

Prueba de basculación potenciada con nitroglicerina: ¿cuánto debe durar la prueba tras la administración del fármaco?

Javier Lacunza Ruiz, Arcadi García Alberola, Juan J. Sánchez Muñoz, Juan Martínez Sánchez, Cristina Llamas Lázaro, Joaquín Barnés Martínez y Mariano Valdés Chávarri

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Introducción y objetivos. Existen varios protocolos para realizar la prueba de basculación potenciada con nitratos, y se ha recomendado mantener la basculación entre 10 y 25 min tras la administración del fármaco. El objetivo del estudio es determinar la duración óptima de la fase farmacológica de la prueba de basculación potenciada con nitroglicerina sublingual en forma de aerosol (PB-NTG).

Métodos. Se han revisado los registros de 498 estudios consecutivos de PB-NTG para el diagnóstico de síncope o presíncope. El protocolo consta de una fase de basculación basal a 60° seguida de la administración sublingual de 400 µg de nitroglicerina en aerosol manteniendo la basculación otros 25 min.

Resultados. La PB-NTG fue positiva en 288 procedimientos, de ellos, 255 (88,5%) durante la fase farmacológica. El tiempo hasta la aparición del síncope fue de $10,7 \pm 6,7$ y $5,0 \pm 2,4$ min para los positivos en fase basal y farmacológica, respectivamente. El pico máximo de incidencia se produjo entre los minutos 3 y 5 tras la administración de la nitroglicerina. En 9 pacientes el síncope se produjo después del minuto 10 de la fase farmacológica, y sólo en dos después del minuto 15.

Conclusiones. La duración de la fase farmacológica en la PB-NTG con el protocolo descrito se puede acortar a 15 min sin pérdida de sensibilidad. La reducción a 10 min supone una disminución mínima de la tasa de positividad, por lo que se podría considerar aceptable en la práctica clínica.

Palabras clave: Prueba de basculación. Nitroglicerina. Síncope.

Head-up Tilt Test Potentiated with Nitroglycerin. What is the Optimal Duration of the Test after Administration of the Drug?

Introduction and objectives. Numerous variations of the head-up tilt-table test potentiated with nitrates have been reported. After the administration of nitroglycerin, between 10 and 25 min of continued tilting have been recommended. The aim of this study was to assess the optimal duration of the pharmacological phase of the head-up tilt-table test potentiated with sublingual administration of nitroglycerin spray (NTG-TT).

Method. The records of 498 consecutive NTG-TT were reviewed. Our protocol consisted of a 20-min drug-free phase at a 60° angle. If syncope does not develop, 400 µg of sublingual nitroglycerin spray is administered and the patient continues to be tilted for a further 25 min. The test results and time to a positive response were analyzed.

Results. The result of NTG-TT was positive in 288 procedures, most of them after nitroglycerin administration (255, 88.5%). The mean time to a positive response was 10.7 ± 6.7 and 5.0 ± 2.4 min during the control and pharmacological phases respectively. Most positive responses were concentrated in the 3 to 5 min after drug administration. The time to syncope after nitroglycerin administration was over 10 min in 9 patients and 15 min in only 2 patients.

Conclusions. The duration of the pharmacological phase of NTG-TT using the described protocol can be reduced to 15 min without loss of sensitivity. A further reduction to 10 min would decrease the rate of positive responses by a small amount and might be considered clinically acceptable.

Key words: Head-up tilt table test. Nitroglycerin. Syncope.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. A. García Alberola.
Pza. del Roble, 36. 30150 La Alberca. Murcia.
Correo electrónico: algamur@telefonos.es

Recibido el 19 de noviembre de 2001.
Aceptado para su publicación el 9 de abril de 2002.

INTRODUCCIÓN

Desde su introducción en clínica hace 15 años, la prueba de basculación (PB) ha sido ampliamente utilizada para el diagnóstico del síncope vasovagal¹⁻⁴. Sin

ABREVIATURAS

PB: prueba de basculación.

