

## Papel del adenosín trifosfato (ATP) en la inducción de síncope mediante test de basculación

Matías Pérez-Paredes, Francisco Picó Aracil, José Ginés Sánchez Villanueva, Elena Expósito Ordóñez, Manuel González Ortega, Eva González Caballero, Luis Iñigo García, M.<sup>a</sup> Dolores Espinosa García, Rafael Florenciano Sánchez y Juan A. Ruipérez Abizanda

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

*adenosina trifosfato/ isoproterenol/ pruebas de esfuerzo/ síncope*

**Introducción y objetivos.** Recientemente se ha demostrado que la adenosina es un modulador endógeno de las aferencias cardíacas excitatorias, así como un posible inductor de respuestas vasovagales durante el test de basculación. El isoproterenol ha sido el fármaco utilizado habitualmente para incrementar el número de respuestas positivas de dicha prueba. El propósito del presente trabajo fue evaluar el posible papel del adenosín trifosfato en la inducción de síncope mediante test de basculación en pacientes predispuestos, así como estudiar su efectividad conjunta y separadamente con la del isoproterenol.

**Métodos.** Con este objetivo estudiamos a 30 pacientes con síncope de origen desconocido (16 mujeres y 14 varones, de edad media  $37,1 \pm 18$  años), ausencia de cardiopatía y test de basculación negativo. Una vez concluida la prueba basal los pacientes fueron sometidos a un segundo test de basculación tras ser aleatorizados a recibir adenosín trifosfato (bolos i.v. de 3, 6 y 9 mg cada 5 min) o isoproterenol (bolos i.v. de 2, 4 y 6  $\mu$ g cada 5 min). Tras 15 min de reposo se procedía a una tercera basculación recibiendo el régimen opuesto. En 11 sujetos control, sin antecedentes de síncope, se realizó una basculación a  $60^\circ$  con adenosín trifosfato (a las mismas dosis/5 min) para evaluar sus efectos hemodinámicos en individuos sanos.

**Resultados.** Siete pacientes (23,3%) positivizaron el test de basculación tras la administración de ATP y nueve (30%) tras la administración de isoproterenol. Únicamente dos pacientes (6,6%) tuvieron un test positivo con ambos fármacos. De los sujetos del grupo control, sólo uno (9%) tuvo una respuesta positiva durante la prueba.

**Conclusiones.** Los resultados del presente estudio indican que el adenosín trifosfato puede ser un fármaco útil en la inducción de respuestas vasovagales en pacientes con síncope de origen desconocido y test de basculación basal negativo.

## ROLE OF ADENOSINE TRIPHOSPHATE (ATP) IN HEAD-UP TILT-INDUCED SYNCOPE

**Introduction and objectives.** Recent studies have demonstrated that adenosine is an endogenous modulator of the cardiac excitatory afferent nerves, and could provoke a vasovagal response during head-up tilt test. Isoproterenol has been the drug of choice to increase the sensitivity of this testing. The aim of the present study was to analyze the role of adenosine in head-up tilt-induced syncope in susceptible patients, and to compare the relative sensitivities of adenosine and isoproterenol.

**Methods.** Thirty patients with unexplained syncope (16 female and 14 male, mean age  $37.1 \pm 18$  years), no heart disease and negative baseline head-up tilt test were studied. After the baseline test, patients were randomized to receive adenosine triphosphate (bolus injections of 3, 6 and 9 mg/5 min) or isoproterenol (bolus injections of 2, 4 and 6  $\mu$ g / 5 min) and underwent a second tilt test. After 15 min at rest, patients received the alternative drug and a third test was performed. Eleven normal control subjects were tested with adenosine in the upright position to determine its effects.

**Results.** A vasovagal response was induced in 7 patients (23.3%) after ATP administration. Nine patients (30%) showed a positive response with isoproterenol. Only 2 patients (6.6%) showed a positive response with both drugs. Of the control subjects, one (9%) had a vasovagal response after ATP administration.

**Conclusions.** We conclude that adenosine triphosphate seems to be a useful tool to provoke vasovagal reaction in susceptible patients during head-up tilt test.

Correspondencia: Dr. M. Pérez Paredes.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.  
Avda. Marqués de los Vélez, s/n. 30008 Murcia.  
Correo electrónico: mpparedes@doyma.net.es

Recibido el 12 de febrero de 1997.

Aceptado para su publicación el 27 de julio de 1997.

