

*Alteraciones dinámicas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y sensibilidad barorrefleja determinan la respuesta al estímulo ortostático en sujetos con síncope neurocardiogénico**

Juan C. Villar, Juanita Niño, Juan Camilo Guzmán, Víctor Mauricio Herrera, Carlos A. Morillo · Bucaramanga, Colombia.

Objetivo: evaluar el patrón autonómico en sujetos sometidos a dos protocolos consecutivos de mesa basculante usando vasodilatadores sublinguales (VASO) e isoproterenol a bajas dosis (ISO). **Métodos:** 80 pacientes con episodio(s) sincopal(es) durante los últimos seis meses fueron aleatorizados a dos protocolos de mesa basculante con VASO (nitroglicerina 400 ug. n=40, o dinitrato de isosorbide 5 mg, n=40) o ISO (1-2 µ/min) durante la misma sesión. Fueron registrados continuamente ECG y presión arterial no invasiva. Fueron calculados RMSSD, poder total, baja y alta frecuencia normalizadas (LFn, HFn), e índice LF/HF en reposo (5 min) y a 60° (primeros 3 min). La sensibilidad barorrefleja (análisis espectral cruzado), con coherencia y fase, el índice α de baja y alta frecuencia (α LF- α HF) y el retardo barorreflejo fueron calculados en reposo (5 min) y a 60° (5-10 min). Los pacientes fueron analizados en grupos de acuerdo con su respuesta a la prueba: 1) VASO+/ISO-, 2) VASO-/ISO+, 3) VASO+/ISO+ y 4) VASO-/ISO-. **Resultados:** se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en reposo entre los grupos 1 y 2 en LF/HF (1.04 ± 0.14 vs 2.66 ± 0.10), α HF (23.02 ± 3.2 vs 10.0 ± 2.3 ms/mmHg), retardo barorreflejo (1598 ± 287 vs 3473 ± 880 ms). A 60° se encontraron diferencias significativas en LF/HF (1.26 ± 1.76 vs 3.14 ± 1.04), LFn (49.4 ± 4.7 vs 76.1 ± 3.9 ms²) y retardo barorreflejo (1740 ± 215 vs 3307 ± 274 ms). La utilización de ambos protocolos incremento el rendimiento diagnóstico de la prueba en 30%. **Conclusiones:** la susceptibilidad a agentes inductores puede indicar diferentes mecanismos moduladores de la respuesta refleja neurocardiogénica. Estos hallazgos fisiológicos pueden proveer información para el uso individualizado de protocolos de mesa basculante. (*Acta Med Colomb* 1999;24:49-55).

Palabras clave: Prueba de mesa basculante, barorreflejos, variabilidad de la frecuencia cardíaca, sistema nervioso autónomo, síncope neurocardiogénico.

Introducción

El síncope recurrente es una de las entidades más frecuentes y constituye el 1 al 3% de las consultas de urgencias al año (1). Desde la introducción de la prueba de mesa basculante (PMB) en 1986, por Kenny y colaboradores (2) se ha evidenciado que el síncope neurocardiogénico (SNC) es una de las causas más frecuentes de síncope recurrente. Diversos protocolos de PMB han sido desarrollados para identificar al paciente con SNC con el fin de mejorar la sensibilidad sin disminuir la especificidad de la prueba (3-5), y en segunda instancia para minimizar la duración de la misma. Variaciones en el grado de inclinación, la duración

de la prueba y el uso de fármacos inductores (7-17), como los nitrovasodilatadores y los betamiméticos, han reportado sensibilidades que varían desde el 25% hasta el 83% con una especificidad máxima del 93% (7, 8, 15, 18, 19). La

Dres.: Juan C. Villar y Juanita Niño: Médicos del Laboratorio de Fisiología Autonómica, Fundación Cardiovascular del Oriente Colombiano, Instituto del Corazón; Juan Camilo Guzmán y Víctor Mauricio Herrera: Estudiantes de Medicina IX semestre, Universidad Industrial de Santander; Dr. Carlos A. Morillo: Director Departamento de Ciencias Cardiovasculares, Jefe Laboratorio de Fisiología Autonómica, Fundación Cardiovascular del Oriente Colombiano, Instituto del Corazón. Bucaramanga, Santander, Colombia.

* Trabajo ganador del Premio de "Tema Libre" otorgado durante el XV Congreso Colombiano de Medicina Interna, Cartagena, octubre 1998.

gran diversidad y falta de consenso de los protocolos usados es debida a un incompleto conocimiento de las alteraciones en el balance simpato-vagal que contribuyen a la provocación de los reflejos neurocardiogénicos (20-21) que finalmente llevan a la manifestación clínica del evento sincopal.

