

# Utilidad del dinitrato de isosorbide sublingual durante el *tilt test* para el diagnóstico de síncope vasovagal

GASTON ALBINA\*, FERNANDO FREIRE, LUIS BARJA†, RUBEN LAIÑO†, DANIEL ORTEGA†, ALBERTO GINIGER†

## RESUMEN

### *Antecedentes y objetivo*

El *tilt test* (TT) suele utilizarse para confirmar el diagnóstico de síncope vasovagal. Sin embargo, la sensibilidad del estudio sin provocación farmacológica es de sólo el 48% (32%-74%). La adición de fármacos para incrementarla incluyó protocolos que prolongan el estudio y aumentan los costos. En este trabajo nos propusimos evaluar la utilidad del dinitrato de isosorbide sublingual para el diagnóstico de síncope vasovagal.

### *Material y métodos*

Se analizaron en forma prospectiva y consecutiva 131 pacientes con síncope con sospecha vasovagal (grupo 1) y 13 voluntarios normales como control (grupo 2). Los criterios de exclusión fueron los siguientes: ausencia de síncope, edad mayor de 75 años, estenosis aórtica fija o dinámica, estenosis carotídea e hipotensión ortostática. A todos se les realizó un TT convencional (60° durante 45' y 80° durante otros 15') y se sensibilizó a aquellos con TT negativo mediante 5 mg de dinitrato de isosorbide sublingual a una inclinación de 60° durante 10'. Se consideró TT positivo el desarrollo de síncope o la reproducción de los síntomas asociados con hipotensión y bradicardia.

### *Resultados*

En el grupo 1, 37 pacientes (28%) presentaron TT positivo sin provocación farmacológica en un tiempo promedio de 13 minutos (9 vasodepresora, 21 mixta y 7 cardioinhibidora) y un paciente desarrolló hipotensión ortostática. Los 93 pacientes restantes recibieron dinitrato de isosorbide sublingual, de los cuales 48 (52%) presentaron TT positivo (25 vasodepresora, 17 mixta y 6 cardioinhibidora) y 2 respuesta exagerada o hipotensión ortostática. Ningún paciente del grupo 2 presentó síntomas en el TT con drogas o sin ellas. No existieron efectos adversos serios.

### *Conclusiones*

El dinitrato de isosorbide sublingual constituye una herramienta útil para sensibilizar el *tilt test* y así mejorar la capacidad diagnóstica en el síncope vasovagal. Es una prueba específica y fácil de aplicar, sin riesgos para el paciente. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 471-475.

*Palabras clave* Síncope - *Tilt test* - Dinitrato de isosorbide sublingual

## INTRODUCCION

De todas las causas de síncope, la más frecuente es sin duda la de origen vasovagal y representa el 50% a 60%, con dependencia de la población selec-

cionada. (1, 2) El diagnóstico se realiza fundamentalmente a través del interrogatorio con la identificación de los disparadores clásicos (estado posprandial, bipedestación prolongada, emociones, alcohol,

---

Servicio de Electrofisiología y Arritmias Cardíacas - Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Titular SAC

† Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 2/99. Aceptado: 6/99

Dirección para separatas: Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Blanco Encalada 1543, (1428) Buenos Aires, Argentina

restricción de sodio, estado posmiccional y otros). Sin embargo, en ocasiones, el cuadro clínico no es tan definido y el diagnóstico se dificulta. Esto último suele ocurrir mayoritariamente en pacientes adultos.

Desde 1986, la prueba en camilla basculante (*tilt test*) es aceptada como método para desenmascarar la propensión a la reacción vasovagal en pacientes con síncope inexplicado. Según la población en estudio y el protocolo utilizado, la sensibilidad de la prueba varía de un 32% a un 74% (media del 48%). (3-7) Esto explica que un grupo considerable de pacientes sin la presentación clínica característica queden sin diagnóstico. (8)

La utilización de isoproterenol permitió mejorar la sensibilidad, incrementándola del 50% al 82%. Sin embargo, el porcentaje de estudios positivos es mucho menor (16%) cuando la prueba se realiza en pacientes que ya tuvieron un *tilt test* pasivo negativo. (9)

En la búsqueda de un método de provocación farmacológica que incremente la sensibilidad del procedimiento, el dinitrato de isosorbide sublingual, por su acción venodilatadora, podría disminuir la precarga cardíaca en forma aguda y así precipitar un síncope vasovagal. Por esta razón, el objetivo del presente estudio fue evaluar su utilidad, sensibilidad y especificidad para poner de manifiesto el origen vasovagal de un síncope durante el *tilt test*.

