

LA SINCOPE. COSA C'È DI NUOVO?

M. Brignole

**Centro Aritmologico e Syncope Unit
Dipartimento di Cardiologia di Lavagna.**

La strategia del monitoraggio ECG prolungato verso la strategia dei test di laboratorio

Quando si sospetta che una bradiaritmia transitoria possa essere la causa responsabile di una sincope rimasta inspiegata dopo la valutazione iniziale, le linee guida 2009 della Società Europea di Cardiologia¹ suggeriscono di confermare o confutare tale sospetto diagnostico mediante documentazione ECG (monitoraggio ECG prolungato) oppure mediante test di laboratorio.

Strategia di monitoraggio ECG prolungato

La conoscenza del ritmo cardiaco e della risposta emodinamica durante un evento sincopale spontaneo è lo standard ideale di valutazione diagnostica. Il monitoraggio ECG di breve durata (Holter, monitoraggio telemetrico in ospedale e loop recorder esterno) è utile se effettuato subito dopo un episodio sincopale, in pazienti selezionati che hanno episodi sincopali multipli molto frequenti (almeno uno per settimana). Un uso al di fuori dei suddetti criteri non è utile data la bassa probabilità di documentare un evento diagnostico durante il periodo di monitoraggio. Infatti, la maggioranza dei pazienti con sincope hanno recidive infrequenti, con periodi intercorrenti di mesi o di anni. In questi casi, l'uso del loop recorder impiantabile è spesso necessario per ottenere una diagnosi (tab. I). Il valore diagnostico del loop recorder impiantabile è funzione della durata del monitoraggio: esso è di 43%-50% a 2 anni^{2,3,4} e di 80% a 4 anni⁵.

Strategia dei test di laboratorio

I test provocativi hanno lo scopo di riprodurre la sincope o eventi equivalenti in un ambiente artificiale (cioè un laboratorio di indagini diagnostiche).

Tabella I - La scelta dello strumento di monitoraggio ECG prolungato dipende dalla frequenza dei sintomi.

<i>Frequenza dei sintomi</i>	<i>Strumento di monitoraggio ECG raccomandato</i>
- Giornaliera	- Holter 24 ore, monitoraggio telemetrico
- Ogni 2-3 giorni	- Holter 48-72 ore, monitoraggio telemetrico
- Ogni settimana	- Holter 7 giorni o loop recorder esterno
- Ogni mese	- 14-30 giorni di loop recorder esterno
- Meno di una volta al mese	- Loop recorder impiantabile

I test più utili per la diagnostica della sincope sono elencati nella tabella II. Quando indicati, i test sono in genere eseguiti subito dopo la valutazione iniziale (e cioè dopo anamnesi, esame obiettivo compresa misurazione di pressione arteriosa in ortostatismo ed ECG standard). Il presupposto diagnostico è che una risposta positiva identifica il meccanismo della sincope spontanea. Il tilt test ed il massaggio del seno carotideo sono indicati quando si sospetta una sincope riflessa con presentazione clinica atipica (infatti quando la presentazione è tipica, l'anamnesi è sufficiente per la diagnosi). Lo studio elettrofisiologico è indicato quando si sospetta una sincope aritmica nei pazienti con pregresso infarto miocardico, blocco di branca, bradicardia sinusale o palpitazioni ad esordio improvviso seguite da sincope. Il test da sforzo è indicato nei pazienti che hanno avuto sincope durante o subito dopo uno sforzo fisico.

Tabella II - Diagnosticare la sincope rimasta inspiegata dopo la valutazione iniziale: i test di laboratorio.

Utili (quando indicati)

- Massaggio del seno carotideo
- Tilt test
- Studio elettrofisiologico
- Test da sforzo
- Ecocardiogramma *

Quasi mai utili (se non in casi selezionati)

- Elettroencefalogramma
- TAC e/o RMN
- Doppler tronchi sopraortici
- Angiografia coronarica
- Scintigrafia polmonare
- Test ATP

* Utile per definire natura ed entità di cardiopatia, quasi mai diagnostico per sé.