Varios son los índices utilizados para la evaluación del sistema nervioso autónomo cardiovascular dentro de los cuales se encuentran la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y la sensibilidad barorrepleja (SBR). La VFC está mediada por oscilaciones en la frecuencia de descarga del sistema nervioso autónomo las cuales pueden ser analizadas mediante un método no invasivo útil para la evaluación del balance simpato-vagal (22-34). Varios investigadores han documentado la presencia de alteraciones tempranas en las oscilaciones de la VFC durante el estrés ortostático en aquellos pacientes con SNC (35) en donde alteraciones del balance simpato-vagal logran discriminar entre aquellos sujetos con inducción del reflejo neurocardiogénico de aquellos sin alteraciones autonómicas. Más recientemente varios grupos han documentado disminución de la SBR en pacientes con historia de SNC (36).

La SBR ha sido tradicionalmente evaluada mediante la infusión de agentes vasoactivos como la fenilefrina o el nitroprusiato, durante la maniobra de Valsalva o por medio de estimulación directa de los barorreceptores carotídeos (37-40). Esta metodología limita su uso en la población general con historia de síncope. Estudios recientes han documentado la utilidad de nuevas técnicas no invasivas capaces de calcular la SBR basados en las variaciones espontáneas de presión arterial sistólica e intervalo RR (41-44). Igualmente, estos estudios han documentado una buena correlación entre los métodos descritos (44-46).

La respuesta clínica a la PMB utilizando varios agentes inductores con perfiles farmacodinámicos diferentes puede representar no solamente la susceptibilidad individual para desarrollar la respuesta vasovagal, sino también identificar diferentes mecanismos moduladores de los reflejos neurocardiogénicos. La asociación entre la respuesta fisiológica ante el estrés ortostático inicial y la respuesta a los protocolos de PMB de acuerdo con los agentes inductores usados no ha sido evaluada sistemáticamente. El objetivo de este trabajo es el de evaluar la respuesta fisiológica al estrés ortostático en términos de VFC y SBR de acuerdo con la respuesta clínica obtenida después de ser sometidos de manera aleatoria a dos sesiones de PMB usando nitrovasodilatadores sublinguales e isoproterenol en infusión a bajas dosis.

Material y métodos

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron referidos al Servicio de Electrofisiología y Arritmias de nuestra institución por episodios recurrentes de síncope de origen indeterminado. De un total de 400 pacientes remitidos a nuestro laboratorio para estudio de SNC entre 1997 y 1998,

80 pacientes (30 hombres y 50 mujeres) con historia clínica de al menos un episodio de síncope en los seis meses previos al estudio fueron incluidos de acuerdo con los siguientes criterios: ausencia de enfermedad cardíaca estructural o enfermedad que pudiera afectar el sistema nervioso autónomo, evaluación neurológica normal y capacidad física para realizar la PMB. Exámenes previos a la PMB incluían: ECG Holter de 24 horas ambulatorio, ecocardiograma bidimensional y electroencefalograma cuando estaban clínicamente indicados. Se obtuvo consentimiento informado verbal y por escrito en todos los pacientes. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de nuestra institución.

Diseño

Se realizó un estudio aleatorizado cruzado, realizando dos sesiones consecutivas utilizando nitrovasodilatadores sublinguales (VASO): nitroglicerina (NTG) 400 mg o dinitrato de isosorbide (DIN) 5 mg, comparado contra una PMB utilizando dosis bajas de isoproterenol (ISO) (6, 9, 13, 17, 18).

Protocolo del estudio

Todas las pruebas fueron realizadas entre las 8 de la mañana y la 1 de la tarde. Los sujetos fueron estudiados después de 12 horas de ayuno. La temperatura de la sala fue mantenida entre 22° y 24° C. A todos los pacientes se les canalizó una vena periférica y se inició una infusión de solución salina normal con un goteo de 20 cc/hora. Se realizó un registro continuo de la derivación DII electrocardiográfica, la frecuencia cardíaca y la presión arterial no invasiva utilizando el Finapres 2300 (Ohmeda, Inc., USA), con los sujetos respirando espontáneamente. Todas las señales fueron almacenadas en el disco duro de un computador personal y luego analizadas con el paquete de software CAFTS (Medikro, Oy., Finlandia). Después de un período de 15 minutos en reposo, en la posición supina y luego de verificar que el paciente se encontraba en condiciones estables se tomó un registro basal de cinco minutos. Posteriormente, los sujetos fueron sometidos aleatoriamente a dos protocolos de mesa basculante usando secuencialmente NTG o DIN e ISO como agentes inductores. Se usó una mesa electrónica equipada con un soporte para los pies, con un tiempo de ascenso de 16 segundos desde la posición supina a 60°. La PMB fue realizada con una inclinación a 60°, por un máximo de 30 minutos. Si una respuesta clínica de síncope o presíncope no era provocada en los 15 primeros minutos, se administró ISO en infusión continua (dosis crecientes de 1, 1.5 y 2 µg/min cada cinco minutos hasta alcanzar un aumento de la frecuencia cardíaca de un 20% con respecto a la frecuencia previa al inicio de la infusión) o el nitrovasodilatador asignado, por vía sublingual. La prueba fue finalizada antes de los 30 minutos cuando se obtenía una respuesta clínica de síncope o presíncope. Al final de cada prueba el paciente era retornado a la posición

supina y se tomó un período de lavado entre 15 y 20 minutos entre cada prueba.

