

Prueba de adenosina en el síncope de origen desconocido: ¿queda algún espacio para su indicación?

GASTÓN ALBINA^{MTSAC}, FERNANDO SCAZZUSO^{MTSAC}, VICTORIA SAMMARTINO, SANTIAGO RIVERA, RUBÉN LAIÑO^{MTSAC}, ALBERTO GINIGER^{MTSAC}

Recibido: 30/03/2010

Aceptado: 11/07/2010

Dirección para separatas:

Dr. Gastón Albina
Instituto Cardiovascular de
Buenos Aires
Blanco Encalada 1543
(1428) CABA
e-mail: gastonalbina@gmail.com

RESUMEN

Introducción

Algunos pacientes con síncope inexplicado desarrollan distintos grados de bloqueo AV paroxístico con la infusión en bolo de 18 mg de adenosina. Este hallazgo tuvo un valor predictivo positivo bajo en ensayos recientes, aunque su utilización no estuvo normatizada.

Objetivo

Presentar la experiencia en nuestra institución en el seguimiento de pacientes con un primer episodio de síncope de origen desconocido (SOD) maligno, a quienes se les realizó sistemáticamente una prueba de adenosina.

Material y métodos

Se incluyeron en forma prospectiva y consecutiva pacientes que presentaban síncope inexplicado con traumatismo grave, sin antecedentes sincopales previos, sin sospecha de etiología vagal, sin cardiopatía orgánica, con estudios neurológicos y cardiológicos normales (incluido *tilt test* sensibilizado), a los que se les realizó una prueba de adenosina. La prueba se efectuó al final del estudio electrofisiológico. Se infundieron en bolo 18 mg de adenosina por la vena femoral bajo monitorización electrocardiográfica continua; se definió prueba positiva al desarrollo de bloqueo AV completo con pausa mayor de 6 segundos.

Resultados

Entre 1999 y 2009 se les realizó una prueba de adenosina a 29 pacientes (edad promedio 63 ± 12 años, 17 mujeres). La prueba fue positiva en 17, con una pausa promedio de 10.185 ± 3.430 mseg. La edad promedio de este grupo fue de 64 ± 13 años, 13 eran mujeres. En los 12 pacientes restantes (59 ± 11 años), la prueba fue negativa, con una pausa promedio de 2.570 ± 1.067 mseg. Todos recibieron recomendaciones higiénico-dietéticas para la prevención del síncope neuromediado y en 9 pacientes con prueba de adenosina positiva se implantó un marcapasos definitivo. El seguimiento fue de 51 ± 37 meses. Sólo 2 pacientes tuvieron recurrencia del síncope, ambos con prueba de adenosina positiva y sin implante de marcapasos.

Conclusiones

Los pacientes con síncope de origen desconocido y riesgo inicial alto representan en el seguimiento una población de riesgo clínico bajo, con una tasa de recurrencia muy baja, independientemente de la estrategia terapéutica implementada.

REV ARGENT CARDIOL 2011;79:9-13.

Palabras clave > Síncope - Adenosina - Cardiopatías

| Abreviaturas > | | | |
|----------------|---------------------|-----|-------------------------------|
| ATP | Adenosín trifosfato | EEF | Estudio electrofisiológico |
| AV | Auriculoventricular | SOD | Síncope de origen desconocido |
| ECG | Electrocardiograma | TT | <i>Tilt test</i> |

INTRODUCCIÓN

No obstante que se ha avanzado mucho en el diagnóstico y el tratamiento del síncope, hasta un 30% a 40% de los pacientes permanecen sin diagnóstico luego de la evaluación inicial, con la realización incluso de un *tilt test*.

A fines de la década de los noventa, Flammang y posteriormente Brignole demostraron que ciertos pacientes con síncope de origen desconocido (SOD) son susceptibles a la infusión en bolo de 20 mg de adenosín trifosfato (ATP), con desarrollo de distintos grados de bloqueo auriculoventricular (AV) paroxístico. (1, 2)

Estudios recientes demostraron un valor predictivo positivo bajo de la prueba, aunque su implementación no estuvo normatizada.