PB-NTG: prueba de basculación potenciada con nitroglicerina.

ECG: electrocardiograma.

embargo, no existe todavía un protocolo universalmente aceptado para su realización. Varios agentes farmacológicos han sido utilizados con el fin de aumentar la sensibilidad de la prueba y/o acortar su duración, manteniendo una especificidad aceptable⁵⁻⁸. La administración de isoproterenol aumenta el número de respuestas positivas^{6,9}, pero se requiere una perfusión intravenosa, los efectos secundarios son frecuentes, sus contraindicaciones no son excepcionales y la utilización de dosis elevadas reduce la especificidad de la prueba¹⁰. Esto ha motivado la búsqueda de fármacos alternativos para potenciar la aparición de síncope durante la basculación, siendo los nitratos los más utilizados por conseguir una eficacia diagnóstica similar a la obtenida con el isoproterenol, pero con una mayor tolerancia y comodidad de uso^{11,12}. Existen varios protocolos en función del agente administrado (nitroglicerina en perfusión i.v., nitroglicerina sublingual en comprimidos o en aerosol, dinitrato de isosorbida), la dosis, el ángulo de inclinación (60 o 70°) y la duración de la basculación antes y después de la administración del fármaco^{5,12-20}. Este último aspecto reviste gran interés, ya que una de las principales limitaciones en el uso clínico de la PB es el tiempo requerido para su realización. La duración óptima de la fase farmacológica no está claramente establecida. En diversos protocolos publicados oscila entre 15 y 25 min^{5,12,14,17}, pero recientemente se ha recomendado su reducción a 10 min¹⁵. El objetivo de este estudio es determinar la duración óptima de la fase farmacológica de la prueba de basculación potenciada con nitroglicerina sublingual en forma de aerosol (PB-NTG).

PACIENTES Y MÉTODO

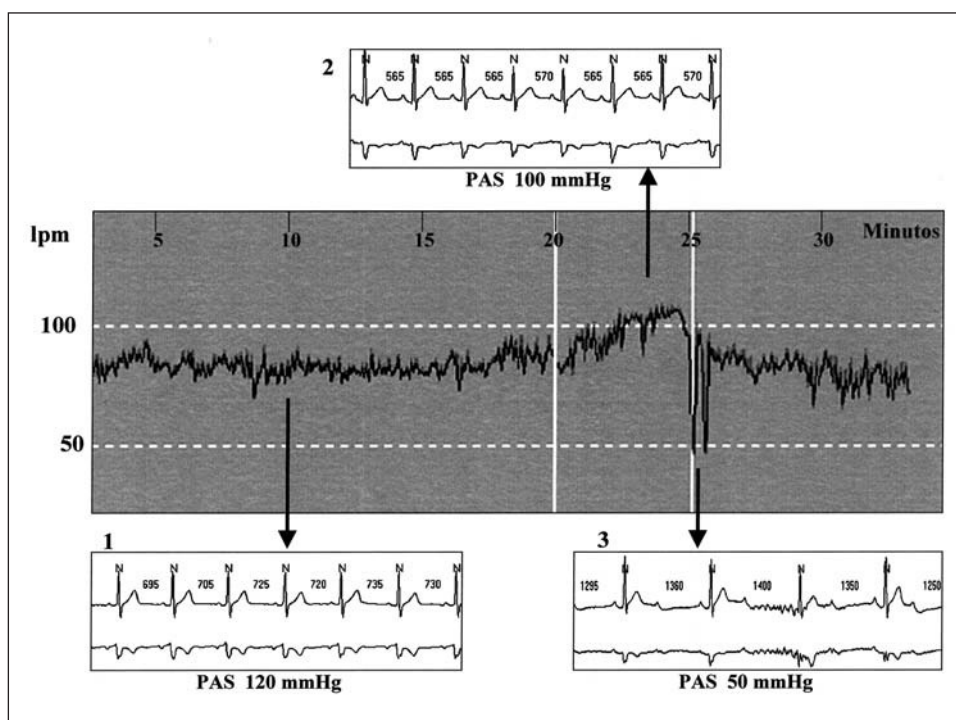
Se han revisado los registros de todas las PB realizadas en la unidad de arritmias del servicio de cardiología de un hospital terciario desde octubre de 1998, momento en que se inició el protocolo de PB-NTG en nuestro centro, hasta enero de 2002. Se han incluido en el estudio las pruebas realizadas por indicación clínica para el diagnóstico de síncope o presíncope de origen no filiado, y se descartaron las practicadas por otros motivos durante el seguimiento del paciente o como control de tratamiento farmacológico. El protocolo de estudio de síncope en nuestro centro consiste básicamente en la realización de anamnesis, explora-