Definición de términos. Se definió una PMB[+] cuando: 1) síntomas tales como náuseas, sensación de mareo, visión borrosa o en túnel, fatiga muscular y sensación de malestar general, precedieron los cambios hemodinámicos; 2) se encontraron alteraciones hemodinámicas tales como descenso de la presión arterial media en un 20% con respecto a la presión arterial media un minuto antes del evento o un descenso por debajo de 70 mmHg asociado o no a disminución de la frecuencia cardíaca hasta 50 latidos/minuto, cambios asociados a los anteriores síntomas con o sin pérdida del conocimiento; 3) reconocimiento del evento por parte del paciente como similar a los eventos presentados espontáneamente. El tipo de respuesta presentada por los pacientes fue clasificada de acuerdo con los criterios previamente publicados (47) en tipo 1 (mixto), tipo 2A o 2B (cardioinhibitorio), y tipo 3 (vasodepresor).

Variables medidas. Se analizaron edad, sexo, frecuencia y el tipo de respuesta presentada por los pacientes durante la prueba, así como el tiempo de positividad de la misma. Se seleccionó el registro basal tomado al inicio de la prueba (cinco minutos) y el registro de los tres primeros minutos de inclinación para el análisis de la VFC. Registros con más de 10 latidos ectópicos en un período de cinco minutos, la presencia de latidos ectópicos en el registro de tres minutos o registros con segmentos no estacionarios, no fueron tomados para el análisis final. Registros con menos de 10 latidos ectópicos en cinco minutos fueron editados por uno de los investigadores. El análisis de las fluctuaciones de los intervalos RR normales (NN) fue realizado en términos de dominio de tiempo usando la raíz cuadrada del promedio de los cuadrados de las diferencias entre los intervalos NN adyacentes (RMSSD), y de dominio de frecuencia usando el algoritmo de la transformación de Fourier para calcular el poder espectral total (PT) en la banda de frecuencia 0.01 hasta 0.5 Hz, el poder de baja frecuencia (LF, 0.04-0.15 Hz) y de alta frecuencia (HF, 0.15-0.4Hz) en unidades normalizadas (LFn, HFn respectivamente), el índice LF/HF y los valores pico en dichas bandas de frecuencia, además el índice de aceleración (IA) calculado durante los tres primeros minutos de inclinación. Para los anteriores análisis se utilizó el mismo software usado para el almacenamiento de los registros (CAFTS).

La evaluación de la ganancia barorrefleja se realizó durante el registro basal de cinco minutos y entre los minutos cinco al 10 durante la PMB, utilizando el software de investigación CPRS (Cardiopulmonary Research Software, Finlandia). El acoplamiento lineal entre las señales de presión sistólica y frecuencia cardíaca en el dominio de frecuencia, fue analizado utilizando análisis espectral cruzado (AEC) y expresado en términos de función de coherencia el cual es un análogo del coeficiente de regresión utilizado en los análisis de regresión para el cálculo de la SBR. La evaluación de la secuencia y retardo entre los cambios de las dos señales fue hecha por medio del ángulo de fase. Valores de coherencia >0.5 asociados a ángulos de fase negativos fueron seleccionados para el análisis. Las variables de la SBR evaluadas fueron: 1) SBR espontánea con coherencia y fase (SBRcf); 2) índice α en la banda de baja frecuencia (α LF); 3) el índice α en la banda de alta frecuencia (α HF). Usando igualmente AEC, se calculó el retardo en la activación barorrefleja.

Análisis estadístico. Las variables fueron analizadas por grupos de pacientes de acuerdo con la respuesta presentada frente a cada estudio así; a) de acuerdo con la respuesta individual a cada agente inductor (grupos 1 a 4); b) de acuerdo con el resultado global de la prueba con ambos protocolos (grupos 5 PMB [+] o 6 PMB [-]). Los datos fueron analizados y presentados como promedios $\pm$ error estándar. Las comparaciones entre los promedios se realizaron utilizando la prueba *t* de student para variables cuantitativas y la prueba de χ^2 para variables cualitativas. Diferencias estadísticamente significativas fueron consideradas si el valor de *p* era menor de 0.05.

Resultados

La Tabla 1 muestra las características de los sujetos de acuerdo con la clasificación usada para el análisis. La edad promedio de los sujetos incluidos en el estudio fue de 41.4 ± 4.6 años y la relación hombre:mujer fue de 3:5. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar la edad entre los sujetos que respondieron a ambos agentes inductores comparado con el grupo que no respondió a ninguna intervención (grupos 3 y 4).