(Rev Esp Cardiol 1998; 51: 129-135)

## INTRODUCCIÓN

El test de basculación (TB) sobre tabla inclinada se ha convertido en los últimos años en una herramienta de gran utilidad clínica en el estudio de pacientes con síncope<sup>1-4</sup>. Dependiendo de la población estudiada y del protocolo usado, el porcentaje de repuestas positivas a la basculación ha oscilado en las diferentes series entre el 23%<sup>3</sup> y el 75%<sup>5</sup>, situándose la media alrededor del 49%<sup>6</sup>. Varios agentes farmacológicos «provocadores» han sido empleados con la finalidad de aumentar la sensibilidad del TB basal. De todos ellos, es sin duda el isoproterenol el que ha gozado de una mayor difusión<sup>7-9</sup>. Otros, como el edrofonio<sup>10</sup> y la nitroglicerina<sup>11</sup>, han sido también utilizados, aunque su uso no se ha generalizado.

La adenosina es un nucleósido purínico endógeno que interviene en múltiples procesos fisiológicos del organismo. Entre sus características destacan el ser una molécula intermediaria del metabolismo, de vida media corta, que media sus efectos a través de receptores específicos de membrana, y que posee importantes acciones en el miocardio, en el sistema de conducción y en la circulación periférica<sup>12</sup>. Junto a sus efectos cronotrópico y dromotrópico negativos, la adenosina también induce vasodilatación e inhibe la descarga de renina. Recientemente, además, se ha descrito su capacidad como posible mediador de hipotensión y bradicardia en pacientes predispuestos con síncope vasovagales<sup>13,14</sup>.

El propósito del presente trabajo fue estudiar el papel del adenosín trifosfato (ATP) como posible inductor de respuestas positivas durante el TB y evaluar su eficacia diagnóstica conjunta y separadamente con el isoproterenol, agente que ha sido utilizado de forma rutinaria en nuestra unidad en los últimos años en pacientes con TB basal negativo.

## MÉTODOS

### Población

Treinta pacientes, 16 mujeres y 14 varones, con una edad media de  $37,1 \pm 18$  años, con síncope de origen desconocido y TB basal negativo fueron incluidos en el estudio. Se descartó cardiopatía estructural y/o patología neurológica como causante de los síncope mediante anamnesis detallada, exploración física, analítica general, electrocardiograma, radiografía de tórax y masaje bilateral de seno carotídeo. Cuando fue necesario también se realizó: ecocardiograma Doppler, monitorización Holter de 24 h, electroencefalograma y TAC craneal. Se definió el síncope como la pérdida súbita y transitoria del nivel de conciencia, con pérdida del tono postural y recuperación espontánea sin secuela neurológica y TB positivo como la aparición durante la basculación de síncope o presíncope en

asociación con una descenso significativo de la presión arterial (respuesta vasodepresora), de la frecuencia cardíaca (respuesta cardioinhibidora) o de ambas (respuesta mixta)<sup>1-7</sup>. Se definió presíncope como la sensación inminente de pérdida de conciencia con frecuencia acompañada de visión borrosa y asociada a las alteraciones hemodinámicas anteriormente reseñadas. Se consideraron como mareo distintas sensaciones como aturdimiento o sensación vertiginosa, entre otras, transitorias y sin alteraciones significativas de la frecuencia cardíaca ni de la presión arterial.

### Protocolo del test de basculación

Se utilizó una tabla basculante manual con apoyo para pies y recorrido entre 0° y 80°. Todos los TB se realizaron en ayunas, a primera hora de la mañana y tras la obtención del consentimiento informado por parte del paciente. La frecuencia cardíaca se monitorizó continuamente, y fue registrada intermitentemente en un electrocardiograma de 3 canales. La presión arterial se obtuvo utilizando un esfigmomanómetro manual a intervalos de 5 min (de forma continuada si aparecían síntomas prodrómicos).

### Test de basculación basal

El TB basal constaba de un período inicial de 10 min de reposo en decúbito supino. Posteriormente, los pacientes eran inclinados a 60° hasta la aparición de una respuesta positiva. En caso de no producirse ésta, se completaban 45 min, volviendo de nuevo a posición supina. Todos los pacientes incluidos en el estudio tuvieron un test basal negativo.