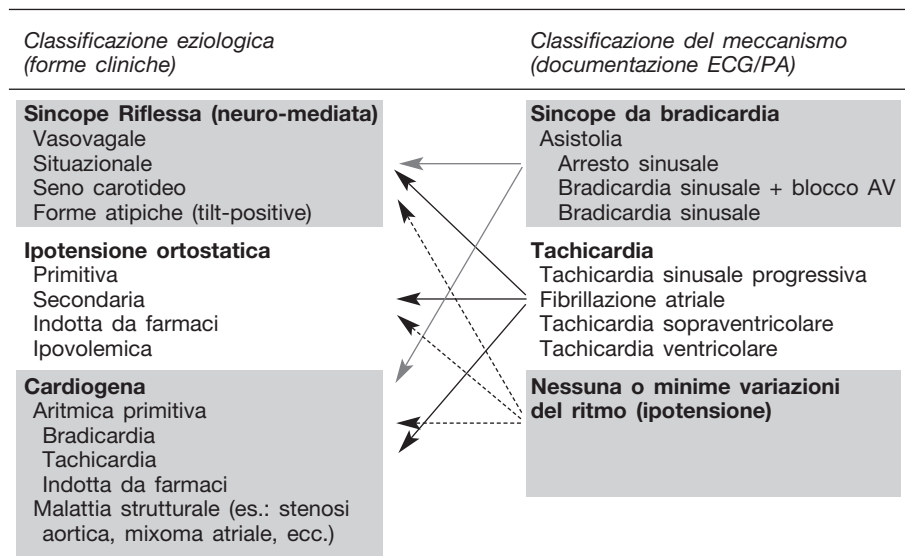
In conclusione, la strategia di monitoraggio ECG prolungato fornisce evidenza affidabile di accuratezza diagnostica, ma la diagnosi (e la terapia) sono necessariamente ritardate fino al momento della documentazione di una recidiva. Al contrario, la strategia dei test di laboratorio ha il vantaggio di fornire una diagnosi (ed una terapia) immediata ma è limitata da un elevato rischio di false diagnosi.

Classificazione eziologica verso classificazione del meccanismo

Tradizionalmente, la valutazione diagnostica è basata sulla ricerca di meccanismi fisiopatologici che possono causare perdita di coscienza; di conseguenza, le cause di sincope sono classificate in base alla eziologia e alla fisiopatologia. Nella colonna di sinistra della tabella 3, è riportata la classificazione eziologica delle cause di sincope proposta nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia¹. Più recentemente, grazie ai moderni mezzi diagnostici, è aumentata considerevolmente la nostra capacità di giungere ad una diagnosi basata sulla documentazione di un evento spontaneo⁶ e, di conseguenza, questo ha portato ad una nuova classificazione basata sul meccanismo osservato (tab. III, colonna di destra). La classificazione basata sull'eziologia non sempre si correla con la classificazione basata sul meccanismo. Lo stesso meccanismo di sincope è presente in differenti eziologie e ogni eziologia può causare sincope con meccanismi differenti. Mentre la più frequente causa eziologica di sincope è la sincope riflessa, che rappresenta circa i 2/3 dei casi di sincope, una lunga pausa asistolica (sia essa dovuta ad arresto sinusale, a blocco AV totale o alla combinazione dei due meccanismi) è il più frequente meccanismo di sincope inspiegata, essendo responsabile in più della metà dei pazienti che hanno avuto una documentazione ECG al momento della sincope. L'eziologia della suddetta sincope aritmica è sia una patologia intrinseca cardiaca (sincope cardiogena) che una patologia estrinseca (sincope riflessa). Questa scoperta è stata largamente inaspettata e ha avuto un grande impatto sulla terapia.

Infatti, l'efficacia della terapia è grandemente determinata dalla conoscenza del meccanismo della sincope piuttosto che dalla sua eziologia. La terapia basata sulla diagnosi eziologica ha dato risultati parzialmente insoddisfacenti.

Tabella III - Classificazione della sincope basata sull'eziologia verso la classificazione basata sul meccanismo.