ción física y ECG. Si estas pruebas no son diagnósticas, se practica ecocardiograma y monitorización Holter, y se indica un estudio electrofisiológico cuando existe cardiopatía estructural o sospecha de síncope arritmico, y una PB en caso contrario. La prueba se realiza por la mañana, entre las 10:00 y las 13:00 h, con el paciente en ayunas y en una habitación tranquila y en penumbra. La practica un ATS experimentado con disponibilidad inmediata del cardiólogo en caso necesario. Utilizamos una tabla basculante manual con apoyo para los pies y fijación pasiva del paciente con correas para evitar traumatismos. Tras la canulación de una vía venosa y la fijación de los electrodos para la monitorización, se mantiene al paciente en decúbito y relajado durante 10 min. El ECG se monitoriza de forma continua durante el procedimiento, y se registra además utilizando un sistema Holter de 3 canales para análisis posterior. La presión arterial se mide de forma no invasiva con un esfigmomanómetro automático cada 5 min, o con más frecuencia si aparecen síntomas o bradicardia. El protocolo de la PB es similar al descrito por Del Rosso et al¹⁷ y consta de una fase basal de 20 min de duración con inclinación a 60°, seguida, si no se produce síncope durante la misma, de una fase farmacológica de 25 min de duración tras la administración de 400 µg de nitroglicerina sublingual en aerosol (Solinitrina spray®). La basculación se mantuvo hasta la obtención de un resultado positivo, intolerancia por otros motivos o final del protocolo (45 min en total). Al inicio de cada procedimiento se registraron los datos demográficos y clínicos del paciente, así como la indicación de la prueba. Durante la fase de basculación se anotaron la frecuencia cardíaca y la presión arterial cada 5 min, los síntomas del paciente, el minuto y motivo por el que se interrumpió la prueba y cualquier incidencia en relación con ella. Se consideró el resultado como positivo en caso de síncope o presíncope asociado a reducción marcada de la frecuencia cardíaca y/o presión arterial, clasificando las respuestas como tipo I (mixto), II (cardioinhibidor) y III (vasodepresor)²¹. El descenso progresivo, durante al menos 5 min, de la presión arterial hasta valores inferiores a 70 mmHg de presión arterial sistólica asociada a síntomas (mareo, náuseas) con ligera o nula bradicardia acompañante, se definió como respuesta exagerada a la nitroglicerina^{5,17} y no fue considerado como criterio de positividad. Se realizó una estadística descriptiva de los datos analizados. Además, se evaluó la relación entre las variables clínicas y demográficas y la fase de la PB durante la que se obtuvo la respuesta positiva, utilizando la prueba de la χ^2 .