## MATERIAL Y METODOS

### Población

Se incluyeron en forma prospectiva y consecutiva 131 pacientes a quienes se les realizó un *tilt test* por síncope con sospecha de etiología vasovagal (grupo 1), la cual se basó en el interrogatorio (precipitación del episodio, pródromos, recuperación posterior), el examen físico y el electrocardiograma, y 13 voluntarios normales como control (grupo 2). En el grupo 1 la edad promedio fue de 43,8 años (16-63) y el 70% era de sexo femenino. El promedio de episodios sincopales fue de 6,2 (1-20). El 97% presentó electrocardiograma normal y el 100% fracción de eyección superior al 50%. Sólo 16 pacientes tenían algún antecedente cardiológico (10 arritmia supraventricular, 3 marcapaso doble cámara por trastorno de conducción auriculoventricular, 2 valvulopatía mitral y uno bloqueo de rama izquierda). En el grupo 2 la edad promedio fue de 37 años y el 62% era de sexo masculino; todos sin antecedentes cardiovasculares o sincopales.

### Tilt test

El estudio se realizó luego de tres horas de ayuno y con suspensión durante las 48 horas previas de

todas las drogas cardioactivas y vasoactivas. Se realizó monitoreo continuo de la frecuencia y el ritmo cardíacos, de la tensión arterial en forma no invasiva cada tres minutos y más frecuentemente si se desarrollaban síntomas.

El protocolo consistió en reposo inicial de 15 minutos llamado de "estabilización" con posterior inclinación a 60° durante 45 minutos y a 80° durante 15 minutos más. Si al cabo de este tiempo el paciente permanecía con tensión arterial estable y asintomático, se retornaba a la posición supina y luego de 5 minutos se administraban 5 mg de dinitrato de isosorbide sublingual con posterior inclinación a 60° (una vez disuelto el comprimido) durante 10 minutos o hasta el desarrollo de los síntomas con control de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca cada minuto.

Todos los estudios se realizaron con el paciente ambulatorio para evitar el efecto del decúbito prolongado que podría sensibilizar la prueba.

### Definiciones

Síncope se definió como la pérdida súbita de la conciencia y del tono postural con recuperación espontánea y presíncope como la presencia de síntomas premonitorios complejos de síncope inminente, con dificultad para mantener el tono postural.

Se consideró *tilt test* positivo a la reproducción del cuadro clínico con desarrollo súbito de hipotensión arterial asociada o no con caída de la frecuencia cardíaca.

Las respuestas del *tilt test* se clasificaron en 4 grupos: *vasodepresora* (caída súbita de la tensión arterial sistólica a menos de 80 mm Hg sin cambios de la frecuencia cardíaca o menor del 10% con relación a la basal), *mixta* (caída súbita de la tensión arterial sistólica con posterior bradicardia no menor de 40 latidos por minuto), *cardioinhibidora sin asistolia* (caída súbita de la tensión arterial sistólica con bradicardia menor de 40 latidos por minuto) y *cardioinhibidora con asistolia* (la caída de la tensión arterial es secundaria al desarrollo súbito de asistolia).

En todos los casos, para considerar positiva la prueba se requirió la reproducción del cuadro clínico.

Tabla 1  
Resultados generales del *tilt test* con sensibilización farmacológica y sin ella

	TT s/DNI (n = 131)	TT c/DNI (n = 93)
Positivo	37 (28%)	48 (52%)
Negativo	93 (71%)	43 (46%)
Hipotensión ortostática	1 (1%)	2 (2%)

TT: *Tilt test*. DNI: Dinitrato de isosorbide sublingual.

