajo placebo, a un año de seguimiento). La controversia existe porque en otros estudios controlados no se logró observar ningún beneficio con los betabloqueadores.¹¹ Sin embargo, uno de estos estudios utilizó atenolol, fármaco que desde los estudios no controlados había demostrado ser ineficaz para el tratamiento del síncope neurocardiogénico.¹²

En el presente estudio se investigó el efecto sobre la recurrencia de síncope y la resolución de la sintomatología de distonía neurovegetativa en un grupo de pacientes con síncope neurocardiogénico confirmado mediante prueba de inclinación positiva. Se compararon dos fármacos, el metoprolol,

un betabloqueador selectivo de receptores beta-1 adrenérgicos, y el clonazepam, un derivado benzodiazepínico con efecto sobre los neurotransmisores a nivel del sistema nervioso central. Para homogeneizar los grupos, ambos recibieron las mismas medidas higiénico-dietéticas.

Efectos sobre el síncope. Ambos esquemas de tratamiento tuvieron efecto benéfico para prevenir las recurrencias de síncope en un seguimiento a 12 meses, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos. La tasa de recurrencia observada fue similar a la informada en la literatura médica. Es importante señalar que no todos los betabloqueadores funcionan igual en pacientes con síncope neurocardiogénico. Los únicos agentes que han demostrado tener utilidad en estudios aleatorizados donde se han comparado con placebo son el pindolol y el metoprolol. Otros agentes, como el atenolol, no han demostrado ser eficaces para prevenir la recurrencia de síncope. Por esto se decidió valorar un solo un agente betabloqueador y se escogió el metoprolol, debido a que al carecer de efecto simpático-mimético intrínseco no se asocia con la aparición de palpitaciones que puede producir el pindolol.

Efectos sobre la sintomatología. Sin constituir una regla, la mayoría de pacientes que sufren síncope neurocardiogénico presenta múltiples síntomas asociados, ya sea como pródromos del síncope o en forma intercrítica. De hecho, muchas veces son estos síntomas los que obligan al paciente a buscar atención médica. Para fines de este estudio se seleccionaron nueve síntomas que frecuentemente refieren los pacientes: fatiga, cefalea, disnea, diaforesis, mareo, palidez, náusea, palpitaciones y temblor. Del total de pacientes, el síntoma más frecuente fue el mareo (93%), seguido por la fatiga (69%), las palpitaciones (65%) y la cefalea (61%). El número de síntomas por paciente en el grupo de metoprolol se redujo de 5.2 ± 2.5 a 1.9 ± 2.1 ($p < 0.001$) y en el grupo de clonazepam de 5.5 ± 2.5 a 1.5 ± 2.2 ($p = 0.017$). En los pacientes tratados con metoprolol hubo reducción significativa del mareo, palidez y palpitaciones, mientras que con el clonazepam se observó disminución significativa del temblor en un seguimiento de tres meses. Cabe señalar que aunque en la mayoría de los sujetos los síntomas se redujeron, hubo

resolución completa solo en 28% de los pacientes con metoprolol y en 27% de los pacientes con clonazepam. Solo uno de los síntomas desapareció en todos los pacientes y fue el temblor, en el grupo de metoprolol. El hecho de que no se haya observado diferencia estadísticamente significativa en la resolución de los síntomas entre ambos grupos, traduce que el efecto de ambos tratamientos fue similar. La recurrencia de síncope a los 12 meses de seguimiento es similar con ambos tratamientos (10 y 5%, respectivamente).

Referencias

1. **Hermosillo AG, Márquez MF, Jáuregui-Renaud K, Cárdenas M.** Orthostatic hypotension, 2001. *Cardiol Rev* 2001;9:339-347.
2. **Kadri NN, Hee TT, Rovang KS, Mohiuddin SM, Ryan T, Ashraf R, et al.** Efficacy and safety of clonazepam in refractory neurally mediated syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:307-314.
3. **Sutton R, Petersen M, Brignole M.** Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992;2:180-183.
4. **Dawson-Saunders B, Trapp RG.** Bioestadística médica. México: El Manual Moderno; 1997. pp. 223-248.
5. **Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D, Temesy-Armos P, Han H, Elliot L.** Usefulness of fluoxetine hydrochloride for prevention of resistant upright tilt induced syncope. *PACE* 1993;16:458-456.
6. **Ward CR, Gray JC, Gilroy JJ, Kenny RA.** Midodrine: A role in the management of neurocardiogenic syncope. *Heart* 1998;79:45-49.
7. **Girolamo ED, Di Lorio 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;33:1227-1230.
8. **Jáuregui-Renaud K, Márquez MF, Hermosillo AG, Sobrino A, Lara JL, Kostine A, et al.** Paced breathing can prevent vasovagal syncope during head-up tilt testing. *Can J Cardiol* 2003;19:698-700.
9. **Gielerak G, Makowski K, Cholewa M.** Prognostic value of head-up tilt test with intravenous beta-blocker administration in assessing the efficacy of therapy in patients with vasovagal syncope. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:65-72.
10. **Ventura R, Maas R, Zeidler D, Schoder V, Nienaber CA, Schuchert A, et al.** A randomized and controlled pilot trial of beta-blockers for the treatment of recurrent syncope in patients with a positive or negative response to head-up tilt test. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:816-821.
11. **Brignole M.** Randomized clinical trials of neurally mediated syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S64-S69.
12. **Madrid AH, Ortega J, Rebollo J, Manzano JG, Segovia JG, Sánchez A, et al.** Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: A prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:554-559.