

LETTERE AL DIRETTORE

Tilt test potenziato con nitroglicerina: gli esami non finiscono mai (perché sarebbe opportuno istituire un registro del tilt test con nitroglicerina eseguito secondo il Protocollo Italiano)

Angelo Bartoletti

G Ital Aritmol Cardioslim 2002;3:164-166

Unità Operativa di Cardiologia
Ospedale Nuovo San Giovanni di Dio, Firenze

Il tilt test potenziato con nitroglicerina è stato introdotto nella pratica clinica da un gruppo di ricercatori italiani all'inizio degli anni Novanta,¹ ed è stato dagli stessi successivamente perfezionato con la somministrazione orale dello stressor farmacologico.² Il test alla nitroglicerina consente un tasso di positività all'incirca doppio rispetto al test passivo secondo il protocollo di Westminster,² e sovrapponibile a quello del test all'isoproterenolo.³ Rispetto a quest'ultimo peraltro il test alla nitroglicerina risulta di più semplice esecuzione, più sicuro e meglio tollerato.^{4,5}

Grazie a queste favorevoli caratteristiche il test alla nitroglicerina ha conosciuto una rapida diffusione sia in Italia che in Europa. In conseguenza di questo, e nel tentativo di ridurre la durata del test, numerose modifiche sono state via via apportate dai diversi Centri, talora con un certo grado di arbitrarietà, rispetto al protocollo proposto originariamente.⁶⁻¹² Per questo motivo alla fine del 1999 le principali Associazioni aritmologiche italiane (AIAC, Area Aritmie ANMCO) hanno istituito una task-force con lo scopo di definire la più appropriata metodologia del test sulla base delle evidenze scientifiche allora disponibili. Particolare attenzione è stata dedicata ad alcuni punti di particolare controversia quali durata della fase passiva del test, tipo e dosaggio del farmaco impiegato per il potenziamento, durata dell'ortostatismo dopo il potenziamento farmacologico.

Il risultato di tale lavoro è la modalità di esecuzione del tilt test secondo il cosiddetto "Protocollo Italiano".¹³⁻¹⁴ Nelle intenzioni degli autori il suddetto protocollo, redatto in parte sotto forma di consenso tra esperti sull'argomento, avrebbe dovuto realizzare il migliore compromesso tra durata del test e sua resa diagnostica, e avrebbe dovuto consentire ai diversi Centri che si occupano dell'argomento di operare secondo modalità affini e confrontabili. Seppure accolto fin dall'inizio con un discreto favore, il Protocollo Italiano non ha finora ricevuto a livello internazionale l'attenzione che avrebbe meritato, prova ne sia il fatto che ancora oggi vengono proposti sulle principali Riviste scientifiche nuovi protocolli di esecuzione del tilt test con nitroglicerina motivati da una mancata standardizzazione della metodica.¹⁵⁻¹⁶ Le principali cause di questo sono le seguenti:

– Anzitutto, il Protocollo è stato messo a punto analizzando retrospettivamente dati già pubblicati in

altri Studi e pertanto costituisce uno strumento "teorico".

- Secondariamente, i dati sono stati pubblicati su Riviste a relativamente bassa diffusione.
- Infine, il panel degli esperti era (giustamente) tutto italiano, e questo ha portato (per motivi "politici" certamente comprensibili anche se non del tutto giustificabili) a una insufficiente enfasi sul Protocollo Italiano in sede di altri possibili strumenti di diffusione quali le Linee Guida internazionali.¹⁷

Al di là di tutte le suddette considerazioni, il limite maggiore del Protocollo è oggettivamente rappresentato dalla mancanza di una validazione clinica prospettica su ampia scala. In assenza di questa il Protocollo rimane uno strumento, quantunque pregevole, assolutamente autoreferenziale.

Inoltre, successivamente alla pubblicazione del lavoro la Ditta produttrice della nitroglicerina spray ha modificato il dosaggio della preparazione commerciale del farmaco. Così, mentre il Protocollo Italiano raccomanda la somministrazione orale di 0,4 mg di nitroglicerina, la formulazione del farmaco attualmente in commercio è dosata a 0,3 mg di principio attivo per erogazione. Tale variazione di dosaggio è stata motivata dall'adeguamento alle nuove normative comunitarie che limitano l'utilizzo dei clorofluorocarburi: pertanto l'originale veicolo gassoso del principio attivo è stato sostituito con un veicolo alcolico. Quantunque la Ditta produttrice dichiara una biodisponibilità del principio attivo equivalente per entrambe le preparazioni, e pertanto un sovrapponibile effetto antianginoso, non sono disponibili dati relativi all'utilizzo diagnostico della nuova preparazione commerciale del farmaco nel settore specifico della sincope.