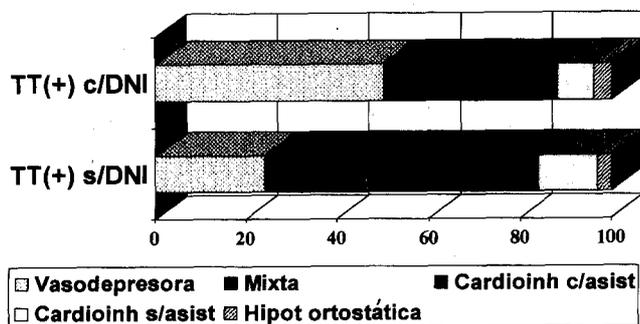


Fig. 1. Diferentes patrones de respuesta hemodinámica obtenidos en el tilt test positivo con sensibilización con dinitrato de isosorbide sublingual y sin ella. TT: Tilt test. DNI: Dinitrato de isosorbide sublingual. Asist: Asistolia ventricular. Hipot: Hipotensión arterial.

co o el reconocimiento de los síntomas por parte del paciente como similares al episodio espontáneo.

Se consideró hipotensión ortostática a la caída lenta de la tensión arterial acompañada de síntomas menores como visión borrosa, fatiga, mareos, etcétera.

**RESULTADOS**

Treinta y siete pacientes (28%) presentaron tilt test positivo sin provocación farmacológica, 93 fueron sensibilizados con dinitrato de isosorbide sublingual, de los cuales 48 (52%) desarrollaron una prueba positiva. En ninguno de los casos se debió suspender la prueba por efectos adversos (Tabla 1), de manera que su sensibilidad se incrementó del 28% al 65% (2,3 veces) (p 0,01).

En la Figura 1 se comparan los tipos de respuestas entre los pacientes con prueba positiva con sensibilización y sin ella. Como puede observarse, la sensibilización con dinitrato de isosorbide aumentó el número de respuestas vasodepresoras (26%) a

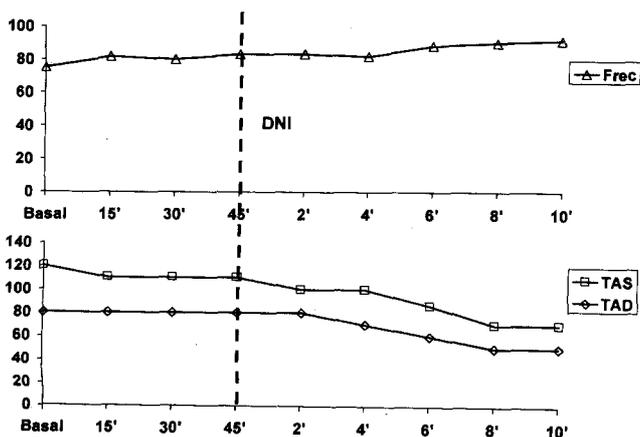


Fig. 3. Tilt test con respuesta exagerada al dinitrato de isosorbide sublingual. Nótese el incremento de la frecuencia cardíaca con caída lenta y sostenida de la tensión arterial. El paciente presentó síntomas menores (mareos, inestabilidad). DNI: Dinitrato de isosorbide sublingual. Frec: Frecuencia cardíaca. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

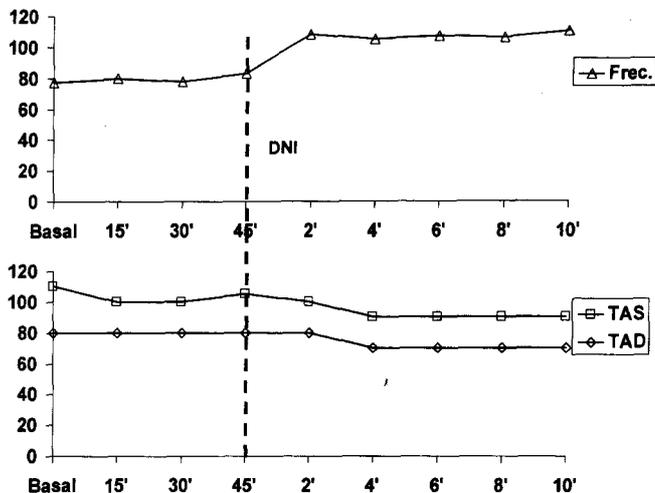


Fig. 2. Tilt test con respuesta normal luego de la sensibilización con dinitrato de isosorbide sublingual. Obsérvese el notable incremento de la frecuencia cardíaca con ligero descenso de la tensión arterial. El paciente permaneció asintomático. DNI: Dinitrato de isosorbide sublingual. Frec: Frecuencia cardíaca. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