Per esempio, in uno studio ⁷, vi fu recidiva di sincope nel 16.5% dei pazienti durante un follow-up di 614±73 giorni nonostante l'uso di terapia basata sulla eziologia. Nello studio randomizzato VPS II ⁸, la terapia con pacemaker nei pazienti con diagnosi eziologica di sincope vasovagale non fu in grado di ridurre in modo significativo le recidive sincopali. Al contrario, nello studio randomizzato Eastbourne Syncope Assessment Study ⁹, i pazienti che ricevettero una terapia specifica basata sul meccanismo documentato mediante registrazione ECG (loop recorder impiantabile) ebbero una riduzione significativa delle recidive sincopali rispetto ai pazienti trattati con terapia eziologica. Nello studio osservazionale ISSUE 2 ³, il pacing cardiaco fu molto efficace nel prevenire le recidive sincopali nei pazienti con sincope riflessa che ebbero la documentazione di pausa sistolica al momento della sincope. Infine, nel recente studio randomizzato, in doppio cieco, ISSUE 3 ¹⁰, 77 pazienti di età >40 anni affetti da sincopi riflesse recidivanti ebbero documentazione mediante loop recorder impiantabile di sincope asistolica (asistolia media di 11±4 s, range, 3-44 s) e furono randomizzati a pacemaker DDD acceso o spento. Durante il successivo follow-up, la stima attuariale a 2 anni di recidiva sincopale fu 57% (95% CI, 40% - 74%) nei pazienti con pacemaker OFF e 25% (95% CI, 13% - 45%) nei pazienti con pacemaker ON (log rank: p=0.039). La probabilità di recidiva fu ridotta del 57% (95% CI, 4% - 81%).

In base ai risultati suddetti, è mia convinzione che la classificazione della sincope basata sul meccanismo diverrà sempre più largamente utilizzata nell'approccio al paziente con sincope inspiegata.

Il gap fra conoscenza e pratica clinica: il ruolo della Syncope Unit

Nonostante la pubblicazione di linee guida basate sulla migliore evidenza scientifica, la disseminazione di questi concetti nella pratica clinica rimane problematica. I motivi sono molteplici. Numerosi medici di differenti discipline, tra cui i medici delle cure primarie, i cardiologi, i medici dell'emergenza, i geriatri, i neurologi, gli psichiatri e gli ortopedici, sono direttamente coinvolti nella cura dei pazienti con sincope, ma nessuno di essi è impegnato a tempo pieno nella cura della sincope. La formazione e l'aggiornamento di un così grande numero di medici sono praticamente impossibili. Inoltre, fatto ancor più grave, il percorso diagnostico-terapeutico risulta per lo più frammentato, suddiviso fra le varie figure professionali che si susseguono nella gestione del paziente e manca una figura di riferimento che si prenda in carico quest'ultimo.

Il risultato è un uso non appropriato dei test diagnostici, un numero elevato di diagnosi e terapie errate ed un eccesso di costi. Per esempio, in 5 studi ¹¹⁻¹⁵ di pazienti giunti in Pronto Soccorso per sincope, la diagnosi di sincope cardiogena variò dal 5% al 21% dei casi e la causa della sincope fu giudicata inspiegata dal 17% al 33% dei casi. In uno studio recente di pazienti giunti in Pronto Soccorso per sincope ¹⁶, abbiamo trovato importanti discrepanze tra la pratica clinica e le raccomandazioni delle linee guida. In molti casi furono eseguiti esami diagnostici in assenza di una chiara indicazione e viceversa molti test diagnostici che avrebbero dovuto essere eseguiti non lo furono. Il 36% dei ricoveri non aveva i criteri suggeriti dalle linee guida ed il 38% delle diagnosi finali non fu sufficientemente supportato da dati obiettivi.

Come ridurre il divario fra conoscenza e pratica clinica? Difficile pensare

ad un miglioramento sostanziale con la metodologia diagnostica e l'organizzazione attuale. Abbiamo buone conoscenze sintetizzate nelle linee guida, ma la loro implementazione nella pratica clinica rimane incompleta. La soluzione è adottare modelli standardizzati per la gestione del paziente con sincope. L'introduzione nella pratica clinica di unità funzionali dedicate specificamente alla gestione globale del paziente con sincope, le cosiddette "Syncope Unit" promette di diventare lo standard di gestione ottimale per la diagnosi e la terapia del paziente con sincope.