Sulla base di quanto esposto appare evidente per quali motivi sarebbe opportuno istituire un registro del tilt test secondo il Protocollo Italiano e quale possa essere il rationale di una simile iniziativa: anzitutto la validazione clinica del test nel "mondo reale", in base al tasso di positività e alla specificità su un numero sufficientemente elevato di pazienti con sincope e di soggetti di controllo, reclutati da un ampio numero di Centri preferibilmente non tutti di elevata specialità.

Possibili obiettivi secondari di uno studio con simili caratteristiche potrebbero essere la valutazione del nuo-

vo dosaggio di nitroglicerina spray, la valutazione del test nei pazienti con cardiopatia (generalmente non arruolati nei lavori relativi alla metodologia del tilt test) e l'analisi del fenomeno delle pause post-sincopali. Quest'ultimo aspetto del test, finora scarsamente valorizzato,^{13,18} appare di particolare attualità ai fini della correlazione clinico-elettrocardiografica tra i reperti che accompagnano la sincope indotta da tilt test e quella spontanea in caso di documentazione mediante il loop recorder impiantabile.¹⁹

Diversi aspetti metodologici dello studio della sincope già fanno parte del programma realizzativo 2002-2003 dell'AIAC. Appare pertanto opportuno che, se sufficientemente condiviso, il progetto di registro del tilt test sia incluso in tale programma associativo consentendo una sollecita raccolta dei dati a partire dai non pochi Centri italiani che già da tempo operano secondo modalità predefinite e sovrapponibili.

Bibliografia

1. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, et al. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1994;127:103-111.
2. 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.
3. Raviele A, Giada F, Brignole M, et al. Comparison of diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low-dose isoproterenol test in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000;85:1194-1198.
4. Kapoor WN, Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol: a nonspecific test. *Ann Intern Med* 1992;116:358-363.
5. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:263-275.
6. Aerts A, Dendale P, Strobel G, Block P. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1997;133:504-507.
7. Natale A, Sra J, Akhtar M, et al. Use of sublingual nitroglycerin during head-up tilt table testing in patients >60 years of age. *Am J Cardiol* 1998;82:1210-1213.
8. Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 1998;135:564-570.
9. Ammirati F, Colivicchi F, Biffi A, et al. Head-up tilt testing potentiated with low-dose sublingual isosorbide dinitrate: a simplified time-saving approach for the evaluation of unexplained syncope. *Am Heart J* 1988;135:671-676.
10. Bartoletti A, Gaggioli G, Menozzi C, et al. Head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin. A randomized trial of the contribution of a drug-free phase and a nitroglycerin phase in

- the diagnosis of neurally mediated syncope. *Europace* 1999;1:183-186.
11. Kurbaan AS, Franzen AC, Bowker TJ, et al. Usefulness of tilt test-induced patterns of heart rate and blood pressure using a two-stage protocol with glyceryl trinitrate provocation in patients with syncope of unknown origin. *Am J Cardiol* 1999;84:665-670.
 12. Del Rosso A, Bartoletti A, Bartoli P, et al. Methodology of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000;85:1007-1011.
 13. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. Tilt test potenziato con nitroglicerina orale nei pazienti con sincope inspiegata: "Il Protocollo Italiano". *Ital Heart J Suppl* 2000;1(2):226-231
 14. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. "The Italian Protocol": a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000;2:339-342.
 15. 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;83:564-569.
 16. Zeng C, Liu G, Yang C, et al. Evaluation of a single stage nitroglycerin tilt table test for diagnosis of neurally mediated syncope. *PACE* 2001;24:1494-1499.
 17. Brignole M, Alboni P, Benditt D, et al. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001;22:1256-1306.
 18. Del Rosso A, Bartoletti A. Nitrate-stimulated test. *Am Heart J* 1999;137:575-576.
 19. Bartoletti A. Monitoraggio elettrocardiografico nello studio della sincope: i problemi sono tutti risolti nell'"era" del loop recorder impiantabile? *GIAC* 2002;3:152-157.