

El incremento temprano de la frecuencia cardíaca no predice el resultado de la prueba de basculación potenciada con nitroglicerina

Arcadi García Alberola^a, Javier Lacunza Ruiz^a, José L. Rojo Álvarez^b, Juan J. Sánchez Muñoz^a, Juan Martínez Sánchez^a, Jesús Requena Carrión^b, Joaquín Barnés^a y Mariano Valdés^a

^aUnidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

^bDepartamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones. Universidad Carlos III. Leganés. Madrid. España.

Introducción y objetivos. El incremento acentuado de la frecuencia cardíaca en los primeros minutos de la prueba de basculación ha sido utilizado como predictor del resultado final de ésta, en protocolos sin potenciación farmacológica o con isoproterenol. El objetivo del estudio es evaluar si este incremento se relaciona con la aparición de síncope durante la prueba de basculación potenciada con nitroglicerina.

Pacientes y método. Análisis retrospectivo de 158 pacientes consecutivos sometidos a prueba de basculación potenciada con nitroglicerina por síncope, sin cardiopatía y en ritmo sinusal. Se calculó el incremento de la frecuencia cardíaca secundario a la basculación y el debido a la nitroglicerina, relacionándolos con las variables clínicas y el resultado de la prueba.

Resultados. La prueba de basculación fue positiva en 117 pacientes (74%). La frecuencia cardíaca pasó de $68,7 \pm 11,3$ lat/min en decúbito a $85,1 \pm 15,4$ lat/min en los primeros 6 min posbasculación. El incremento de frecuencia presentó una fuerte correlación negativa con la edad ($r = -0,63$; $p < 0,001$), pero no se relacionó significativamente con el resultado ($16,8 \pm 9,3$ lat/min en el grupo con prueba positiva frente a $14,9 \pm 11,3$ en el negativo; $p = 0,3$). El aumento de la frecuencia cardíaca inducido por la nitroglicerina ($27,3 \pm 12,6$ y $26,7 \pm 13,4$ lat/min, respectivamente; $p = 0,8$) tampoco predijo el resultado del test durante la fase farmacológica.

Conclusiones. Los incrementos de frecuencia cardíaca en los primeros minutos después de la basculación y la administración del fármaco se relacionan fundamentalmente con la edad y no tienen utilidad para predecir el resultado de la prueba de basculación potenciada con nitroglicerina.

Palabras clave: Síncope. Diagnóstico. Prueba de basculación. Frecuencia cardíaca. Nitroglicerina.

Early Heart Rate Increase Does Not Predict the Result of the Head-Up Tilt Test Potentiated With Nitroglycerin

Introduction and objectives. The magnitude of the change in heart rate during the first few minutes of the head-up tilt test has been used to predict the test's result. The aim of this study was to investigate whether the heart rate increase during the head-up tilt test potentiated with nitroglycerin is related to the development of syncope.

Patients and method. The study included 158 consecutive patients with syncope, with stable sinus rhythm, and without structural cardiac disease who were undergoing a head-up tilt test with nitroglycerin. The heart rate increment induced by the tilt maneuver and by nitroglycerin administration was calculated, and its relationship to clinical variables and to the test's results was analyzed.

Results. The head-up tilt test gave positive results in 117 patients (74%). The heart rate was 68.7 (11.3) bpm in the decubitus position and 85.1 (15.4) bpm during the first 6 min of tilting. There was strong inverse correlation between the heart rate increase induced by tilting and age ($r = -0.63$; $P < .001$), but the increase (16.8 [9.3] bpm in patients with syncope versus 14.9 [11.3] bpm in those without; $P = .3$) did not predict the result of the test. The heart rate increase induced by nitroglycerin was also similar for patients with and without syncope during the pharmacologic phase of the test (27.3 [12.6] bpm and 26.7 [13.4] bpm, respectively; $P = .8$).

Conclusions. The magnitude of the heart rate increase during the first few minutes of tilt-testing and after nitroglycerin administration is inversely related to age but does not predict the result of the head-up tilt test with nitroglycerin.

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

Full English text available at: www.revvespcardiol.org

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

Recibido el 30 de septiembre de 2004.
Aceptado para su publicación el 3 de febrero de 2005.