expensas de las mixtas (-21%). No hubo diferencia en la incidencia de respuestas cardioinhibidoras.

El tiempo promedio al síncope en el grupo sin provocación farmacológica fue de 13,1 minutos (3-35 minutos) y en el sensibilizado, de 3,8 minutos (1-9 minutos).

Sólo un paciente (1%) desarrolló hipotensión ortostática durante las fases sin drogas versus 2 pacientes (2%) en la fase de sensibilización.

Ninguno de los 13 pacientes del grupo 2 presentó tilt test positivo con drogas o sin ellas.

En las Figuras 2, 3 y 4 se grafica el comportamiento

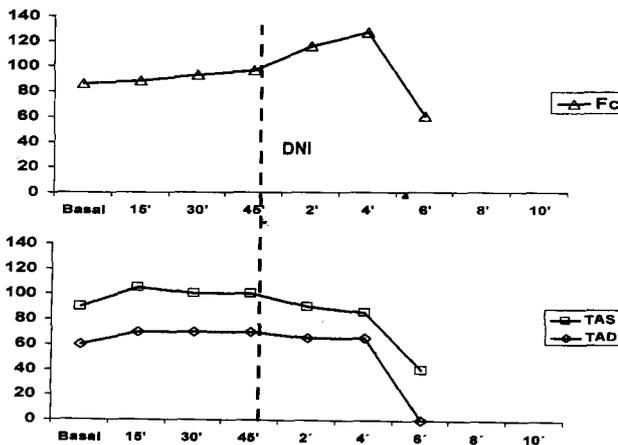


Fig. 4. Tilt test positivo con respuesta mixta durante la sensibilización con dinitrato de isosorbide sublingual. Nótese el incremento inicial de la frecuencia cardíaca con posterior descenso brusco precipitado por una caída súbita de la tensión arterial sistodiastólica. El paciente reprodujo el cuadro clínico (síncope). DNI: Dinitrato de isosorbide sublingual. Fc: Frecuencia cardíaca. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica.

diferente de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial durante la prueba sensibilizada en función del resultado de la prueba. Como se puede observar, la respuesta normal consistió en un incremento de la frecuencia cardíaca con ligero descenso de la tensión arterial media a expensas de la tensión arterial sistólica y con el paciente asintomático, a diferencia de la respuesta positiva, en la que se observó un incremento inicial de la frecuencia cardíaca seguido de una caída brusca de ésta y de la tensión arterial sistodiastólica con reproducción del cuadro clínico. El tercer tipo de respuesta se denominó respuesta exagerada a los nitritos y simuló una hipotensión ortostática en la que se observa una caída lenta y progresiva de la tensión arterial sistodiastólica con síntomas menores, que puede asociarse con un incremento de la frecuencia cardíaca o no (respuesta disautonómica).

## DISCUSION

El síncope neurocardiogénico puede adoptar varias formas clínicas de presentación que van desde el desmayo común con todas sus manifestaciones típicas hasta la pérdida súbita de la conciencia que simula un síndrome de Stoke-Adams. El diagnóstico se puede realizar con el interrogatorio sólo cuando la presentación es típica. El *tilt test* puede mejorar el diagnóstico por la reproducción del cuadro clínico; sin embargo, la sensibilidad del método es baja. Teniendo en cuenta las implicaciones económicas y sociales de la falta de diagnóstico y el gran valor "terapéutico", con disminución de las recurrencias, del diagnóstico correcto (ya sea por efecto psicológico o por la posibilidad de implementar medidas no farmacológicas en función del reconocimiento de síntomas prodrómicos que en los episodios espontáneos pasaron inadvertidos), creemos conveniente sensibilizar la prueba con el fin de incrementar su capacidad de determinación del origen de los síntomas.