Con este estudio presentamos nuestra experiencia en el seguimiento de pacientes con un primer episodio de SOD maligno a los que se les realizó sistemáticamente una prueba de adenosina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en forma prospectiva y consecutiva pacientes mayores de 40 años con SOD maligno que requirió hospitalización. Se definió síncope maligno al ocurrido con traumatismo facial grave. A todos los pacientes se les realizó un examen clínico exhaustivo y se descartaron los pacientes con antecedentes sincopales previos, antecedentes neurológicos o cardiológicos y aquellos con estigmas que hicieran sospechar un origen vasovagal. En todos los casos se realizó electrocardiograma, Holter, ecocardiograma, tomografía axial computarizada de cerebro, *tilt test* sensibilizado con dinitrato de isosorbide y evaluación neurológica.

Se excluyeron todos los pacientes que presentaron algún grado de cardiopatía o ECG anormal por cualquier criterio. De esta manera, sólo aquellos con estudios normales fueron derivados a la sala de hemodinamia para la realización de un estudio electrofisiológico (EEF) y una prueba de adenosina.

Protocolo de estudio electrofisiológico y prueba de adenosina

El EEF se realizó, previa firma del consentimiento informado, por punción femoral derecha; se introdujeron dos catéteres electrodo para registro y estimulación. En todos los casos se realizó estimulación auricular programada y estimulación ventricular programada con dos extraestímulos posteriormente al registro de los intervalos de conducción a nivel del haz de His. En los mayores de 50 años se realizó a continuación masaje del seno carotídeo bilateral previa exclusión de la presencia de soplo a ese nivel. En los pacientes con EEF normal se procedió a la infusión en bolo de 18 mg de adenosina con registro continuo del electrocardiograma. La prueba se consideró positiva sólo si se obtenía una pausa ventricular mayor de 6 segundos.

La conducta a adoptar luego de la prueba de adenosina se dejó a criterio del médico tratante, el médico de cabecera y el deseo del paciente, teniendo en cuenta lo controversial de su interpretación.

En esta observación nos propusimos evaluar la prevalencia de la prueba de adenosina positiva en esta población tan seleccionada, las variables demográficas de los pacientes con prueba positiva y negativa y el impacto sobre la evolución clínica de la estrategia del implante de marcapasos en los pacientes con un resultado positivo.

RESULTADOS

A lo largo de 10 años de evaluación, sólo 29 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio fue de 63 ± 12 años y 17 eran mujeres.

La prueba fue positiva en 17 pacientes. La edad promedio fue de 64 ± 13 años. Trece eran mujeres (76%). La pausa promedio fue de 10.185 ± 3.430 mseg. Tres pacientes reprodujeron el síncope durante el estudio y el resto presentó síntomas presincopales (Figura 1).

En los 12 pacientes restantes el resultado de la prueba fue negativo. La edad promedio de éstos fue

de 59 ± 11 años y la pausa promedio fue de 2.570 ± 1.067 mseg (Figura 2).

Todos recibieron recomendaciones higiénico-dietéticas para la prevención del síncope neuromediado.

A los pacientes con prueba de adenosina positiva se les sugirió la posibilidad de efectuar el implante de un marcapasos definitivo, haciendo hincapié en lo limitado del conocimiento médico sobre las implicaciones clínicas. Nueve pacientes accedieron al implante de un marcapasos definitivo doble cámara. Los 9 pacientes eran mujeres y la pausa promedio fue de 11.491 ± 4.100 mseg. En todos ellos el marcapasos se programó en modo VVI a 40 lpm para favorecer el ritmo propio. En los 8 pacientes en los que no se implantó un marcapasos, la pausa promedio fue de 8.808 ± 2.199 mseg.