INTRODUCCIÓN

La prueba de basculación (PB) se utiliza ampliamente para el diagnóstico del síncope vasovagal. Se trata de una prueba sencilla y no invasiva, pero presenta el inconveniente de su prolongada duración, que os-

ABREVIATURAS

FC: frecuencia cardíaca.
inc-Basc: incremento de la FC con la basculación (diferencia entre la FC_{máx} y la FC basal).
inc-NTG: incremento de la frecuencia cardíaca por la nitroglicerina (FC post-NTG y FC pre-NTG).
PB: prueba de basculación.
NTG: nitroglicerina.

cila entre 35 y más de 60 min en los protocolos habituales¹. Con el fin de reducir el consumo de tiempo en la realización de la prueba, se ha sugerido que algunas variables obtenidas durante los primeros minutos tras la basculación podrían predecir su resultado final. En concreto, algunos autores han analizado el incremento rápido y sostenido de la frecuencia cardíaca (FC) al inicio de la PB como predictor de su resultado, tanto con un protocolo no farmacológico como en la PB potenciada con isoproterenol²⁻⁵. Sin embargo, el valor de este parámetro no ha sido estudiado en la PB potenciada con nitroglicerina (NTG) sublingual (PB-NTG), ampliamente utilizada en nuestro medio. El objetivo del estudio es evaluar si el incremento de la FC durante los primeros 6 min tras la basculación se relaciona con la aparición de síncope durante la PB-NTG. Además, la mayor parte de las respuestas positivas con este protocolo se obtienen en los primeros minutos tras la administración de NTG sublingual⁶. Por ello, un objetivo secundario es valorar si el incremento de la FC producido por la NTG predice el resultado durante la fase farmacológica del test.

PACIENTES Y MÉTODO

Población

Se analizó de forma retrospectiva a 158 pacientes consecutivos evaluados en la consulta de síncope de un hospital terciario a los que se realizó una PB-NTG por síncope de origen no filiado. A todos los pacientes se les practicó una anamnesis detallada, una exploración física, un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y una analítica elemental, y las variables relevantes se introdujeron de forma prospectiva en una base de datos diseñada al efecto. No se incluyó en el estudio a los pacientes con sospecha o evidencia de cardiopatía estructural, ECG anormal, sospecha clínica o electrocardiográfica de síncope arritmico y/o presencia de cualquier ritmo no sinusal en el ECG. También se excluyó a los pacientes en los que se realizó una PB por presíncope y los que tenían una historia clínica clara de un primer síncope vasovagal, a los que no se les practica sistemáticamente una PB en nuestro cen-

tro. Por último, los pacientes en tratamiento con bloqueadores beta, betaestimulantes u otros fármacos que pudieran influir en el comportamiento de la FC tampoco fueron incluidos en el estudio.

Prueba de basculación

El protocolo empleado ha sido descrito previamente^{6,7}. En resumen, tras la canulación de una vía venosa y el reposo del paciente en decúbito durante al menos 10 min se inició la basculación con un ángulo de 60° durante 20 min. En ausencia de síncope durante este período, se procedió a la administración de 0,4 µg de NTG sublingual en aerosol, manteniendo la basculación durante 15 min adicionales con el mismo ángulo. Se consideró criterio de positividad la aparición de síncope o presíncope con asistolia, bradicardia extrema y/o hipotensión con una presión arterial sistólica (PAS) < 70 mmHg. Los pacientes con respuesta inespecífica a la NTG (descenso progresivo de la presión arterial durante varios minutos con síntomas inespecíficos) fueron excluidos del análisis. La monitorización del paciente se llevó a cabo mediante un sistema Task-Force Monitor 3040 (CNSystems, Graz, Austria), que permite el registro del ECG, la FC, la PAS y la presión arterial diastólica (PAD) latido a latido. Los datos registrados por el dispositivo fueron exportados en lenguaje ASCII tras su validación manual para el análisis posterior.