### Estudio de provocación-aleatorización

Una vez concluido el TB basal, los pacientes permanecían 10 min en reposo en decúbito supino, tras los cuales eran aleatorizados a recibir ATP o isoproterenol, basculándose de nuevo a 60° con el agente correspondiente. Independientemente del resultado de este segundo test y tras 15 min para lavado del fármaco los pacientes eran basculados por tercera y última vez con el fármaco restante (fig. 1). El protocolo de ATP consistió en la administración sucesiva en bolo intravenoso de 3, 6 y 9 mg de ATP (Atepodín®). El protocolo de isoproterenol consistió en la inyección intravenosa y escalonada de 2, 4 y 6 µg de isoproterenol (Aleudrina®). Los bolos intravenosos se administraron con el paciente inclinado a 60° a intervalos de 5 min en ambos casos, entre los cuales el paciente retomaba la posición supina y la presión arterial y la frecuencia cardíaca volvían a los valores basales. Después de cada bolo se procedía al lavado con suero fisiológico de la vía de infusión. Si se inducía respuesta vasovagal con una de las dosis el paciente re-

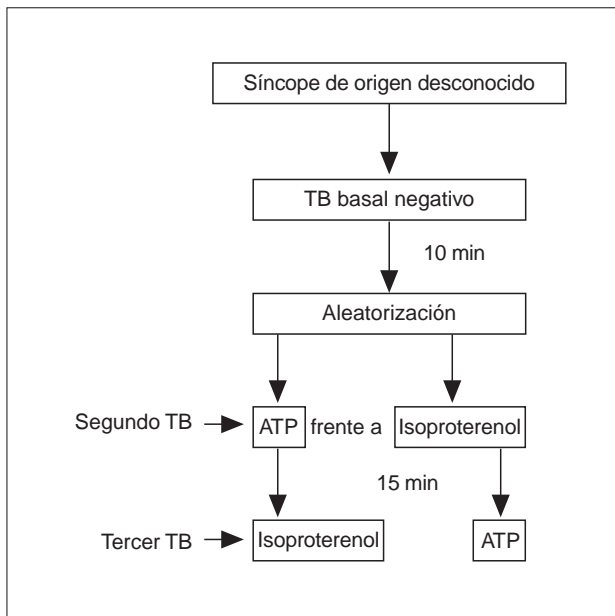


Fig. 1. Esquema del protocolo de estudio; TB: test de basculación; ATP: adenosín trifosfato.

tornaba a la posición en decúbito no continuándose con la(s) dosis mayor(es).

### Grupo control

Once pacientes, 7 mujeres y 6 varones, con una edad media de  $35,5 \pm 15$  años, sin antecedentes de síncope ni de enfermedad cardíaca y/o neurológica, fueron basculados a  $60^\circ$  y les fue administrado el mismo régimen de ATP en bolo intravenoso. Los sujetos de este grupo no fueron sometidos a basculación pasiva previamente a la administración del ATP ni tampoco se les administró isoproterenol.

### Análisis estadístico

Las comparaciones entre los datos hemodinámicos basales y con fármacos se realizaron utilizando el test de la t de Student. Los resultados se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Se consideró significativo un valor de probabilidad de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Test de basculación con ATP

Siete de los 30 pacientes basculados con ATP (23,3%) presentaron una respuesta positiva durante el TB. En los 23 pacientes restantes (76,6%), la prueba continuó siendo negativa. De los pacientes con TB positivo con ATP, 4 tuvieron respuesta vasodepresora (57,1%), 1 cardioinhibidora (14,3%) y 2 mixta (28,6%). Las dosis a las que se produjeron dichas res-

puestas fueron 6 mg en 2 pacientes (28,6%) y 9 mg en 5 pacientes (71,4%). Cuatro de los pacientes que tuvieron una prueba positiva con ATP fueron aleatorizados, en primer lugar, a dicho fármaco. Los 3 restantes tuvieron una prueba positiva durante la tercera basculación.

En cuanto a las características de las respuestas inducidas por el ATP, cabe puntualizar que: a) en los pacientes con TB negativo con ATP no se observaron alteraciones significativas de la frecuencia cardíaca en los primeros 10-15 s tras la administración del fármaco. En los siguientes 30-60 s 12 pacientes presentaron una ligera bradicardización ( $60 \pm 6$  lat/min) seguida de recuperación de la frecuencia cardíaca basal y 11 una ligera taquicardización ( $74 \pm 5$  lat/min) seguida, así mismo, de recuperación de la frecuencia cardíaca basal. Al no disponer de monitorización continua de presión arterial, sólo estudiamos las cifras de presión basales, al minuto y a los 5 min de la administración del bolo de ATP. A los 60 s de la inyección del bolo se produjo un ligero y no significativo descenso de la presión arterial, recuperada a los 5 min. En ninguno de estos pacientes se indujo bloqueo auriculoventricular o asistolia; b) en los pacientes con TB positivo con ATP no se observaron alteraciones significativas de la frecuencia cardíaca en los primeros 10-15 s tras la administración del fármaco. En 5 de ellos pudo observarse una taquicardización progresiva que apareció entre 30 y 60 s después de su administración. Dicha taquicardización no se relacionó ni con la dosis empleada ni con el tipo de respuesta inducido. Dos de estos pacientes desarrollaron posteriormente bradicardia e hipotensión francas y 3 continuaron ligeramente taquicárdicos desarrollando hipotensión significativa. En uno de los otros dos pacientes se indujo bradicardia a los 20 s de administrado el fármaco seguida de asistolia prolongada. En el otro paciente se indujo una ligera bradicardia similar a la anterior pero que continuó de normalización rápida del ritmo cardíaco e hipotensión progresiva y significativa. Las respuestas hemodinámicas basales y con ATP se exponen en la [tabla 1](#).