El seguimiento fue de 51 ± 37 meses. Durante este tiempo todos los pacientes fueron evaluados en consultorio o por teléfono. No se perdió ningún paciente en el seguimiento. Sólo 2 pacientes tuvieron recurrencia del síncope, ambos con prueba de adenosina positiva

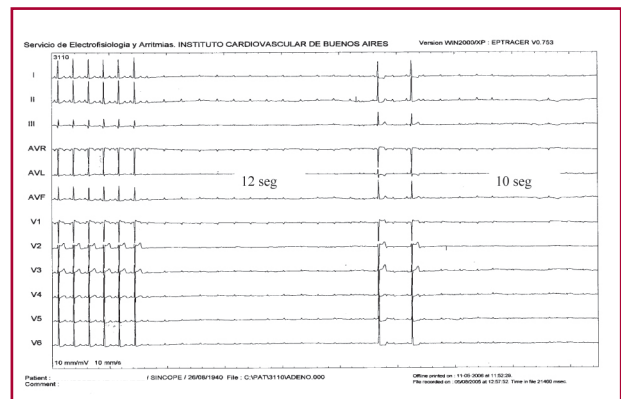


Fig. 1. Prueba de adenosina positiva. Obsérvese la presencia de bloqueo AV paroxístico con una pausa de 12 seg seguida de una pausa secundaria de 10 seg. La paciente presentó síncope convulsivo durante la prueba.

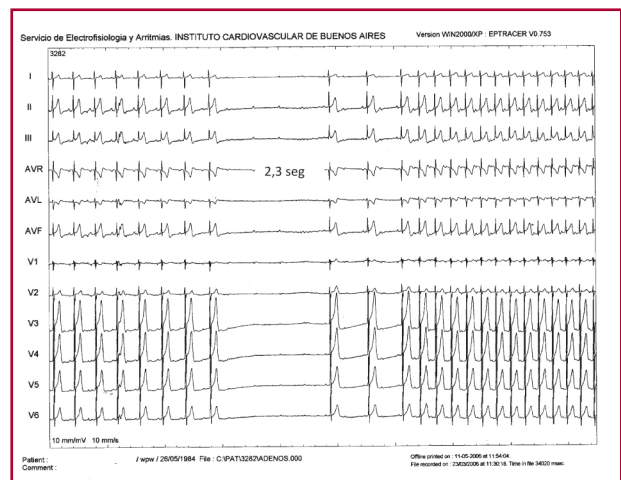


Fig. 2. Prueba de adenosina negativa. Obsérvese la presencia de bloqueo AV paroxístico con una pausa de 2,3 seg.

y sin implante de marcapasos. Estos pacientes habían presentado una pausa durante la prueba de adenosina de 14.000 y 9.000 mseg, a diferencia de los que no sufrieron una recurrencia, que presentaron una pausa promedio de 8.213 ± 1.125 mseg (Tabla 1). Ambos casos presentaron un único episodio sin consecuencias clínicas. Un nuevo TT sensibilizado fue negativo. En uno de ellos se implantó un monitor de eventos. En el seguimiento del grupo con marcapasos definitivo, la tasa de marcapaseo (según el historial del dispositivo) fue menor del 1%.

DISCUSIÓN

Clásicamente, se definió SOD al síncope que queda sin diagnóstico luego de un examen clínico exhaustivo, un electrocardiograma y algún estudio confirmatorio. Antes de la introducción del TT como método de rutina, el porcentaje de síncope de origen desconocido se elevaba hasta un 35%. Con el advenimiento del TT se observó que hasta un 50% a 60% de estos pacientes eran susceptibles al desarrollo de síncope neurocardiogénico. Posteriormente, el uso del monitor de eventos implantable permitió arribar al diagnóstico etiológico en un 30% de los pacientes con SOD, con bradiarritmias como causa predominante. (3) Sin embargo, esta última estrategia fue útil sólo en pacientes con síncope recurrente. (4)

En los primeros años de esta década, autores franceses e italianos demostraron que algunos pacientes con SOD tienen una particular susceptibilidad a la inyección intravenosa de adenosín trifosfato, que por su efecto dromotrópico negativo sobre el nodo AV produce secuencias de bloqueo AV paroxístico, que podrían correlacionarse con la causa del síncope. El protocolo consistió en la inyección de 20 mg de ATP disueltos en 10 ml de solución salina en bolo. Flammang consideró que la prueba era positiva cuando se producía una pausa de 10 segundos por bloqueo AV paroxístico o bloqueo sinoauricular independientemente de la presencia o no de latidos de escape. Por otra parte, Brignole definió prueba positiva a la presencia de más de 6 segundos de asistolia ventricular. Siguiendo estos protocolos, la incidencia de prueba positiva en el SOD fue del 28% al 41%, con una incidencia de falsos positivos de sólo

el 5%. La reproducibilidad de la prueba positiva fue del 80%. (5)