Análisis de los datos

El análisis de los datos se efectuó mediante una rutina programada en lenguaje Matlab, versión 6.5 (The MathWorks Inc, Natick, Estados Unidos). El programa detecta el momento en que se inicia la basculación y calcula la media de los intervalos RR en los 5 min previos, estimando de este modo la FC media basal (FC basal). A continuación se analizan los 6 min posteriores a la basculación, en los que se calcula el intervalo RR medio en los 30 s siguientes a cada latido durante ese período. La mayor de las frecuencias medias calculadas se consideró como frecuencia máxima posbasculación (FC_{máx}) y la diferencia entre la FC_{máx} y la FC basal se definió como incremento de la FC con la basculación (inc-Basc). El incremento de FC producido tras la administración de NTG se calculó de forma similar, comparando la FC media en los 3 min previos a la administración del fármaco (FC pre-NTG) con la máxima de las registradas durante los 3 min posteriores (FC post-NTG). La diferencia entre ambas se definió como incremento de FC secundario a la NTG (inc-NTG). El análisis estadístico consistió en evaluar la relación entre las variables clínicas y los incrementos de la FC, para lo que se utilizaron el test de la t de Student y el coeficiente de correlación de Pearson. A continuación, ambos grupos de variables se relacionaron

con el resultado de la PB-NTG mediante la prueba de la χ^2 para las variables cualitativas y el test de la t de Student para las cuantitativas. Los cálculos se efectuaron con el paquete estadístico SPSS versión 9.0

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características demográficas y clínicas de la población estudiada, así como los resultados de la PB-NTG. La edad media de la población fue de 45,9 años y 72 pacientes (45,6%) eran mayores de 50 años. La mayoría (74,1%) había presentado más de un síncope durante su vida, con una mediana de 3, y en 91 pacientes (57,6%) había pródromos sugestivos de mecanismo vasovagal en el síncope que motivó la realización de la PB. La prueba fue positiva en 117 pacientes, en la gran mayoría de casos (87,2%) tras la administración de la NTG sublingual. La proporción de PB positivas fue mayor en las mujeres (83,1%) que en los varones (64%; $p < 0,01$). Los pacientes con PB-NTG positiva tuvieron también una edad menor que los pacientes con tests negativos ($43,9 \pm 21,0$ frente a $51,6 \pm 20,8$ años; $p < 0,05$). Las demás variables clínicas no presentaron relación significativa con el resultado de la PB-NTG. La FC media al inicio de la prueba fue de $68,7 \pm 11,3$ lat/min y aumentó tras los primeros minutos de basculación a $85,1 \pm 15,4$ lat/min. Hubo una fuerte correlación negativa entre el incremento de la FC generado por la basculación y la edad ($r = -0,63$; $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre las FC basales ni posbasculación entre los pacientes con PB positiva y negativa. El inc-Basc tampoco difirió significativamente entre ambos grupos (tabla 2). Un inc-Basc ≤ 18 lat/min se ha descrito como predictor de resultado negativo en otras series². Un total de 101 pacientes presentó este criterio en nuestra población (63,9%), sin diferencias significativas en relación con el resultado de la PB-NTG. De los 15 pacientes con resultado positivo durante la fase basal, 6 (40%) mostraron un inc-Basc ≤ 18 , y en 9 (60%) fue > 18 , por lo que este parámetro tampoco fue útil para predecir el resultado de la prueba hasta la administración de NTG. Los 143 pacientes con resultado negativo durante la fase basal recibieron NTG sublingual. De ellos, 102 (71,3%) presentaron síncope en la fase farmacológica y 41 (28,7%) tuvieron un resultado negativo. Las FC medias antes y después de la NTG fueron similares en ambos grupos y el inc-NTG tampoco presentó diferencias significativas en función del resultado del test (tabla 3). El inc-NTG también presentó una correlación inversa y significativa con la edad ($r = -0,35$; $p < 0,001$), aunque menos estrecha que la observada para el inc-Basc. Los incrementos de la FC inducidos por la basculación y la NTG tuvieron, a su vez, una clara correlación entre sí ($r = 0,45$; $p < 0,001$). En la figura 1 se muestra el ejemplo de un paciente con elevación marcada de la FC, tanto en los primeros minutos

TABLA 1. Características de la población y resultados de la prueba de basculación (n = 158)

Edad, media \pm DE (años)	45,9 \pm 21,1
Sexo, varones/mujeres	75/83
Hipertensión arterial, n (%)	42 (26,6)
Diabetes, n (%)	9 (5,7)
Número de síncope	3 (rango, 1-60)
Síncope recurrente, n (%)	117 (74,1)
Pródromos vagales, n (%)	91 (57,6)
Prueba de basculación positiva, n (%)	117 (74)
Fase basal, n (%)	15 (12,8)
Fase farmacológica, n (%)	102 (87,2)

DE: desviación estándar.