La Syncope Unit: "il medico giusto, nel posto giusto, al momento giusto"

Il concetto di unità funzionale per la gestione del paziente con sincope fu definito, per la prima volta, nelle linee guida del 2004 della Società Europea di Cardiologia¹⁷ ed è stato recepito in Italia dal GIMSI (Gruppo Italiano Multidisciplinare per lo studio della Sincope)¹⁸, che ne ha precisato i requisiti e i criteri per la certificazione. Tale documento non diede raccomandazioni concrete ma ne definì gli standard generali, qui di seguito elencati.

Gli *scopi* della Syncope Unit sono essenzialmente due: 1) assicurare una valutazione standardizzata eseguita da uno "specialista della sincope" in grado di assicurare una continuità di cura dalla valutazione iniziale fino alla terapia ed al follow-up; 2) ridurre la necessità di ricovero in ospedale mediante la messa in opera di un efficace e rapido percorso alternativo.

L'elemento centrale della Syncope Unit è lo "specialista della sincope". A prescindere dalla sua specializzazione (cardiologo, geriatra, medico dell'emergenza, neurologo, ecc), egli è un medico che si prende carico del paziente dalla valutazione iniziale, alla stratificazione di rischio, alla terapia ed al follow-up. Egli in genere esegue personalmente i test di laboratorio più frequenti ("core laboratory") e ha accesso preferenziale a letti di ricovero, altri test diagnostici e procedure terapeutiche. A seconda del suo volume ed organizzazione, ogni Syncope Unit è gestita da uno o più specialisti della sincope.

La Syncope Unit dovrebbe essere *multidisciplinare* ed avere la possibilità di consulenza degli specialisti delle discipline differenti da quella del medico in carico ogni qual volta sia necessario.

Secondo i criteri di certificazione GIMSI¹⁸, la Syncope Unit deve essere in grado di fornire le seguenti prestazioni:

- *Strumentazione essenziale della Syncope Unit ("Core equipment")*: elettrocardiografo, monitoraggio della pressione arteriosa battito-battito, tilt test, loop recorder esterno, loop recorder impiantabile, Holter pressorio, test di funzionalità neurovegetativa. La disponibilità di software interattivi "decision-making" è opzionale ma raccomandata (vedi sotto).
- *Logistica e personale di supporto*: stanze dedicate per la visita e la diagnostica suddetta; personale di supporto infermieristico ed amministrativo. Sia la logistica che il personale possono essere condivisi con altre attività del reparto.
- *Accesso preferenziale alla Syncope Unit ("Fast track access")* mediante lista di attesa separata (agenda sincope) per visite e follow-up.
- *Accesso preferenziale ai test specialistici e alle terapie*: ecocardiografia, studio elettrofisiologico, coronarografia, test da sforzo, TAC e/o RMN, EEG devono essere resi facilmente accessibili su richiesta dello specialista.

sta della sincope. Facile disponibilità di posti letto in ospedale per esecuzione di procedure invasive e per terapie specifiche della sincope (impianto di pacemaker, defibrillatore, ablazione transcateretere delle aritmie) sono altresì essenziali. L'impianto di loop recorder in genere è eseguito dallo specialista della sincope in modalità di day-surgery.