La respuesta a la PMB está resumida en la Tabla 2; se encontró una diferencia significativa al comparar el rendimiento diagnóstico de cada protocolo considerado inde-

Tabla 1. Características generales.

Grupo	n	Edad	Sexo masculino (%)	Tiempo ISO min	Tiempo VASO min	Dosis ISO (%)
1. Vaso(+)/Iso(-)	33	38.2 $\pm$ 4.2	36.3 $\pm$ 0.1		21.8 $\pm$ 0.7	1.52 $\pm$ 0.1¶
2. Vaso(-)/Iso(+)	11	49.9 $\pm$ 7.4	36.3 $\pm$ 0.2	17.9 $\pm$ 2.5		1.12 $\pm$ 0.1
3. Vaso(+)/Iso(+)	20	29.7 $\pm$ 3.5*	45.0 $\pm$ 0.1	15.3 $\pm$ 1.8	20.3 $\pm$ 0.7	1.50 $\pm$ 0.2
4. Vaso(-)/Iso(-)	16	48.1 $\pm$ 4.9	31.2 $\pm$ 0.2			1.56 $\pm$ 0.1
TOTAL	80	41.4$\pm$4.6	37.2$\pm$2.8	16.6 $\pm$ 1.3	21.1 $\pm$ 0.7	1.43 $\pm$ 0.1
Vaso: Vasodilatador, Iso: Isoproterenol. * <i>p</i> =0.004 entre grupos 3 y 4 ¶ <i>p</i> =0.07 entre grupos 1 y 2.						

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de dos protocolos de PMB en la misma sesión.

Protocolo	Isoproterenol %	NTG %	DIN %	Ambos %
NTG – ISO	15/40 (37.5)	25/40 (62.5)	28/40 (70.0)	30/40 (75/0)
DIN – ISO	16/40 (40.0)			34/40 (85.0)
VASO – ISO	31/80 (38.7)*	53/80 (66.2)*		64/80 (80.0)

NTG: nitroglicerina, DIN: dinitrato de isosorbide, ISO: isoproterenol, VASO: vasodilatador.

*p<0.05 comparado con el rendimiento al usar ambos protocolos.

pendientemente con ISO y VASO con el rendimiento alcanzado al final del estudio incluyendo ambos protocolos: 38.7%, 66.2% vs 80% respectivamente ($p<0.05$). No se encontraron diferencias significativas entre ambos vasodilatadores. El tipo de respuesta inducida fue vasodepresora en el 51 %, mixta en el 46% y cardiainhibitoria en el 3%. No se encontraron diferencias significativas entre los diversos agentes utilizados, con una concordancia entre cada PMB del 84% con respecto al tipo de respuesta inducida en ambas pruebas en el grupo 3.

Las variables de la frecuencia cardíaca analizadas en reposo se muestran en la Tabla 3. El índice LF/HF fue significativamente menor entre los sujetos que respondieron a VASO comparado con ISO (grupos 1 y 2, $p<0.05$). Al analizar la respuesta fisiológica ante el estrés ortostático inicial (Tabla 4), diferencias estadísticamente significativas fueron encontradas en el IA, el índice LF/HF, y el LFn, entre los sujetos que respondieron a VASO comparados con los sujetos que respondieron a ISO (grupos 1 y 2, $p<0.05$). Se observó una tendencia de HFn mayor en el grupo que respondió a VASO (grupo 1) al compararlo con

el grupo que respondió a ISO ($p=0.063$). Igualmente, el IA estuvo aumentado significativamente cuando se compararon los sujetos que respondieron a ambas intervenciones comparados con el grupo que no respondió a ninguna intervención (grupos 3 vs 4 y 5 vs 6 respectivamente). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos protocolos consecutivos para cada grupo determinado, como tampoco al analizar el delta de las distintas variables fisiológicas entre el estado basai y el estrés ortostático. Una diferencia significativa en el LF ($p<0.05$) y el índice LF/HF ($p<0.001$) se obtuvo cuando se compararon las variables descritas en reposo del grupo que respondió a VASO contra el grupo que respondió a ISO durante el estímulo ortostático.

Las variables analizadas para la SBR (Figura 1), aHF y el retardo en la activación barorrefleja, durante el estado de reposo fueron significativamente mayores en los sujetos que posteriormente respondieron a VASO comparado con ISO (grupo 1 y 2). Por otra parte, la ganancia barorrefleja expresada como BRScf mostró una tendencia a valores mayores en pacientes que respondieron a nitrovaso-

Tabla 3. Variabilidad de la frecuencia cardíaca basal según la respuesta a ambos protocolos.