### Test de basculación con isoproterenol

Nueve pacientes (30%) presentaron un TB positivo con isoproterenol, 5 de ellos aleatorizados a recibir isoproterenol como primer fármaco y 4 aleatorizados a recibir dicho fármaco en segundo lugar (tercera basculación). En 6 de ellos (66,6%), la respuesta inducida fue vasodepresora y en los 3 restantes (33,3%) mixta. Ninguno de los pacientes presentó respuesta de tipo cardioinhibidor. Las dosis a las que se obtuvieron las respuestas positivas fueron: con 2  $\mu$ g 1 paciente (11,1%), con 4  $\mu$ g 4 pacientes (44,4%) y con 6  $\mu$ g 4 pacientes (44,4%). Las respuestas hemodinámicas basales y con isoproterenol se recogen en la [tabla 1](#).

## Test de basculación positivo con ATP y con isoproterenol

Únicamente 2 pacientes presentaron respuestas positivas con ambos agentes farmacológicos (tabla 2), existiendo concordancia en los tipos de respuestas obtenidas (en ambos casos vasodepresora).

### Grupo control

De los 11 pacientes del grupo control, únicamente 1 paciente (9%) presentó respuesta positiva al ATP, sufriendo síncope con hipotensión y bradicardia intensas. En cuanto a las características de las respuestas inducidas por el ATP en este grupo, no se observaron alteraciones significativas de la frecuencia cardíaca en los primeros 10-15 s tras la administración del mismo. En los siguientes 20-60 s, 8 sujetos presentaron una ligera taquicardización con un pequeño descenso de la presión arterial al minuto de administrado el bolo, seguida de recuperación de la frecuencia cardíaca basal y de la presión arterial. Dos sujetos tuvieron un ligero enlentecimiento de la frecuencia cardíaca respecto al valor basal con un ligero descenso de la presión arterial al minuto y recuperación rápida de ambas. En el sujeto del grupo control con TB positivo pudo observarse una taquicardización progresiva que apareció entre 30 y 60 s después de la administración del bolo de 9 mg, seguida de bradicardia e hipotensión grave. En ninguno de ellos se indujo bloqueo auriculoventricular o asistolia.

### Efectos colaterales con ATP y con isoproterenol

También se evaluaron los efectos adversos y colaterales de ambos agentes (tabla 3). Con los dos fármacos, los síntomas referidos con mayor frecuencia fueron los de sensación de mareo y visión borrosa. El porcentaje total de efectos acompañantes fue similar para ATP y para isoproterenol. En ninguno de los casos hubo que suspender la administración de los fármacos ni se produjeron efectos adversos significativos.

## DISCUSIÓN

Entre todas las causas de síncope, el síncope vasovagal parece ser el más frecuente<sup>15</sup>. En los últimos años se ha generalizado el uso del test de mesa basculante en la evaluación de pacientes con síncope de origen desconocido<sup>1-10</sup>. Existe controversia acerca de la sensibilidad real del TB, ya que en la actualidad carecemos de un «patrón oro» que confirme el diagnóstico de sospecha de síncope vasovagal. Por este motivo, con cierta frecuencia se ha confundido en la bibliografía el concepto de sensibilidad con el de respuestas positivas a la basculación<sup>6</sup>. En nuestro laboratorio, tenemos actualmente un porcentaje de respuestas positivas

**TABLA 1**

**Respuestas hemodinámicas a la basculación con ATP y con isoproterenol (en las cifras de la tabla se exponen los valores de presión arterial y frecuencia cardíaca en el momento de la aparición de los síntomas, excluyendo del análisis de la presión arterial los TB cardioinhibidores y del análisis de frecuencia cardíaca los TB vasodepresores)**

	Basal	ATP (+)	Isoproterenol (+)
PAS (mmHg)	122 ± 14	82 ± 16*	92 ± 7*
PAD (mmHg)	76 ± 10	46 ± 22**	50 ± 12*
FC (lat/min)	68 ± 10	28 ± 14*	85 ± 33