Varios autores sugirieron que la adenosina podría ser un modulador de la respuesta vasovagal; (6) sin embargo, los pacientes adenosina positiva muestran algunas diferencias clínicas con los TT positivos. En los adenosina positiva, el síncope suele presentarse por primera vez a edades medianas o avanzadas de la vida, en general con pródromos escasos o nulos y en situaciones no claramente predisponentes a una reacción vasovagal. Sin embargo, hasta un cuarto de los pacientes con TT positivo tienen prueba de adenosina positiva y un 15% de los pacientes con claro síncope neurocardiogénico tienen prueba de adenosina positiva. Esto sugiere que en esta población sin cardiopatía orgánica los mecanismos del síncope pueden ser múltiples. (7)

A partir de 2003 se publicaron una serie de estudios que fueron relegando la utilidad clínica de la prueba de adenosina. En el primero de ellos, Donateo y colaboradores evaluaron pacientes mayores de 40 años con síncope recurrente, sin cardiopatía estructural y prueba de adenosina positiva, a los que se les implantó un monitor de eventos. En el seguimiento, 16 pacientes tuvieron recurrencia del síncope, de los cuales 8 tenían TT positivo y 8 negativo. En el primer grupo, 5 presentaron pausas sinusales y 2 bradicardia sinusal, a diferencia del segundo grupo, en el que 3 pacientes presentaron bloqueo AV paroxístico y uno, paro sinusal. (8, 9)

La experiencia clínica más grande con la prueba de adenosina fue publicada por Flammang y colaboradores. (10) Sobre un total de 316 pacientes (edad promedio 74 años) con síncope o presíncope de origen desconocido, la prueba fue positiva en 130 pacientes (41%). En un seguimiento promedio de 50 meses, la recurrencia en el grupo con prueba de adenosina positiva fue del 13,5% cuando se implantaron marcapasos frente el 48% cuando no recibieron MP ($p < 0,0001$). En el grupo con prueba de adenosina negativa, la recurrencia fue del 15% y del 21%, independientemente de haberse efectuado o no el implante de un marcapasos. Posteriormente, en 2006 se presentó el estudio ISSUE 2 (11) que incluyó 392 pacientes con SOD y sin cardiopatía estructural a los que se les implantó un monitor de eventos. Se recomendaron la prueba de adenosina y el TT, pero su realización se dejó a juicio del médico tratante. De todas maneras, en 343 pacientes se realizó un TT que resultó positivo en el 48% de los casos y en 182 pacientes se efectuó una prueba de adenosina que fue positiva en el 30%. En el seguimiento de 12 ± 8 meses, el 36% tuvo recurrencia del síncope. Hubo poca correlación entre el resultado de la prueba de adenosina y el mecanismo del síncope. Sólo 8 de los 14 pacientes con prueba de adenosina positiva presentaron asistolia en el momento de la recurrencia y 18 de los 38 pacientes con prueba negativa también presentaron asistolia en la recurrencia. Sin embargo, no se analizaron los pacientes con TT negativo y adenosina positiva. En 2006, Perennes

Tabla 1. Resultados

| | Adenosina (+) (n = 17) | Adenosina (-) (n = 12) |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Edad, años | 64 ± 13 | 59 ± 11 |
| Sexo femenino, n | 13 | 4 |
| Sexo masculino, n | 4 | 8 |
| Pausa promedio, mseg | 10.185 ± 3.430 | 2.570 ± 1.067 |
| Implante de marcapasos, n | 9 | 0 |
| Recurrencia del síncope, n | 2 | 0 |

y colaboradores (12) evaluaron una población de 137 pacientes con SOD y TT negativo. Sólo 9 tuvieron un resultado positivo de la prueba de adenosina (6,6%). En el seguimiento de 31 ± 14 meses, sólo 2 pacientes sufrieron una recurrencia del síncope.