Grupos	RMSSD† (ms)	Poder total (ms ²)	Índice LF/HF	LFn (ms ²)	HFn (ms ²)
1. Vaso + Iso -	45.15 ± 6.2	2.917 ± 490	1.04 ± 0.14*	42.8 ± 3.5	47.4 ± 3.9
2. Vaso - Iso +	29.3 ± 5.2	1.856 ± 377	2.7 ± 1.06	53.9 ± 8.8	35.9 ± 8.0
3. Vaso + Iso +	43.7 ± 8.2	3.632 ± 1296	1.6 ± 0.19	51.5 ± 3.8	37.8 ± 3.9
4. Vaso - Iso -	27.5 ± 9.6	1.873 ± 709	1.9 ± 0.30	59.8 ± 4.2	32.7 ± 3.8
5. PMB +	41.3 ± 4.2	2.963 ± 525	1.6 ± 0.24	48.5 ± 2.7	41.3 ± 2.7
6. PMB -	27.5 ± 9.6	1.873 ± 709	1.9 ± 0.32	59.8 ± 4.2	32.7 ± 3.8

* $p=0.039$ entre 1 y 2, Iso: isoproterenol, Vaso: vasodilatador, PMB: prueba de mesa basculante.
 † = raíz cuadrada del promedio de las diferencias al cuadrado de intervalos R-R sucesivos.

Tabla 4. Variabilidad de la frecuencia cardíaca durante la PMB según la respuesta a ambos protocolos.

Grupos	Índice de aceleración	Poder total (ms ²)	Índice LF/HF	LFn (ms ²)	HFn (ms ²)
1. Vaso + Iso -	16.6 ± 1.6*	2.986 ± 666	1.26 ± 1.76*	49.4 ± 4.7*	43.3 ± 4.9
2. Vaso - Iso +	9.1 ± 1.3	1.373 ± 280	3.14 ± 1.04	76.1 ± 3.9	22.4 ± 3.9
3. Vaso + Iso +	15.9 ± 1.5¶	3.505 ± 983	2.46 ± 0.36	67.3 ± 3.8	26.1 ± 2.4
4. Vaso - Iso -	6.2 ± 2.2	582 ± 425	2.07 ± 0.48	60.1 ± 4.5	33.4 ± 6.9
5. PMB +	15.2 ± 1.0†	2.943 ± 495	2.01 ± 0.24	60.3 ± 3.3	33.3 ± 2.9
6. PMB -	6.2 ± 2.2	582 ± 425	2.07 ± 0.48	60.1 ± 4.5	33.4 ± 6.9

Iso: isoproterenol, Vaso: vasodilatador, PMB: prueba de mesa basculante.
 * $p<0.05$ entre 1 y 2 ¶ $p<0.05$ entre 3 y 4 † $p<0.05$ entre 5 y 6.

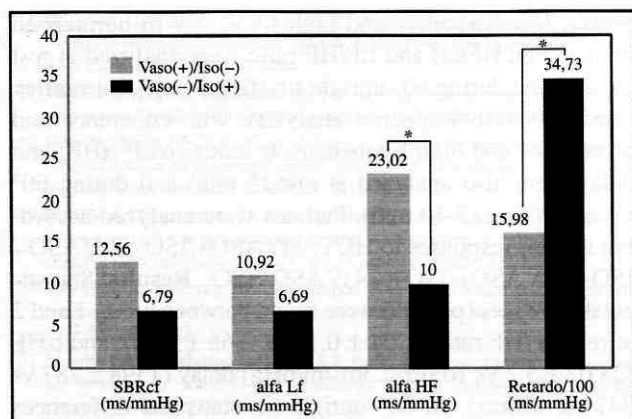


Figura 1. Sensibilidad barorrefleja por análisis espectral cruzado en condiciones basales según la respuesta a ambos protocolos. Iso: isoproterenol, Vaso: vasodilatador, SBRcf: sensibilidad barorrefleja con coherencia y fase, α Lf: componente de baja frecuencia de la SBRcp, α HF: componente de alta frecuencia de la SBRcp. * $p < 0.05$

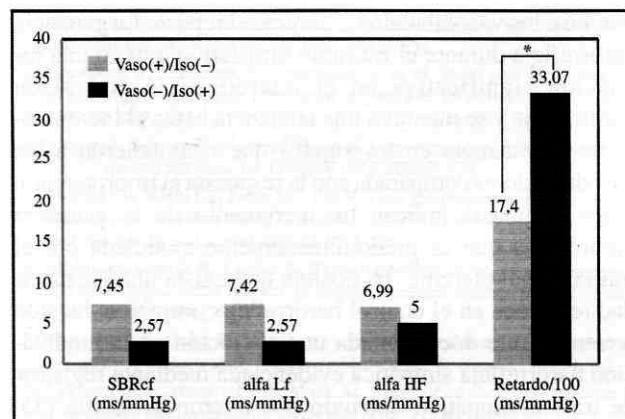


Figura 2. Sensibilidad barorrefleja por análisis espectral cruzado durante PMB según la respuesta a ambos protocolos. Iso: isoproterenol, Vaso: vasodilatador, SBRcf: sensibilidad barorrefleja con coherencia y fase, α Lf: componente de baja frecuencia de la SBRcp, α HF: componente de alta frecuencia de la SBRcp. * $p < 0.05$