Dalla pubblicazione del documento della Società Europea di Cardiologia, sono stati eseguiti molti studi non controllati¹⁹⁻²⁴. Essi hanno dimostrato che l'introduzione delle Syncope Unit ha portato ad un aumento delle diagnosi e ad un migliore rapporto costo-efficacia (cioè costo per diagnosi). In uno studio randomizzato, Shen e coll.²⁵ hanno dimostrato che una Syncope Unit istituita all'interno di un Dipartimento di Emergenza era in grado, rispetto ai pazienti gestiti in modo convenzionale, di migliorare significativamente il tasso di diagnosi, di ridurre i ricoveri e la loro durata totale senza compromettere la sicurezza e le recidive di sincope. Lo studio prospettico Syncope Unit project (SUP)²⁶ ha documentato la pratica clinica di 9 Syncope Unit italiane e rappresenta probabilmente la più ampia esperienza mai pubblicata. Lo studio ha arruolato 941 pazienti consecutivi affetti da perdita transitoria di coscienza di natura inspiegata dal Marzo 2008 al Settembre 2008. La maggioranza di essi (60%) era inviato dall'esterno, l'11% ed il 13% provenivano dal Pronto Soccorso o direttamente o tramite dimissione protetta ed il 16% erano pazienti già ricoverati. Una diagnosi fu fatta già alla valutazione iniziale nel 21% dei casi e per mezzo di test diagnostici in un altro 61% dei casi. In media questi ultimi pazienti eseguirono 2.9 ± 1.6 test per giungere alla diagnosi. Il mix diagnostico fu: sincope riflessa certa o probabile nel 67%, ipotensione ortostatica nel 4%, sincope cardiogena nel 6% e causa non sincopale di perdita di coscienza nel 5% dei casi.

La causa rimase inspiegata nel 18% dei pazienti. Le manovre di controcompressione furono la terapia specifica più somministrata per le sincopi riflesse e l'ipotensione ortostatica mentre i farmaci vasoattivi furono usati in pochi casi selezionati. Un pacemaker cardiaco fu impiantato nell'11% della popolazione e, sorprendentemente, esso fu utilizzato più nei pazienti con sincope riflessa (60%) che non nei pazienti con sincope cardiogena (40%).

La standardizzazione mediante utilizzo di software interattivi

Un possibile promettente sviluppo futuro è l'utilizzo del web per ottenere una migliore standardizzazione del processo diagnostico. Esistono, in fase di valutazione clinica, software interattivi che aiutano il clinico a prendere "al letto del malato" decisioni conformi alle linee guida. Tali software, oltre a fornire riferimenti precisi alle linee guida, sono studiati in modo da interagire con il medico e forniscono suggerimenti specifici lungo tutto l'iter diagnostico del singolo paziente.

Uno di questi è stato recentemente sviluppato e validato con 2 studi clinici presso l'Università dello Utah. Esso, denominato "F2 Solution"²⁷, è stato sviluppato in base alle raccomandazioni delle linee guida della Società Europea di Cardiologia e pertanto aiuta il medico a seguire fedelmente i criteri suggeriti da tali linee guida. In uno studio¹⁶, l'adozione di tale software in Pronto Soccorso avrebbe ridotto del 52% i ricoveri senza una significativa differenza nella prevalenza di eventi avversi nei pazienti dimessi. Inoltre, 6% dei

pazienti dimessi e 58% di quelli ricoverati furono inappropriati, cioè non avevano i requisiti richiesti dalle linee guida. In un altro studio²⁸, la valutazione eseguita con l'aiuto del software in Syncope Unit fu confrontata con la valutazione tradizionale dei pazienti ambulatoriali. L'uso del software determinò una riduzione significativa dei ricoveri (2% versus 16%, $p < 0.001$) e un aumento significativo nel numero delle diagnosi eziologiche (57% versus 39%, $p = 0.02$). In aggiunta, il numero dei test di laboratorio diminuì (1.9 ± 1.0 versus 2.6 ± 1.2 , $P = 0.001$).