TABLA 2. Frecuencia cardíaca antes y después de la basculación en la población de estudio

	PB positiva (n = 117)	PB negativa (n = 41)	p
FC basal, lat/min	68,5 \pm 11,7	69,4 \pm 10,3	0,7
FCmáx-B, lat/min	85,3 \pm 14,4	84,3 \pm 17,9	0,8
Inc-Basc, lat/min	16,8 \pm 9,3	14,9 \pm 11,3	0,3

PB: prueba de basculación; FC basal: frecuencia cardíaca antes de la basculación; FCmáx-B: frecuencia cardíaca máxima tras la basculación; inc-Basc: incremento de la frecuencia obtenido con la basculación.

TABLA 3. Frecuencia cardíaca antes y después de la administración de nitroglicerina

	PB positiva (n = 102)	PB negativa (n = 41)	p
FC pre-NTG, lat/min	80,6 \pm 12,8	80,9 \pm 16,6	0,9
FC post-NTG, lat/min	107,8 \pm 20,0	107,6 \pm 23,2	0,9
Inc-NTG, lat/min	27,3 \pm 12,6	26,7 \pm 13,4	0,8

PB: prueba de basculación; FC pre-NTG: frecuencia cardíaca antes de la administración de nitroglicerina; FC post-NTG: frecuencia cardíaca después de la nitroglicerina; inc-NTG: incremento de la frecuencia obtenido con la nitroglicerina.

de la basculación como tras la administración de NTG, con resultado negativo, y el ejemplo opuesto de un paciente con síncope durante la fase farmacológica y mínima variación de la FC durante el test.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados sugieren que el incremento de la FC en los primeros minutos tras la basculación se relaciona sobre todo con la edad y no tiene utilidad para predecir el resultado de la PB-NTG en una serie de pacientes con síncope y corazón normal. El ascenso de la FC tras la administración de NTG también está relacionado con la edad y no predice significativamente el resultado de la prueba durante la fase farmacológica.

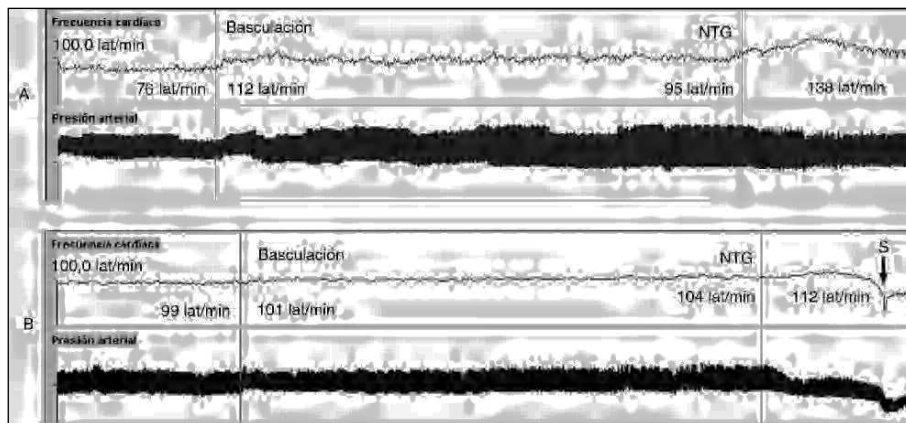


Fig 1. (A) Ejemplo de paciente con elevación marcada de la frecuencia cardíaca tanto en los primeros minutos de la basculación como tras la administración de nitroglicerina y resultado negativo. (B) Ejemplo opuesto en un paciente con síncope durante la fase farmacológica y mínima variación de la frecuencia cardíaca durante el test. NTG: administración de nitroglicerina; S: síncope.