dilatadores ($p = 0.069$). Durante el estrés ortostático (Figura 2) se encontró, comparando los mismos grupos (1 y 2), una tendencia a valores más altos en el grupo 1 ($p = 0.074$). En contraste, el retardo de la activación barorrefleja fue significativamente menor en el grupo de sujetos que respondió a los nitrovasodilatadores comparado con el grupo que recibió isoproterenol ($p < 0.005$). Ante el estrés ortostático todas las variables mostraron una tendencia a la disminución en las variables de la SBR medidas en el grupo que no respondió a ambos agentes (grupo 6).

Discusión

El mantenimiento adecuado de la presión arterial y la frecuencia cardíaca es indispensable para garantizar la tolerancia al estrés ortostático. La reciente introducción de la PMB como arma diagnóstica en la evaluación de pacientes con síncope recurrente, ha puesto de manifiesto que la causa más frecuente de síncope es la secundaria a la inducción de reflejos neurocardiogénicos. A pesar de intensos esfuerzos de parte de los fisiólogos y clínicos los mecanismos que determinan la respuesta vasovagal permanecen en continuo desarrollo. Es indiscutible que alteraciones en la modulación autonómica del control vasomotor están estrechamente relacionadas con la fisiopatología del síncope neurocardiogénico (1, 20, 21, 35, 36). Sin embargo, la relación de estas alteraciones en la modulación autonómica al estrés ortostático no han sido correlacionadas con los agentes utilizados actualmente para provocar la respuesta neurocardiogénica.

Los principales hallazgos de nuestro estudio pueden subdividirse en los hallazgos clínicos y fisiológicos. Varios investigadores han estado buscando activamente la mejor metodología para incrementar la capacidad diagnóstica de la PMB. Con este objetivo se han utilizado diversos agentes farmacológicos que incluyen a los vasodilatadores como una nueva perspectiva (8,15). Sin embargo, los estudios iniciales han sugerido que debido a mecanismos de acción

diferentes de los nitrovasodilatadores comparados con simpaticomiméticos como el isoproterenol, tanto la capacidad diagnóstica como el tipo de respuesta difieren. En esta serie el rendimiento diagnóstico de la PMB con ISO fue de 38.7%, con VASO fue de 66.2% y con ambos agentes del 80% indicando un marcado incremento en el rendimiento diagnóstico de la PMB al usar ambos protocolos.

Los cambios fisiológicos en la modulación autonómica en reposo y durante el estímulo ortostático han sido evaluados durante la PMB por varios investigadores. Morillo y colaboradores documentaron una alteración temprana en el índice LF/HF que logró identificar a los sujetos que iban a desarrollar la respuesta vasovagal durante la PMB. Estos autores especularon que este hallazgo era secundario a una alteración en la modulación del tono simpato-vagal, modulada por alteraciones en la ganancia barorrefleja, mediada por el estrés ortostático (35). En el presente estudio documentamos una diferencia significativa en el LF/HF en reposo que logró discriminar a los sujetos que iban a responder a vasodilatadores (LF/HF disminuido). Este hallazgo se mantuvo durante el estímulo ortostático y adicionalmente encontramos una diferencia significativa en LF, en el grupo que respondió a los vasodilatadores. Igualmente, encontramos una tendencia a mantener las oscilaciones HF sin cambio. Estos hallazgos indican una severa deficiencia en la respuesta simpato-vagal al estímulo ortostático determinada por una pobre activación del LF, que es predominantemente modulado por las variaciones barorreflejas centradas alrededor de 0.1 Hz, potenciado por una incapacidad para retirar la modulación vagal (HF), posiblemente por falta de un antagonismo recíproco a la estimulación simpática inducida durante el estrés ortostático.

El análisis de la ganancia barorrefleja documentó un aumento en la ganancia barorrefleja modulada por las oscilaciones de alta frecuencia (aHF), conjuntamente con un retardo en la activación barorrefleja en el grupo que res-

pondió a los vasodilatadores durante el reposo. La ganancia barorrefleja durante el estímulo ortostático mostró una reducción significativa en el retardo de la activación barorrefleja y se mantuvo una tendencia hacia el incremento de la ganancia en los sujetos que respondieron a los vasodilatadores comparada con la respuesta al isoproterenol. Estos hallazgos indican un incremento de la ganancia barorrefleja que es predominantemente modulada por el tráfico vagal eferente. Es posible que exista una incapacidad recíproca en el control barorreflejo simpático; ha sido recientemente documentada una alteración en la modulación barorrefleja simpática evidenciada mediante registros de tráfico simpático obtenido por microneurografía (35, 36).