RESULTADOS

Durante el período de estudio se practicaron 498 estudios de PB-NTG para el diagnóstico de síncope o

Fig. 1. Registro de la frecuencia cardíaca durante una prueba de basculación positiva. Electrocardiogramas y presión arterial en 3 momentos de la prueba: 1. Tras 15 minutos de basculación basal sin fármacos. 2. Dos minutos después de la administración de 400 µg de nitroglicerina sublingual. 3. En el momento del síncope. Nótese la aparición de bloqueo AV 2:1.



presíncope en nuestro laboratorio. La edad media de la población fue de $57,0 \pm 19,9$ años, siendo varones el 61%. Un total de 477 pacientes (95,8%) fueron estudiados por síncope (recurrente en el 71% de los casos) y los 21 restantes por presíncope. La mayor parte no presentaba cardiopatía (433 pacientes, 86,9%). El resultado de la PB se clasificó como positivo en 288 procedimientos (57,8%), y fue de tipo I en 146 (51%), de tipo II en 43 (15%) y de tipo III en 99 pacientes (34%). Fue negativo en 210 (42,2%), de los cuales 23 (4,6% del total) presentaron una respuesta exagerada a la nitroglicerina. Las respuestas positivas ocurrieron durante la fase farmacológica en 255 pacientes (88,5% del total de pruebas positivas). El tiempo hasta la positivización fue de $10,7 \pm 6,7$ min para los positivos en fase basal y de $5,0 \pm 2,4$ min en la fase farmacológica. En la figura 1 se presenta un ejemplo típico de PB-NTG positiva en fase farmacológica. Se puede observar el ascenso progresivo de la frecuencia cardíaca después de administrar el fármaco y la aparición del reflejo vagal con descenso súbito de la frecuencia y síncope pocos minutos más tarde. La distribución en el tiempo de las respuestas positivas en la fase farmacológica se expone en la figura 2. El pico máximo de incidencia ocurrió entre los minutos 3 y 5 tras la administración de nitroglicerina, con un rango que osciló entre el minuto 2 y el 17. En 9 pacientes (1,8%) la prueba fue positiva después del minuto 10 de la fase farmacológica y sólo en 2 casos fue positiva después del minuto 15 de la misma. Las mujeres tuvieron un mayor porcentaje de pruebas positivas en fase basal (15,2%, frente al

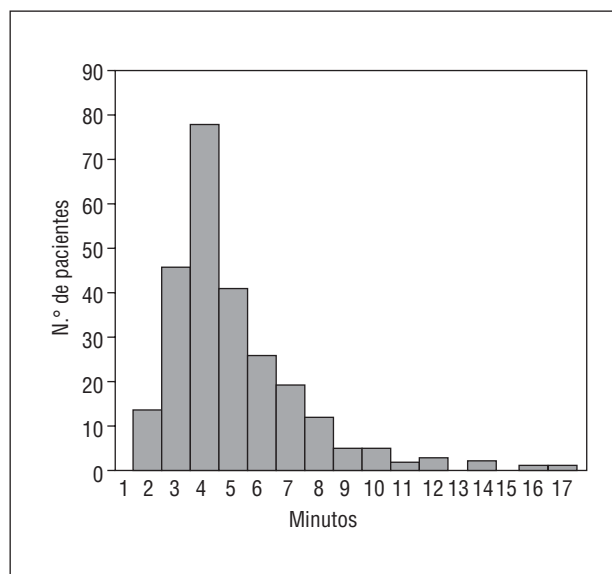


Fig. 2. Distribución temporal de las respuestas positivas tras la administración de nitroglicerina sublingual.

8,0% en los varones; $p < 0,05$). Por el contrario, no existió relación significativa entre la fase de positivización de la PB-NTG y la edad, historia de síncope único o recurrente o existencia de cardiopatía estructural. No hubo complicaciones o efectos secundarios importantes relacionados con la administración de la nitroglicerina. Ocasionalmente aparecieron ligera cefalea o náuseas que en ningún caso obligaron a suspender el procedimiento.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados indican que, con el protocolo de PB-NTG descrito, la mayoría de las respuestas positivas durante la fase farmacológica ocurre en los primeros 10 min de la misma, siendo excepcional que el paciente presente síncope más allá del minuto 15, por lo que no es necesario prolongar más la duración de la prueba.