Se cree que la actividad del sistema nervioso autónomo es determinante en la génesis del síncope vasovagal^{8,9}. Aunque los mecanismos precisos que conducen a la respuesta vasodilatadora y/o cardioparalizadora típica de este síndrome no están totalmente aclarados, se han descrito varias anomalías en el comportamiento del sistema simpático y parasimpático en los pacientes con respuesta positiva a la PB¹⁰⁻¹⁵. La observación en algunos estudios iniciales^{10,11} de que los pacientes con PB positiva presentaban un incremento mayor de la FC durante los minutos siguientes a la basculación llevó a Mallat et al² a analizar este parámetro de manera más detallada. Estos autores estudiaron una serie muy seleccionada de pacientes y encontraron que un incremento de la FC > 18 lat/min durante los 6 min posteriores a la basculación predecía con un 100% de exactitud el resultado negativo de la PB realizada según el protocolo de Westminster, esto es, sin provocación farmacológica. Es más, obtuvieron un resultado similar en una segunda serie de pacientes en los que se realizó un PB potenciada con isoproterenol. Como conclusión, sugerían que en pacientes con un incremento < 18 lat/min se podía plantear la interrupción de la PB, ya que su resultado iba a ser negativo y podía suponer un ahorro considerable de tiempo. En estudios posteriores se ha evaluado este parámetro en series menos seleccionadas y se han obtenido valores predictivos menores pero que, en general, confirman que los pacientes con síncope durante la PB tienen incrementos precoces de la FC mayores que los pacientes con resultado negativo³⁻⁵. Además, algunos autores han encontrado una relación inversa entre el aumento de FC con la basculación y la edad⁴, que también se pone de manifiesto en nuestra serie. Esta variable debe tenerse en cuenta, ya que el ajuste por la edad puede anular la significación estadística de las variaciones de la FC en relación con el resultado de la prueba^{16,17}. En todos los estudios citados, la PB se ha practicado sin potenciación farmacológica o con administración de isoproterenol, según distintos protocolos. Sin embargo, en nuestro medio se utiliza ampliamente el denominado

«protocolo italiano», basado en la administración de NTG sublingual tras un período corto de basculación sin fármacos^{18,19}. La potenciación con NTG parece aumentar la sensibilidad de la PB de una forma similar a la administración de isoproterenol, pero las poblaciones de pacientes que presentan un resultado positivo con una u otra metodología no coinciden²⁰. Se ha observado que la PB potenciada con NTG ofrece un mayor número de respuestas positivas que la potenciada con isoproterenol, pero sólo en pacientes > 60 años²¹, lo que sugiere un mecanismo de acción diferente para los 2 fármacos y podría justificar resultados distintos según la técnica utilizada. Apenas hay datos en la bibliografía acerca de la relación entre el incremento de FC tras la basculación y el resultado de la PB potenciada con NTG. En un estudio reciente se indica que el aumento exagerado de la FC al inicio de la basculación es más frecuente en jóvenes, que también presentan un mayor porcentaje de resultados positivos en la PB-NTG. Por el contrario, la incompetencia cronotropa y los resultados negativos son más habituales en los pacientes de edad avanzada²². En este estudio, sin embargo, no se analiza el posible valor predictivo de los cambios iniciales de la FC sobre el resultado del test. En nuestra serie también se observa una relación estrecha e inversa entre la edad y el incremento inicial de FC, así como un mayor porcentaje de PB positivas entre los jóvenes. Sin embargo, el inc-Basc no fue un predictor significativo del resultado del test, lo que sugiere que es la edad, y no el incremento de FC, la variable primariamente relacionada con la aparición de síncope durante la PB-NTG. Por otro lado, el hecho de que la mayoría de los pacientes con respuesta positiva a la PB-NTG presenten el síncope durante los primeros minutos tras la administración de NTG⁶ nos llevó a analizar si el incremento de la FC secundario al fármaco podía estar relacionado con el resultado del test. En este sentido, Gisolf et al²³ han mostrado recientemente que, en una población sana, el comportamiento de la FC y la presión arterial durante los primeros 5 min post-NTG no difieren significativamente entre los in-

dividuos que presentan síncope durante la basculación y los que permanecen asintomáticos. En nuestra serie, el inc-NTG presenta una correlación negativa y poco marcada con la edad, pero tampoco se relaciona de forma significativa con la aparición de síncope durante la fase farmacológica del test.

CONCLUSIONES

A diferencia de lo descrito por otros autores en la PB sin potenciación farmacológica o con isoproterenol, la magnitud del incremento de la FC en los primeros minutos de la PB-NTG no predice de forma significativa el resultado de la prueba. Un incremento pequeño de la FC al principio de la PB-NTG no garantiza que el resultado de la prueba sea negativo, por lo que carece de valor para acortar la duración del test. Parece necesario realizar nuevos estudios que establezcan de forma independiente el efecto de la edad y de la técnica de provocación utilizada sobre el valor predictivo del incremento temprano de la FC con la basculación.