\*Basal frente a ATP y basal frente a isoproterenol significativo para  $p < 0,001$ ; \*\*basal frente a ATP y basal frente a isoproterenol significativo para  $p < 0,05$ ; FC: frecuencia cardíaca; lat/min: latidos por minuto; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

**TABLA 2**

**Tipos de respuestas positivas con ATP y con isoproterenol. Dosis a las que aparecieron y síntomas observados**

Isoproterenol		ATP	
Tipo/síntomas	Dosis (µg)	Tipo/síntomas	Dosis (mg)
(-)	-	CI (Síncope)	6
VD (Síncope)	6	(-)	-
VD (Síncope)	4	(-)	-
MX (Síncope)	6	(-)	-
VD (Presíncope)	6	(-)	-
MX (Presíncope)	4	(-)	-
(-)	-	MX (Síncope)	9
(-)	-	MX (Presíncope)	6
(-)	-	VD (Síncope)	9
(-)	-	VD (Presíncope)	9
VD (Síncope)	4	VD (Síncope)	9
VD (Presíncope)	2	(-)	-
VD (Síncope)	4	VD (Presíncope)	9
MX (Presíncope)	6	(-)	-

CI: respuesta cardioinhibidora; MX: respuesta mixta; VD: respuesta vasodepresora; (-): test negativo; (-): test de basculación negativo.

**TABLA 3**

**Síntomas acompañantes asociados a la administración de ATP e isoproterenol**

Síntomas	ATP (n.º [%] de pacientes)	Isoproterenol (n.º [%] de pacientes)
Mareo	3 (10)	2 (6,6)
Visión borrosa	1 (3,3)	3 (10)
Sofoco	1 (3,3)	1 (3,3)
Palpitaciones	1 (3,3)	2 (6,6)
Opresión torácica	1 (3,3)	1 (3,3)
Disnea	1 (3,3)	0 (0)

En la tabla 3 no se recogen los casos de aquellos pacientes que refirieron síntomas ligeros o sensaciones vagas. Aparecen únicamente los que presentaron síntomas descritos de forma precisa.

en el TB basal del 40% (datos no publicados), que concuerda con el de otros laboratorios<sup>8,9,16</sup>.

Con la finalidad de aumentar el número de pruebas de basculación positivas, han sido varios los fármacos empleados como agentes «provocadores». Entre éstos, es sin duda el isoproterenol el mejor conocido y el que ha gozado de una mayor difusión<sup>7-9</sup>. Así, por ejemplo, Alqimst<sup>8</sup> obtiene un 86% de respuestas positivas en el TB con isoproterenol, Grubb<sup>9</sup> un 60% y Moya<sup>17</sup> un 59%, cifras significativamente mayores que las obtenidas con el TB basal. En nuestro laboratorio el TB basal más isoproterenol alcanza una tasa de respuestas positivas del 60% (datos no publicados). La utilidad del isoproterenol como agente inductor de síncope durante el TB ha sido cuestionada por Kapoor y Brant<sup>18</sup>. Estos autores observaron un elevado número de falsos positivos en una serie de sujetos de control sanos. Sin embargo, recientemente, Morillo et al<sup>19</sup> y Natale et al<sup>20</sup> han obtenido una razonable sensibilidad y una excelente especificidad usando dosis bajas de infusión de isoproterenol y ángulos de basculación menores de 80°. Por otro lado, también se ha apuntado que la inducción de respuestas positivas durante el TB con isoproterenol parecer depender de la duración del TB basal<sup>7,8,11,16</sup> (cuanto más corta sea la duración del test pasivo mayor número de nuevos diagnósticos con isoproterenol) y de la edad de los pacientes<sup>21</sup> (mayor tasa de positividad cuanto más joven es la población a la que se aplica la prueba). Además del isoproterenol, otros agentes como los nitratos y el edrofonio han sido utilizados durante el TB para inducir respuestas positivas. Con el primero de ellos, Raviele et al<sup>11</sup> obtuvieron un 53% de pruebas positivas con una especificidad del 92%. Por su parte, Lurie et al<sup>10</sup> demostraron un aumento del 22% en el número de nuevos diagnósticos utilizando edrofonio. La especificidad de dicha prueba fue del 98%. Además, el fármaco resultó útil en la identificación de pacientes con un importante componente cardioinhibidor de aquellos otros con componente predominantemente vasodepresor.