Se han publicado diversos protocolos de PB potenciada con nitratos. En el estudio inicial de Raviele et al⁵ se utilizaba nitroglicerina sublingual en tabletas de 300 µg, manteniendo la basculación durante 20 min tras su administración. El síncope se produjo en el minuto 7 ± 8 de la fase farmacológica, con un rango entre 3 y 17 min, similar al obtenido por nosotros. Un estudio con dinitrato de isosorbida demostró un mayor retraso de la positividad en fase farmacológica ($9,3 \pm 4,4$ min), con un rango de 5 a 15 min, aunque la limitación de la misma a 15 min impide evaluar la incidencia de respuestas más tardías¹⁴. Se ha sugerido que la formulación de la nitroglicerina en aerosol presenta una mejor biodisponibilidad y que su absorción es más homogénea por no depender de la capacidad de salivación y masticación del paciente, que pueden estar comprometidas, especialmente en ancianos²². Es probable que este hecho y la mayor dosis liberada por el aerosol (400 µg) acorten el tiempo hasta la positividad de la prueba, que fue de 5 ± 4 min en 3 estudios que utilizaron esta formulación, por lo que los autores recomendaron reducir la duración de la fase farmacológica a 15 min²³. Sin embargo, aunque la mayoría de los resultados positivos se producen en los primeros minutos posnitroglicerina, no existen datos precisos sobre el porcentaje de pacientes con respuestas más tardías. El tiempo máximo hasta el síncope durante la fase farmacológica fue de 9 y 25 min en dos series publicadas de PB potenciada con nitroglicerina en aerosol^{15,17}. En nuestro estudio, el síncope más tardío ocurrió en el minuto 17 después de la administración del fármaco, y sólo nueve sucedieron después del minuto 10. Estas cifras sugieren que la sensibilidad de la prueba se mantiene, acortando la duración de la fase farmacológica a 15 min, tiempo que ha sido recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología en un documento reciente²⁴. La reducción a 10 min implica una disminución de la tasa de positividad de un 2%, aproximadamente. Aunque la repercusión clínica de esta pérdida de sensibilidad es probablemente pequeña, es dudoso que el ahorro de tiempo en 5 min adicionales justifique la modificación de un protocolo ampliamente utilizado.

Limitaciones del estudio

La toma de la presión arterial en nuestro laboratorio se realizó con un esfigmomanómetro, siendo difícil

valorar de manera exacta con este método su comportamiento en los segundos que preceden al síncope. Por este motivo, no hemos utilizado un criterio cuantitativo preciso como criterio de positividad, lo cual podría introducir alguna subjetividad en la estimación de la duración de la prueba. No obstante, en los casos en que la prueba fue considerada como positiva en ausencia de síncope, los ruidos arteriales eran inaudibles y los síntomas del paciente eran claros en el momento de detener la basculación, por lo que no creemos que este hecho afecte de forma importante a los resultados del estudio. También debe tenerse en cuenta que nuestro protocolo incluye la canulación de una vía venosa para administrar atropina en caso de síntomas persistentes al finalizar la prueba. Se ha sugerido que este procedimiento puede modificar los resultados del test²⁵, por lo que se debe ser prudente al extrapolar nuestras conclusiones a protocolos en que la prueba se efectúa sin vía venosa.