Diversos estudios demuestran que la infusión de isoproterenol incrementa la sensibilidad de la prueba en un 50%-80% (10, 11) al producir un estímulo adrenérgico y vasodilatador potente, con aumento del inotropismo cardíaco y la consecuente activación de los mecanorreceptores C. Sin embargo, cuando se realizó a continuación de un *tilt test* negativo de 45 a 60 minutos, la sensibilidad aumentó sólo en el 16%. (9)

Dado que el isoproterenol es potencialmente capaz de inducir arritmias ventriculares graves, (12) requiere extremo cuidado en su control con el consecuente incremento de los costos. Por este motivo, el dinitrato de isosorbide se presenta como una opción atractiva considerando que carece de efectos indeseables graves.

El dinitrato de isosorbide es un vasodilatador

potente, predominantemente del territorio venoso, por lo que al disminuir la precarga en forma aguda es capaz de precipitar un síncope vasovagal en personas predisuestas, de manera tal que, a diferencia del isoproterenol, actúa en una etapa previa en la cascada fisiopatológica del síncope vasovagal. Esta hipótesis ya fue ensayada por Raviele, (13, 14) quien con el empleo de nitroglicerina endovenosa y sublingual logró incrementar la sensibilidad del *tilt test* al 53% sin mayor pérdida de la especificidad.

No existe un patrón oro para definir el síncope vasovagal. Sin embargo, teniendo presente que la población seleccionada representa un grupo con alta sospecha clínica, se podría afirmar que en nuestro estudio la sensibilidad se aumentó del 28% al 65%.

La mayoría de las respuestas inducidas por el dinitrato de isosorbide fueron vasodepresoras y en todos los casos la recuperación fue espontánea al volver a la posición supina. Los 2 pacientes que presentaron asistolia tenían antecedentes de síncope con traumatismo y en ambos casos la recuperación fue inmediata y sin necesidad de maniobras de reanimación.

Sólo 2 pacientes presentaron una respuesta exagerada al dinitrato de isosorbide, definida como la caída lenta y progresiva de la tensión arterial con síntomas menores, que podría interpretarse como un falso positivo inducido por la droga o como el enmascaramiento de una disautonomía incipiente.

Ninguno de los casos del grupo control presentó respuesta anormal durante el *tilt test*, por lo que nuestra especificidad fue del 100% a pesar de haber utilizado una dosis mayor que la empleada por F. Ammirati (1,5 mg) (15) (aunque sólo se incluyeron 13 pacientes). Este hallazgo puede deberse a que, durante el presente estudio, la administración de dinitrato de isosorbide se realizó en posición supina y fue a continuación que se inclinó al paciente durante 10 minutos, partiendo de la premisa de que la posibilidad de un falso positivo no se relaciona tanto con la duración de la prueba pasiva sino con el tiempo invertido en la prolongación del estudio luego de la administración de los nitritos. (16)

Las contraindicaciones son similares a las de la prueba pasiva y por lo tanto se deben descartar aquellos pacientes con obstrucciones fijas en el árbol cardiocirculatorio.

El presente trabajo demostró que la sensibilización se debe realizar sólo después de la prueba pasiva de 45 a 60 minutos y que no se deben utilizar protocolos abreviados debido a que, en primer lugar, la administración de dinitrato de isosorbide puede cambiar el tipo de respuesta y a que, por otra parte, se pierde la información del tiempo transcurrido al síncope durante la prueba, que tiene vital importancia a la hora de instituir algún tratamiento.

Por último, es necesario realizar nuevos protocolos a fin de identificar a aquellos pacientes que reproducen el cuadro clínico en forma parcial sin el descenso brusco de la frecuencia cardíaca. ¿Representan, simplemente, un falso positivo del método o una respuesta exagerada debido a la dificultad en mantener un tono venoso adecuado en respuesta al ortostatismo?

## CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que el dinitrato de isosorbide sublingual constituye una herramienta útil para sensibilizar el *tilt test* y así mejorar la capacidad diagnóstica en el síncope vasovagal. Es una prueba específica y fácil de aplicar, sin riesgos para el paciente.

## SUMMARY

### UTILITY OF SUBLINGUAL ISOSORBIDE DINITRATE DURING UPRIGHT TILT TESTING FOR THE DIAGNOSIS OF VASOVAGAL SYNCOPE

#### *Background and objective*

Head-up tilt testing allows identification of patients with syncope, prone to hypotension and bradycardia development. However, the test has provided diagnostic results in a proportion of patients 48% (range 32%-74%). Isoproterenol infusion is relatively frequent and may lead to early interruption of the test, increasing time and costs. The present study was undertaken to assess the diagnostic value of sublingual isosorbide dinitrate during upright tilt testing for identification of vasovagal syncope.

#### *Material and methods*

One hundred and thirty-one consecutive patients suspicious of vasovagal syncope and 13 asymptomatic controls underwent head-up tilt testing. Patients were tilted 60 degrees for 45 minutes, followed by 80 degrees tilting for 15 minutes, without medication. In the absence of symptoms 5 mg of isosorbide dinitrate were administered sublingually and tilting was continued for additional 10 minutes. A test was considered positive when syncope in association with hypotension, bradycardia or both was achieved.

#### *Results*

During the drug free phase 37 patients (28%) developed syncope. After isosorbide dinitrate administration, syncope occurred in other 48 patients (52%). Two patients developed minor symptoms in association with hypotension. All the controls had negative upright tilt testing (both with and

without isosorbide dinitrate administration). No patient had side effects.

#### *Conclusions*

Sublingual isosorbide dinitrate is an useful tool to elicit a vasovagal syncope during upright tilt testing. It was found to be fairly sensitive and specific.

**Key words** Syncope - Head-up tilt testing - Sublingual isosorbide dinitrate

## BIBLIOGRAFIA

1. Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine* 1990; 69: 160-175.
2. Eagle KA, Black HR, Cook EF. Evaluation of prognostic classifications for patients with syncope. *Am J Med* 1985; 79: 455-460.
3. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 125-130.
4. Kenny RA, Bayliss J, Ingram A, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986; 1: 1352-1355.
5. Grubb BP, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliot L. Utility of upright tilt-table testing in the evaluation and management of syncope of unknown origin. *Am J Med* 1991; 90: 6-10.
6. Benditt DG, Renole S, Balin S. Tilt table testing for evaluation of neurally mediated syncope. Rationale and proposed protocols. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1994; 14: 1528-1537.
7. Benditt D, Ferguson D, Grubb BP. Tilt table testing for assessing syncope. ACC Expert Consensus Document. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 263-275.
8. Ruiz GA, Madoery C, Scaglione J y col. Encuesta nacional: síncope. Conductas diagnósticas y terapéuticas. Diagnóstico etiológico. *Rev Fed Arg Cardiol* 1998; 27: 277-290.
9. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Carotid sinus massage, eyeball compression and head-up tilt test in patients with syncope of uncertain origin and in healthy control subjects. *Am Heart J* 1991; 122: 1644-1651.
10. Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989; 320: 346-351.
11. Newman D, Lurie K, Rosenqvist M, Washington C, Schwartz J, Scheinman MM. Head-up tilt testing with and without isoproterenol infusion in healthy subjects of different ages. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 1993; 16: 715-721.
12. Bertolasi C. *Cardiología* 2000. Buenos Aires, Ed Méd Panamericana, 1998, p 1014.
13. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F y col. Nitroglycerin infusion during upright tilt: A new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1994; 127: 103-111.
14. Raviele A, Menozzi C, Brignole M y col. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995; 76: 267-272.
15. Ammirati F, Colivicchi F, Pandozi C y col. 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: 671-676.
16. Dendale P, Aerts A, Melis P, Block P. Influence of tilt duration on specificity in sublingual nitrate stimulated head up tilt testing. *Am Heart J* 1997; 133: 504-507.