En el presente trabajo, hemos evaluado la utilidad del ATP en la inducción de respuestas vasovagales durante la basculación, en sujetos con síncope de origen desconocido y TB basal negativo. La defosforilación del ATP y del ADP conducen a la formación de adenosina gracias a la acción de la enzima 5-nucleotidasa. La adenosina es un nucleósido purínico presente en todas las células del organismo<sup>12</sup>. Recientemente se ha propuesto que ésta podría mediar respuestas vasovagales en sujetos predisuestos<sup>13,14</sup>.

El principal hallazgo de nuestro estudio ha sido mostrar que un número moderado de pacientes con síncope de origen desconocido y TB basal negativo presentan síncope o presíncope tras la administración de ATP intravenoso durante la basculación a 60°. El porcentaje de respuestas positivas obtenidas con ATP fue del 23,3%. Aunque en nuestra serie el isoprotere-

nol fue ligeramente superior al ATP en la consecución de dichas respuestas, es importante destacar que la utilización conjunta de ambos fármacos aumentó de forma considerable el número de las mismas: 14 pacientes fueron diagnosticados por uno u otro agente y únicamente 2 pacientes por ambos, lo que supone un 47% de nuevos diagnósticos asumiendo los posibles falsos positivos. En el grupo control sólo se indujo una respuesta positiva con el ATP. La razón de que los pacientes de este grupo no fueran sometidos a TB basal ni con isoproterenol (es decir, al mismo protocolo que el grupo de estudio), se debió al hecho de que en ningún momento se intentó comparar de forma cruzada el grupo de estudio con un grupo control de sujetos sanos. Únicamente se pretendió evaluar el efecto del ATP durante la basculación y a las dosis descritas, en sujetos sanos sin antecedentes de síncope, para poder interpretar de forma más precisa los resultados de dicha actuación farmacológica en el grupo de estudio.

Nuestros resultados concuerdan con los publicados recientemente por Shen et al<sup>13</sup>. Este grupo consiguió un 26% de respuestas vasovagales con adenosina i.v. a dosis de 6 y 12 mg en una serie de 85 pacientes con síncope de origen desconocido basculados basalmente y con isoproterenol a 65°. A diferencia de nuestro estudio, esta serie incluyó también a sujetos con TB positivo (basal o con isoproterenol), quienes según nuestro criterio, tenían mayor probabilidad de desarrollar un nuevo TB positivo con cualquier otro fármaco provocador. Además, se utilizaron dosis superiores a las que hemos empleado y la mayoría de los TB positivos que se indujeron se llevaron a cabo con la dosis más alta (12 mg). Por todo ello, pensamos que si en nuestro trabajo hubiéramos incluido a pacientes con TB positivo basal y hubiésemos empleado dosis mayores, probablemente habríamos aumentado el número de respuestas positivas manteniendo una adecuada especificidad. También conviene señalar que en este estudio se utilizó isoproterenol en forma de infusión continua y adenosina i.v., mientras que nosotros utilizamos bolos intravenosos de isoproterenol y ATP i.v., respectivamente. Esta diferencia metodológica hace posible que puedan existir diferencias en los resultados finales entre uno y otro trabajo.

El mecanismo mediante el cual la adenosina provoca respuestas vasovagales en sujetos predisuestos parece estar mediado por un aumento de la actividad simpática<sup>13</sup>. Es bien conocido en la fisiopatología del síncope vasovagal, que junto al colapso vascular causado por la disminución del retorno venoso, se produce una importante respuesta adrenérgica que induce la contracción vigorosa (contracción «en seco») de ambos ventrículos y, por ende, la estimulación de los mecanorreceptores cardíacos (fibras «c» amielínicas), que desencadenan un reflejo que inhibe el tono simpático y provoca descarga eferente parasimpática, con la consecuente aparición de bradicardia e hipotensión<sup>22-24</sup>. La

adenosina puede inducir dicha hipertonia simpática por dos mecanismos: uno indirecto a través de la taquicardia refleja que suele observarse en respuesta a sus efectos cronotrópico negativo y vasodilatador<sup>13,25,26</sup> (y que nosotros pudimos comprobar en 5 de nuestros 7 pacientes con respuesta positiva al ATP) y otro directo, a través de la activación de aferencias nerviosas cardíacas excitatorias<sup>13,27,28</sup>. Además, se conoce que el ATP tiene un efecto vagotónico intrínseco que no posee la adenosina, y que podría influir de forma coadyuvante en la respuesta final. Con la hipótesis de que la adenosina es un importante mediador de hipotensión y bradicardia en pacientes con síncope de origen vasovagal y que el bloqueo de los receptores de adenosina con metilxantinas podría prevenir los mismos, Nelson et al<sup>29</sup>, en un estudio reciente, encontraron que la teofilina era capaz de prevenir la aparición de síncope durante el TB. Así, el 82% de los pacientes con TB positivo que realizaron la prueba de basculación 14 ± 6 días después de iniciar tratamiento con este fármaco presentaron resultados negativos en la misma. Sin embargo, el hecho de que este trabajo no fuera aleatorizado ni controlado con placebo disminuye de forma importante el peso de sus conclusiones.