En resumen, los hallazgos fisiológicos de nuestro estudio indican que existen diferencias marcadas en las respuestas autonómicas tanto en reposo como durante el estímulo ortostático específicamente en cuanto al control de la modulación simpato-vagal. Estos hallazgos pueden identificar en forma temprana y posiblemente aun en reposo a los individuos susceptibles de presentar una reacción vasovagal durante una PMB asociada a vasodilatadores.

Implicaciones clínicas y terapéuticas

La utilización de ambos protocolos de PMB en la misma sesión aumentó el rendimiento diagnóstico de la prueba, por lo tanto se podría recomendar el uso de dos sesiones de mesa basculante cuando una primera prueba sea negativa. La demostración de diferentes patrones autonómicos en reposo y ante el estímulo ortostático en relación con la respuesta clínica usando diferentes agentes farmacológicos indican la posibilidad de mecanismos alternos que inducen la respuesta vasovagal. Es posible que se pueda estratificar la intervención terapéutica para la prevención de la recurrencia de acuerdo con los efectos que tengan sobre la respuesta y modulación autonómica durante el reposo y el estímulo ortostático.

Agradecimientos

Este estudio fue realizado gracias a la financiación de Colciencias (proyecto CT 309-96) y el Centro de Investigaciones Cardiovasculares de la Fundación Cardiovascular del Oriente Colombiano. Los autores agradecen a Yamile Quiroga, RN, por su constante apoyo.

Summary

Objective: To evaluate autonomic response on subjects submitted to two consecutive Head-up Tilt (HUT) protocols using sublingual vasodilators (VASO) and low dose isoproterenol (ISO). **Methods:** Eighty patients with history of at least one syncope episode during the last six months were randomized to HUT with VASO (Nitroglycerine 400µg, n=40 and Isosorbide Dinitrate 5mg, n=40) or ISO (1-2µg/min) during the same session. ECG and non-invasive blood signals were continuously recorded. RMSSD, total

power, low frequency and high frequency in normalized units (LFnu, HFnu) and LF/HF ratio were analyzed at rest (5 min) and during 60° upright tilt (first 3 min). Baroreflex sensitivity (cross spectral analysis), with coherence and phase, low and high frequencies α index (α LF- α HF) and delay were also analyzed at rest (5 min) and during 60° upright tilting (5-10 min). Patients were analyzed according to their responses to HUT: 1)VASO+/ISO-, 2)VASO-/ISO+, 3)VASO+/ISO+ y 4)VASO-/ISO-. **Results:** Statistical differences ($p<0.05$) were found between group 1 and 2 at rest LF/HF ratio (1.04 ± 0.14 vs 2.66 ± 0.10), and α HF (23.02 ± 3.2 vs 10.0 ± 2.3 ms/mmHg) delay (1598 ± 287 vs 3473 ± 880 ms). At 60° upright tilt statistical differences were found in LF/HF ratio (1.26 ± 1.76 vs 3.14 ± 1.04), LFn (49.4 ± 4.7 vs 76.1 ± 3.9 ms²) and delay (1740 ± 215 vs 3307 ± 274 ms). The combined use of both HUT protocols increased the diagnostic accuracy by 30%. **Conclusions:** Impaired autonomic responses were documented after the administration of vasodilators. The differences observed between VASO and ISO responders suggest that individual susceptibility to neurocardiogenic syncope may be mediated by alternative trigger mechanisms.

Key words: Tilt-table test, baroreflexes, heart rate variability, autonomic nervous system, vasovagal syncope.

Referencias

1. Benditt DG, Lurie KG, Fabian DW. Clinical approach to diagnosis of syncope. In: Klein G, ed. Cardiology Clinics: Syncope. W.B Saunders Company 1997;15:165-176.
2. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, et al. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;1:1352-1355.
3. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, et al. Value of Head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am Heart J* 1994;127:103-111.
4. Benditt DG, Fergusson DW, Grubb BL, et al. Tilt table testing for assessing syncope. *JACC* 1996;28:263-275.
5. Khurana RK, Nicholas EM. Head-up tilt test: how far and how long? *Clin Auton Res* 1996;6:335-341.
6. Grubb BP, Kosinski D, Temeszy- Armos P, Brewster P. Responses of normal subjects during 80 degrees head upright tilt table testing with and without low dose isoproterenol infusion. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2019-2023.
7. Alehan D, Lenk M, Ozme S, Celiker A, Ozer S. Comparison of sensitivity of tilt protocols with and without isoproterenol in children with unexplained syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1769-1776.
8. Aerts A, Dendale P, Strobel G, Block P. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J* 1997;133:504-507.
9. Carlizz R, Graux P, Haye J, et al. Prospective evaluation of high-dose or low-dose isoproterenol upright tilt protocol for unexplained syncope in young adults. *Am Heart J* 1997;133:346-352.
10. Oribe E, Caro S, Pererera R, et al. Syncope: the diagnostic value of head-up tilt testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:874-879.
11. Grubb BP, Konsiski D. Tilt table testing: concepts and limitations. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:781-787.
12. Benditt DG. Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiological concepts and clinical evaluation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:572-584.
13. Blanc J, Victor J, Mansourati J, et al. Accuracy and mean duration of different protocols of head-up tilt testing. *Am J Cardiol* 1996;77:310-313.
14. Cox MM, Perlman BA, Mayor MR, et al. Acute and long-term beta-adrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1293-1298.
15. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995;76:267-272.