BIBLIOGRAFÍA

- Sutton R, Bloomfield D. Indications, methodology, and classification of results of tilt-table testing. *Am J Cardiol.* 1999;84:Q10-9.
- Mallat Z, Vicaut E, Sangaré A, Verschueren J, Fontaine G, Franck R. Prediction of head-up tilt results by analysis of early heart rate variations. *Circulation.* 1997;96:581-4.
- Álvarez JB, Asensio E, Lozano JE, Álvarez M, Portos JM. Early heart rate variations during head-up tilt table testing as a predictor of outcome of the test. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:26-31.
- Sumiyoshi M, Nakata Y, Minoda Y, Tokano T, Yasuda M, Nakazato Y, et al. Does an early increase in heart rate during tilting predict the results of passive tilt testing? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:2046-51.
- Mohaved MR, Hassapoyannes CA. Prediction of non-occurrence of syncope during a tilt table test by early heart rate variations. *JSC Med Assoc.* 2001;97:207-10.
- Lacunza J, García Alberola A, Sánchez Muñoz JJ, Martínez Sánchez J, Llamas C, Barnés J, et al. Prueba de basculación potenciada con nitroglicerina: ¿cuánto debe durar la prueba tras la administración del fármaco? *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:713-7.
- Martínez Sánchez J, García Alberola A, Lacunza J, Sánchez Muñoz JJ, Barnés J, Ruipérez JA, et al. Efecto del tiempo transcurrido tras el síncope sobre el rendimiento diagnóstico de la prueba de basculación. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:789-93.
- Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch PE, et al, and Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J.* 2001;22:1256-306.
- Mosqueda-García R, Furlan R, Tank J, Fernández-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation.* 2000;102:2898-906.
- Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Yee R. Time and frequency domain analyses of heart rate variability during orthostatic stress in patients with neurally mediated syncope. *Am J Cardiol.* 1994;74:1258-62.
- Lippman N, Stein KM, Lerman BB. Failure to decrease parasympathetic tone during upright tilt predicts a positive tilt-table test. *Am J Cardiol.* 1995;75:591-5.
- Kochiadakis GE, Orfanakis A, Chrysostomakis SI, Manios EG, Kounali DK, Vardas PE. Autonomic nervous system activity during tilt testing in syncopal patients, estimated by power spectral analysis of heart rate variability. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:1332-41.
- Furlan R, Piazza S, Dell'Orto S, Barbic F, Bianchi A, Mainardi L, et al. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans. *Circulation.* 1998;98:1756-61.
- Kouakam C, Lacroix D, Zghal N, Logier R, Klug D, Le Franc P, et al. Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test. *Heart.* 1999;82:312-8.
- Moak JP, Bailey JJ, Makhlof FT. Simultaneous heart rate and blood pressure variability analysis: Insight into mechanisms underlying neurally mediated cardiac syncope in children. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1466-74.
- Newman D, Lurie K, Rosenqvist M, Washington S, Schwartz J, Scheinman M. Head-up tilt testing with and without isoproterenol infusion in healthy subjects of different ages. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993;16:715-21.
- Bellard E, Fortrat J, Vielle B, Dupuis J, Victor J, Lefthériotis G. Early predictive indexes of head-up tilt table testing outcomes utilizing heart rate and arterial pressure changes. *Am J Cardiol.* 2001;88:903-6.
- Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini G, Alboni P, Musso G, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol.* 1995;76:267-72.
- 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.
- Niño J, Villar JC, Tahvanainen KU, Kahonen M, Kuusela TA, Morillo CA. Vasovagal susceptibility to nitrate or isoproterenol head-up tilt. *Am J Cardiol.* 2001;88:1326-30.
- Delépine S, Prunier F, Lefthériotis G, Dupuis J, Vielle B, Geslin P, et al. Comparison between isoproterenol and nitroglycerin sensitized head-upright tilt in patients with unexplained syncope and negative or positive passive head-up tilt response. *Am J Cardiol.* 2002;90:488-91.
- Kurbaan AS, Bowker T, Wijesekera N, Franzén A, Heaven D, Ity S, et al. Age and hemodynamic responses to tilt testing in those with syncope of unknown origin. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1004-7.
- Gisolfo J, Westerhof BE, Van Dijk N, Wesseling K, Wieling W, Karemaker J. Sublingual nitroglycerin used in routine tilt testing provokes a cardiac output-mediated vasovagal response. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:588-93.