No se conoce actualmente la razón por la que ATP e isoproterenol inducen respuestas positivas en diferentes pacientes estando todos ellos igualmente predisuestos. Las diferencias entre estos dos agentes «provocadores» podrían explicarse por sus diferentes mecanismos fisiopatológicos. Así, mientras el isoproterenol actúa fundamentalmente como agonista beta-adrenérgico sobre fibras eferentes, el lugar de actuación del ATP son las fibras aferentes simpáticas y los vasos de la circulación periférica<sup>13</sup>. Este aspecto pone de manifiesto una vez más la complejidad de los distintos mecanismos capaces de desencadenar hipotensión y bradicardia en sujetos predisuestos.

En el presente trabajo no hemos observado diferencias entre los subgrupos de pacientes que experimentaron respuesta positiva con ATP frente a los que lo hicieron con isoproterenol, de forma que no podemos recomendar el uso de uno u otro según características clínicas o poblacionales de los pacientes. Curiosamente, como ya se ha señalado anteriormente, sólo 2 pacientes tuvieron un TB positivo con ambas. Tampoco hubo relación entre la aparición de respuestas positivas y el orden en que se realizaron los sucesivos TB. Por todo ello, nuestra recomendación sería utilizar cualquiera de ellas, optando por una u otra según las características de cada sujeto. Así, por ejemplo, en caso de pacientes con presión arterial elevada, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca crónica o arritmias ventriculares, en los que el uso de isoproterenol podría no estar exento de complicaciones, podría utilizarse el ATP. Por otro lado, en sujetos de alto riesgo por su profesión, como conductores, pilotos, etc., en los que resulta importante llegar al diagnóstico

etiológico del síncope y que tienen un TB convencional (basal más isoproterenol) negativo, el uso de ambos fármacos podría aumentar la probabilidad de obtener una prueba positiva y, por tanto, de llegar al diagnóstico final de síncope vasovagal.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones de nuestro estudio cabe destacar, en primer lugar, que las dosis de ATP que se emplearon fueron empíricas, de forma que se seleccionaron unas dosis que se encontraran dentro del rango habitual empleado en el tratamiento de algunas arritmias supraventriculares. Dichas dosis podrían ser ajustadas en trabajos posteriores para obtener un mayor porcentaje de respuestas positivas manteniendo una especificidad aceptable. En segundo lugar, el número de pacientes incluidos en el trabajo no fue demasiado amplio, fundamentalmente debido a la complejidad del protocolo de estudio.

No se realizó estudio estadístico comparativo entre la efectividad diagnóstica de ambos fármacos porque el número de pacientes con TB positivo con cada una de ellas fue reducido y, además, porque desconocíamos el número de casos verdaderos positivos con cada uno de los fármacos, dada la falta ya referida de un «patrón oro» con el que comparar nuestros resultados y que nos ofreciera el diagnóstico de certeza de la entidad.

Por último, el hecho de que el ATP tenga un efecto inductor-mediador de bradicardia e hipotensión en la mayoría de sujetos, tanto con antecedentes de síncope neurológicamente mediados como en controles sanos, podría hacernos diagnosticar de síncope vasovagal, quizá erróneamente, a sujetos que sólo presentan durante la basculación intolerancia a la bradicardia y/o a la hipotensión aunque éstas sean leves.

## CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio sugieren que el ATP puede ser un fármaco útil en la inducción de respuestas vasovagales en pacientes con síncope de origen desconocido y TB basal negativo. El ATP puede ser una alternativa diagnóstica al isoproterenol en este grupo de pacientes o bien emplearse junto a él en un intento de incrementar el porcentaje de nuevos diagnósticos. Son necesarios nuevos trabajos con series más amplias que corroboren nuestros hallazgos y amplíen nuestros conocimientos (sensibilidad, especificidad y reproducibilidad) sobre este nuevo método diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Benditt D, Remole S, Balin S, Dunnigan A, Asso A, Milstein S. Tilt table testing for evaluation of neurally mediated syncope. Rationale and proposed protocols. *PACE* 1991; 14: 1.528-1.537.