Con estos resultados, diferentes autores adoptaron una actitud crítica respecto de la prueba de adenosina y sobre la base de estos resultados contradictorios y la naturaleza benigna del síndrome, la prueba de adenosina fue considerada de clase II por la Task Force europea y en su actualización reciente la pasó a clase III. (13-15)

En nuestra experiencia clínica se consideró una población muy particular: pacientes de edad mediana o avanzada que debutaron con síncope grave, traumático, sin situación predisponente típica y sin estigmas vagales, en quienes todos los estudios diagnósticos fueron negativos, incluidos el TT sensibilizado con dinitrato de isosorbide sublingual y el EEF. En esta población tan seleccionada, la incidencia de prueba de adenosina positiva fue del 58%. Esta positividad es mayor que la previamente publicada, que fue del 28% y 41%, lo que puede tener relación con la selección minuciosa de la población. Al igual que en otras publicaciones, las mujeres fueron más propensas a un resultado positivo y la edad promedio también fue mayor en aquellos con prueba de adenosina positiva.

La primera observación interesante fue que en esta población, inicialmente considerada de riesgo alto, la evolución clínica fue excelente, en especial en los pacientes con prueba de adenosina negativa. En este subgrupo no hubo recurrencias. En aquellos con prueba de adenosina positiva, la recurrencia fue nula cuando se les implantó un marcapasos. Las dos únicas recurrencias se observaron en pacientes con prueba positiva y sin marcapasos. Esto difiere de lo publicado por otros estudios, en los cuales la recurrencia del síncope fue similar en pacientes con prueba de adenosina positiva y negativa y en los que la bradicardia fue el principal hallazgo en ambos grupos. Sin embargo, la población en estos estudios era diferente. Los pacientes incluidos tenían síncope inexplicado recurrente y ausencia de cardiopatía orgánica, pero no se excluía en forma sistemática el síncope neurocardiogénico. En los pacientes con prueba de adenosina positiva no hubo recurrencias del síncope cuando se implantó un marcapasos. La recurrencia fue del 25% en aquellos con prueba de adenosina positiva que no fueron tratados con marcapasos definitivo. Estos hallazgos remedan la experiencia clínica de Flammang y colaboradores, donde la mayor recurrencia estuvo limitada al grupo con prueba de adenosina positiva y sin marcapasos. Sin embargo, nuestro estudio no fue aleatorizado y el porcentaje de recurrencia fue muy bajo, lo que dificulta sacar conclusiones definitivas.

Siguiendo a la Task Force europea, recientemente actualizada, un primer evento de síncope sin cardiopatía orgánica podría no continuar en estudio a excepción de que el síncope se considere de riesgo alto. En nuestra

población es difícil no continuar con el diagnóstico etiológico y no recomendar un tratamiento adecuado dada la demanda natural de seguridad por parte del paciente y sus familiares. El implante de un monitor de eventos podría ser de poca utilidad teniendo en cuenta la muy baja tasa de recurrencia y es aquí donde la prueba de adenosina podría tener una indicación precisa.

CONCLUSIONES

Los pacientes con síncope de origen desconocido y riesgo inicial alto representan en el seguimiento una población de riesgo clínico bajo, con una tasa de recurrencia muy baja, en especial cuando la prueba de adenosina es negativa. Sin embargo, dada la baja incidencia de eventos clínicos nos fue imposible evaluar el valor predictivo positivo de la prueba.

La prueba de adenosina podría ser de utilidad en esta población tan particular, que debuta con síncope a una edad avanzada de la vida, sin cardiopatía orgánica y sin estigmas vagales. Nuevos estudios que incluyan una población más numerosa y un diseño prospectivo y aleatorizado podrían ser de utilidad para confirmar esta observación.

SUMMARY

Is There Any Room for Adenosine Test in Syncope of Unknown Origin?