CONCLUSIONES

La aparición de síncope durante la PB-NTG, con el protocolo descrito (angulación de 60 °, duración de la fase basal de 20 min, nitroglicerina sublingual a dosis de 400 µg en formulación aerosol) es excepcional más allá del minuto 15 tras la administración del fármaco. Por tanto, se puede recomendar una duración de la fase farmacológica de 15 min sin pérdida de sensibilidad. La reducción a 10 min supone una disminución pequeña de la tasa de positividad y podría ser aceptable en la práctica clínica, aunque parece razonable mantener el valor de 15 min como estándar, dado el interés por utilizar un protocolo uniforme en todos los centros que realicen este tipo de pruebas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful tool for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-5.
2. Sutton R, Bloomfield DM. Indications, methodology, and classification of results of tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1999;84:10Q-9Q.
3. Grubb B. Neurocardiogenic syncope. En: Grubb B, Olshansky B, editors. *Syncope: Mechanisms and management*. New York: Futura Publishing Co., 1998; p. 73-106.
4. García Civera R, Sanjuán R, Ruiz R, Morell S, Porres JC, Ruiz V, et al. Rendimiento diagnóstico de un protocolo de estudio del síncope de causa no aparente. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:425-30.
5. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995;76:267-72.
6. Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, Chen MY, Chen XC, Hansen R, et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol infusion and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989;320:346-51.
7. Lurie KG, Dutton J, Mangat R, Newman D, Eisenberg S, Scheinman M. Evaluation of edrophonium as a provocative agent for va-

- sovagal syncope during head-up tilt testing. *Am J Cardiol* 1993;72:1986-90.
8. Shen WK, Hammill SC, Munger TM, Stanton MS, Packer DL, Osborn MJ, et al. Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:146-54.
9. Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yea R. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995;129:901-8.
10. Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, Dhola A, Blank Z, Deshpande S, et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* 1995;92:54-8.
11. Aerts AJ, Dendale P, Strobel G, Block P. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1997;133:504-7.
12. Natale A, Sra J, Akhtar M, Kusmirek L, Tomassoni G, Leonelli F, et al. Use of sublingual nitroglycerin during head-up tilt testing in patients > 60 years of age. *Am J Cardiol* 1998;82:1210-3.
13. Aerts AJ, Dendale P, Daniels C, Meyvisch P, Kaufman L, Strobel G, et al. Intravenous nitrates for pharmacological stimulation during head-up tilt testing in patients with suspected vasovagal syncope and healthy controls. *Pac Clin Electrophysiol* 1999;22:1593-8.
14. Ammirati F, Colivicchi F, Biffi A, Magris B, Pandozi C, Santini M. 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* 1998; 135: 671-6.
15. Bartoletti A, Gaggioli G, Menozzi C, Bottoni N, Del Rosso A, Mureddu R, 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;1:183-6.
16. Foglia-Manzillo G, Giada F, Beretta S, Corrado G, Santarone M, Raviele A. Reproducibility of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1999;84:284-8.
17. Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, Ungar A, Bonechi F, Maioli M, et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J* 1998;135:564-70.
18. Kurbaan AS, Franzen AC, Bowker TJ, Williams TR, Kaddoura S, Petersen ME, 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;84:665-70.
19. Del Rosso A, Bartoletti A, Bartoli P, Ungar A, Bonechi F, Maioli M, et al. Methodology of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000;85:1007-11.
20. Raviele A, Giada F, Brignole M, Menozzi C, Marangoni E, Manzillo F, et al. Comparison of diagnostic accuracy of sublingual nitroglycerin test and low-dose isoproterenol test in patients with unexplained syncope. *Am J Cardiol* 2000;85:1194-8.
21. Sutton R, Petersen M, Brignole M, Raviele A, Menozzi C, Giani P. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992;3:180-3.
22. Blumethal HP, Fung HL, McNiff EF, Tap SK. Plasma nitroglycerin levels after sublingual, oral and topical administration. *Br J Clin Pharmacol* 1977;4:241-2.
23. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia G, et al. Tilt test potenziato con nitroglicerina orale nei pazienti con sincope inspiegata: «Il protocollo italiano». *Ital Heart J* 2000;1(Suppl):226-31.
24. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001;22:1256-306.
25. McIntosh SJ, Lawson J, Kenny RA. Intravenous cannulation alters the specificity of head-up tilt testing for vasovagal syncope in elderly patients. *Age Ageing* 1994;63:58-65.