2. Grubb BP, Temesy-Armos P, Moore J, Wolfe D, Hahn H, Elliot L. Head-upright tilt table testing in evaluation and management of the malignant vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 1992; 69: 904-908.
3. López Candel J, Picó Aracil F, Sánchez Muñoz JJ, De la Morena G, Martínez Sánchez J, Salas Nieto J et al. Síncope vasovagal maligno. Diagnóstico y ensayo terapéutico basado en el test de ortostatismo (test de tilt). *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 28-33.
4. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB et al. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 263-275.
5. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 125-130.
6. Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med* 1994; 97: 78-88.
7. Waxman MB, Yao L, Cameron DA, Wald RW, Roseman J. Isoproterenol induction of vasodepressor-type reaction in vasodepressor-prone persons. *Am J Cardiol* 1989; 63: 58-65.
8. Almquist A, Goldenberg IF, Milstein S, Chen My, Chen XC, Hansen R et al. Provocation of bradycardia and hypotension by isoproterenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N Engl J Med* 1989; 320: 346-351.
9. Grubb B, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliot L. Utility of upright tilt-table testing in the valuation and management of syncope of unknown origin. *Am J Med* 1991; 90: 6-10.
10. Lurie KG, Dutton J, Mangat R, Newman D, Eisenberg S, Scheiman M. Evaluation of edrophonium as a provocative agent for vasovagal syncope during head-up tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1.286-1.290.
11. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Menozzi C, Brignole M, Dinelle M et al. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1994; 127: 103-111.
12. Lerman B, Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine. Basic and clinical concepts. *Circulation* 1991; 83: 1.499-1.509.
13. Shen W, Hammill SC, Munger TM, Stanton MS, Packer DL, Osborn MJ et al. Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 146-154.
14. Picó F, Pérez-Paredes M, Sánchez JG, González M, González E, Expósito E et al. Adenosine and isoproterenol-tilt table testing in patients with unexplained syncope: a randomized, cross-over study [resumen]. *PACE* 1996; 19: 710.
15. Benditt DG, Goldstein M, Adler S, Sakaguchi S, Lurie K. Neurologically mediated syncopal syndromes: pathophysiology and clinical evaluation. En: Mandel WJ, editor. *Cardiac arrhythmias* (3.ª edición). Filadelfia: J.B. Lippincot Company, 1995; 879-906.
16. Pongiglione G, Fish FA, Strasburger JF, Benson DW. Heart rate and blood pressure response to upright tilt in young patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 165-170.
17. Moya A. Rendiment clínic de la prova de taula basculant en l'estudi dels malats amb síncope. Anàlisi dels resultats amb un nou protocol [tesis doctoral]. Barcelona, 1992.
18. Kapoor WN, Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol. A nonspecific test. *An Intern Med* 1992; 116: 358-363.
19. Morillo CA, Klein G, Zandri RN, Yee R. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995; 129: 901-906.
20. Natale A, Aktar M, Jazayeri M, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subject with no history of syncope or presyncope. *Circulation* 1995; 92: 54-58.
21. Klein LS. Tilt testing: sensitivity and specificity. *ACC Current J Review* 1996; 1: 13-15.
22. Abi-Samra FM, Maloney JD, Fouad FM, Castle LW. The usefulness of head-up tilt testing in the workup of syncope of unknown origin. *PACE* 1988; 11: 1.202-1.214.
23. Schaal SF, Boudoulas H, Nelson SD, Lewis RP. Syncope. *Curr Probl Cardiol* 1992; 5: 265-319.
24. Mark AL. The Bezold-Jarish reflex revised: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 90-102.
25. Belardinelli L, West A, Crampton R, Berne RM. Chronotropic and dromotropic effects of adenosine. En: Berne RM, Rall TW, Rubio R, editores. *Regulatory function of adenosine*. Higham (MA): Martinus-Nijhoff Publishers, 1983; 377-398.
26. Camm AJ, Garrat CJ. Adenosine and supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1991; 325: 1.621-1.629.
27. Biaggioni I, Olafson B, Robertson RM, Hollister AS, Robertson D. Cardiovascular and respiratory effects of adenosine in conscious man: evidence of chemoreceptors activation. *Circ Res* 1987; 61: 779-786.
28. Biaggioni I, Onrot J, Holister AS, Robertson D. Cardiovascular effects of adenosine in man and their modulation by dypiridamole. *Life Sci* 1986; 39: 2.229-2.236.
29. Nelson SD, Stanley M, Love CJ, Schaal SF. The autonomic and hemodynamic effects of oral theophylline in patients with vasodepressor syncope. *Arch Intern Med* 1991; 12: 2.425-2.429.