In conclusione, il recente documento di consenso della Società Canadese di Cardiologia²⁹ conclude che le Syncope Unit formalmente costituite permettono di aumentare il numero di diagnosi, prevengono ricoveri e test inappropriati e riducono i costi globali della valutazione diagnostica. Questi risultati sono ben spiegati dall'adozione di protocolli diagnostici standardizzati, dalla facilitazione ad avvalersi di specialisti della sincope e dall'utilizzo di software interattivi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope (Version 2009) *Eur Heart J* 2009; 30:2631-71
- 2) Farwell D, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J* 2006; 27:351-356
- 3) Brignole M, Sutton R, Menozzi C, et al. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=International%20Study%20on%20Syncope%20of%20Uncertain%20Etiology%20%20\(ISSUE%20\)%20Group%5BCorporate%20Author%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16569653](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=International%20Study%20on%20Syncope%20of%20Uncertain%20Etiology%20%20(ISSUE%20)%20Group%5BCorporate%20Author%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16569653). Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006; 27:1085-92
- 4) Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, et al. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. *Europace* 2011; 13:262-269
- 5) Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, et al. Additional diagnostic value of very prolonged observation by implantable loop recorder in patients with unexplained syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23:67-71
- 6) Brignole M, Moya A, Menozzi C, et al. Proposed electrocardiographic classification of spontaneous syncope documented by an Implantable Loop Recorder. *Europace* 2005; 7:14-18
- 7) Ungar A, Del Rosso A, Giada F, et al. Early and late outcome of treated patients referred for syncope to emergency department. The EGSYS 2 follow-up study. *Eur Heart J* 2010; 31:2021-26
- 8) Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II). *JAMA* 2003; 289:2224-29
- 9) Farwell D, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J* 2006; 27:351-356
- 10) Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally-mediated syncope and documented asystole. International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012; 125:2566-71
- 11) Olde Nordkamp LAR, van Dijk N, Ganzeboom KS, et al. Syncope prevalence in the ED compared to that in the general practice and population: a strong selection

- process. *Am J Emerg Med* 2009; 27:271-279
- 12) *Disertori M, Brignole M, Menozzi C, et al.* Management of syncope referred for emergency to general hospitals (EGSYS 1). *Europace* 2003; 5: 283-91
 - 13) *Ammirati F, Colivicchi F, Santini M.* Diagnosing syncope in clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial-the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nel Lazio). *Eur Heart J* 2000; 21:935-940
 - 14) *Blanc JJ, L'Her C, Gosselin G, et al.* Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over 1 year period. *Eur Heart J* 2002; 23:815-820
 - 15) *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
 - 16) *Daccarett M, Jetter TL, Wasmund SL, et al.* Syncope in emergency department: comparison of standardized admission criteria with clinical practice. *Europace* 2011; 13:1632-38
 - 17) *Brignole M, Alboni P, Benditt DG, et al.* Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope - Update 2004. *Europace* 2004; 6:467-537
 - 18) GIMSI (Gruppo Italiano Multidisciplinare per lo studio della Sincope): www.gimsi.it
 - 19) *Bartoletti A, Fabiani P, Adriani P, et al.* Hospital admission of patients referred to the Emergency Department for syncope: a single hospital prospective study based on the application of the European society of Cardiology Guidelines on syncope. *Eur Heart J* 2006; 27:83-88
 - 20) *McCarthy F, McMahon CG, Geary U, et al.* Management of syncope in the Emergency Department: a single hospital observational case series based on the application of European Society of Cardiology Guidelines. *Europace* 2009; 11:216-24
 - 21) *Kenny RA, O'Shea D, Walker HF.* Impact of a dedicated syncope and falls facility for older adults on emergency beds. *Age Ageing* 2002; 31:272-275
 - 22) *Parry S, Frearson R, Steen N, et al.* Evidence-based algorithms and the management of falls and syncope presenting to acute medical services. *Clin Med* 2008; 8:157-162
 - 23) *Fitzpatrick AP, Cooper P.* Diagnosis and management of patients with blackouts. *Heart* 2006; 92: 559-68
 - 24) *Petkar S, Bell W, Rice N, et al.* Initial experience with a rapid access blackouts triage clinic. *Clin Med* 2011; 11:11-6
 - 25) *Shen WK, Decker WW, Smars PA, et al.* Syncope Evaluation in the Emergency Departments (SEEDS): A multidisciplinary approach to syncope management. *Circulation* 2004; 110:3636-45
 - 26) *Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, et al.* Standardized care pathway versus usual management of syncope referred in emergency to general hospitals (EGSYS 2). *Europace* 2006; 8:644-50
 - 27) F2 Solution: <http://faintandfall.com/>
 - 28) *Sanders NA, Jetter TL, Brignole M, et al.* Standardized care pathway versus conventional approach in the management of patients presenting with faint at the university of Utah. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012 Oct 25. doi: 10.1111/pace.12033. [Epub ahead of print]
 - 29) *Sheldon R, Morillo C, Krahn A, et al.* Standardized approaches to the investigation of syncope - a position paper of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 2011; 27:246-253