Background

Few patients with unexplained syncope develop different degrees of paroxysmal AV block after the infusion of 18 mg of adenosine. Recent trials have reported that the positive predictive value of this finding is low; yet the use of the test has not been standardized.

Objective

To present our experience with follow-up of patients with a first episode of malignant syncope of unknown origin (SUO) who underwent adenosine test.

Material and Methods

We included patients with unexplained syncope and severe trauma in a consecutive and prospective fashion. None of the patients had a previous history of syncope, and vasovagal syncope was not suspected. Structural heart diseases were ruled out. Neurological and cardiovascular tests were normal (including sensitized TT). All the participants underwent adenosine test after the electrophysiologic study. A bolus of 18 mg of adenosine was administered via the femoral vein under continuous electrocardiographic monitoring. A positive test was defined by the development of complete AV block with pauses longer than 6 seconds.

Results

Between 1999 and 2009, adenosine test was performed in 29 patients (mean age 63 ± 12 years, 17 were women). The test was positive in 7 patients, and the mean duration of pauses was 10.185 ± 3.430 ms. Mean age in this group was 64 ± 13 years, 13 were women. The test was negative in the remaining 12 patients (59 ± 11 years, mean pauses 2.570 ± 1.067 ms). All patients were received information about hygienic and

dietetic measures to prevent neurocardiogenic syncope, and a definite pacemaker was implanted in 9 patients with positive adenosine test. Follow-up was 51 ± 37 months. Syncope recurrence occurred in only 2 patients with positive adenosine test who did not undergo pacemaker implantation.

Conclusions

Patients with syncope of unknown origin and initial high risk represent a population of low clinical risk during follow-up, with low recurrence rate regardless of the therapeutic strategy used.

Key words > Syncope - Adenosine - Heart Diseases

BIBLIOGRAFÍA

1. Flammang D, Church T, Waynberger M, Chassing A, Antiel M. Can adenosine 5'-triphosphate be used to select treatment in severe vasovagal syndrome? *Circulation* 1997;96:1201-8.
2. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, Gianfranchi L, Bartoletti A, Bottoni N, et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope: the diagnostic value of ATP testing. *Circulation* 1997;96:3921-7.
3. Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, et al; International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104:1261-7.
4. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104:46-51.
5. Flammang D, Chassing A, Donal E, Hamani D, Erickson M, McCarville S. Reproducibility of the adenosine-5'-triphosphate test in vasovagal syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1161-6.
6. Mittal S, Stein KM, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Rohatgi S, Lerman BB. Induction of neurally mediated syncope with adenosine. *Circulation* 1999;99:1318-24.
7. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Bartoletti A, et al. Clinical features of adenosine sensitive syncope and tilt induced vasovagal syncope. *Heart* 2000;83:24-8.
8. Donato P, Brignole M, Menozzi C, Bottoni N, Alboni P, Dinelli M, et al. Mechanism of syncope in patients with positive adenosine triphosphate tests. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:93-8.
9. Brignole M, Donato P, Menozzi C. The diagnostic value of ATP testing in patients with unexplained syncope. *Europace* 2003;5:425-8.
10. Flammang D, Benditt D, Pelleg A. [The adenosine-5'-triphosphate (ATP) test: a diagnostic tool in the management of syncope of unknown origin. Basic and clinical aspects]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2005;54:144-50.
11. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, et al; International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:2232-9.
12. Alain Perennes, Marjauch Fatenni, Marie L. Borel, Yves Lebras, Corinne L'Her, Jean-Jacques Blanc. Epidemiology, clinical features and follow-up of patients with syncope and a positive adenosine triphosphate test result. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:594-7.
13. Brignole M, Sutton R. Pacing for neurally mediated syncope: is placebo powerless? *Europace* 2007;9:31-3.
14. Flammang D, Pelleg A, Benditt DG. The adenosine triphosphate (ATP) test for evaluation of syncope of unknown origin. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1388-9.
15. European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS); European Society of Emergency Medicine (EuSEM); European Federation of Internal Medicine (EFIM); European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS); American Geriatrics Society (AGS); European Neurological Society (ENS); European Federation of Autonomic Societies (EFAS); American Autonomic Society (AAS), Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.