16. **Gaglioli G, Bottoni N, Mureddu R, et al.** Effects of chronic vasodilator therapy to enhance susceptibility to vasovagal syncope during upright tilt testing. *Am J Cardiol* 1997;**80**:1092-1094.
17. **Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R.** Diagnostic accuracy of a low dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995;**129**: 901-906.
18. **Hou ZY, Yang CY, Ko CC, et al.** Upright postures and isoproterenol infusion for provocation of neurocardiogenic syncope: a comparison of standing and head-up tilting. *Am Heart J* 1995;**130**:1210-1215.
19. **Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Delise P, Bonso A, Piccolo E.** Usefulness of head -up tilt test in evaluating patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study. *Am J Cardiol* 1990;**65**:1322-1327.
20. **Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA, et al.** Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation* 1997;**96**:2509-2513.
21. **Morillo CA, Ellenbogen KA, Pava LF.** Pathophysiologic basis for vasodepressor syncope. In: Klein G, ed. *Cardiology Clinics: Syncope*. W.B Saunders Company 1997;**15**:233-249.
22. **Malik M.** Time domain measurement of heart rate variability. *CEPR* 1997;**1**:329-334.
23. **Lombardi F.** Spectral analysis of heart rate variability. *CEPR* 1997;**1**:335-337.
24. **Fallen EL.** Clinical utility of heart rate variability. *CEPR* 1997; **1**:347-350.
25. **Eckberg DL.** Sympathovagal balance. *Circulation* 1997;**96**:3224-3232.
26. **Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.** Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;**93**:1043-1065.
27. **Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al.** Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative role probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;**213**:220-222.
28. **Bigger JT Jr, Fleiss JL, et al.** Frequency domain measures of heart rate variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;**85**:164-171.
29. **Hayano J, Sakakibara Y, et al.** Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;**67**:199-204.
30. **Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S.** Heart rate variability and its sympato-vagal modulation. *Cardiov Res* 1996;**32**:208-216.
31. **Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S.** Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;**84**:205-208.
32. **Pagani M, Lombardi F, Guzzeti S, et al.** Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatovagal interaction in conscious man and dog. *Circ Res* 1986;**59**:178-193.
33. **Lombardi F, Sandrone G, Penpruner S, et al.** Heart rate as an index of sympatovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;**60**:1239-1245.
34. **Akselrod, Gordon D, Madwed JB, et al.** Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;**249**:867-875.
35. **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**:1258-1262.
36. **Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Fernández-Vioante R, et al.** Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J Clin Invest* 1997;**99**:2736-2744.
37. **Pickering TG, Sleight P.** Quantitative index of baroreflex activity in normal and hypertensive subjects using Valsalva's Manoeuvre. *Br Heart J* 1969;**31**:392.
38. **Eckberg DL, Cavanaugh MS, Mark AL.** A simplified neck suction device for activation of carotid receptors. *J Lab Clin Med* 1975;**85**:167-173.
39. **Goldstein DS, Horwitz D, Keiser HR.** Comparison of techniques for measuring baroreflex sensitivity in man. *Circulation* 1982;**66**:432-439.
40. **La Rovere MT, Mortara A, Pinna GD, et al.** Quantification of baroreflex sensitivity by FINAPRES in patients after myocardial infarction: the ATRAM1 experience. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**(suppl A):470 A (abst).
41. **Kollai M, Jokkel G, Bonyhay I, Tomcsány J, Naszlady A.** Relation between baroreflex sensitivity and cardiac vagal tone in humans. *Am J Physiol* 1994;**266**:H21-H27.
42. **La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ.** Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998;**351**:478-484.
43. **Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al.** Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure. *Circulation* 1997;**96**:3450-3458.
44. **Robbe HWJ, Mulder LJM, Ruddle H, et al.** Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987;**10**:538-543.
45. **Airakinen Juhani KE, Tahvanainen KUO, Kuusela TA, et al.** Cross spectral analysis in assessment of baroreflex gain in patients with coronary artery disease. *ANE* 1997;**2**:229-235.
46. **Villar JC, León H, Niño J, et al.** Correlation between cross spectral analysis of baroreflex gain and vasoactive pharmacological testing in healthy subjects. *Clin Auton Res* 1999;**9**:65.
47. **Sutton R, Peterson M, Raviele A.** Proposed classification for tilt-induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992;**2**:180-183.