

## Test de Inclinación (*Tilt-test*) – De lo Necesario a lo Imprescindible

Paula Gonçalves Macedo<sup>2,3</sup>, Luiz R. Leite<sup>2</sup>, Leopoldo Santos-Neto<sup>3</sup>, Denise Hachul<sup>1</sup>

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo<sup>1</sup>, São Paulo, SP; Centro de Fibrilação Atrial do Distrito Federal - Hospital de Base<sup>2</sup>; Universidade de Brasília<sup>3</sup>, DF – Brasil

### Resumen

El test de inclinación (TI) es muy utilizado para la investigación de síncope y presíncope, pues posibilita el diagnóstico de diferentes tipos de disautonomías. La principal causa de síncope es el Síndrome Vasovagal, cuyo diagnóstico es el más frecuente entre las indicaciones de TI. EL examen es utilizado hace cerca de 20 años, pero muchos médicos desconocen la metodología. Son importantes la indicación apropiada, después de exclusión de causas cardíacas de síncope, y la orientación del paciente para garantizar la tranquilidad y la seguridad del test. Existen controversias en la literatura sobre la capacidad diagnóstica y la confiabilidad de los resultados. Los estudios con protocolos diversos pueden explicar la variabilidad de los resultados. En esta revisión, son colocadas las indicaciones y la metodología recomendadas por las directrices, complicaciones, limitaciones y perspectivas de ese examen.

### Introducción

El test de inclinación (TI) o Tilt test es un método muy utilizado para la investigación de síncope, presíncope, mareos, palpitaciones relacionadas al ortostatismo y cuadros disautonómicos<sup>1</sup>. Mientras tanto, la principal indicación ha sido la investigación del Síndrome Vasovagal (SVV).

En 1986, Kenny et al.<sup>2</sup> reportaron, por la primera vez, la utilidad del TI en la investigación de pacientes con síncope de probable origen vasovagal. Observaron que la exposición a la inclinación de 60° por 60 minutos desencadenaba el reflejo vasovagal en 66% de los pacientes con síncope de origen inexplicado. Desde entonces, viene siendo testeados protocolos de menor duración o asociados a drogas, con el objetivo de aumentar la sensibilidad y abreviar el tiempo de ejecución del test.

### Palabras clave

Test de inclinación, síncope, síncope vasovagal, protocolos clínicos.

Correspondencia: Luiz Roberto Leite da Silva •

SMDB Conj 16 Lote 5 Casa A - Lago Sul - 71680160 - Brasília, DF - Brasil  
E-mail: leite.luiz@brturbo.com.br

Artículo recibido el 21/06/09; revisado recibido el 01/12/09;  
aceptado el 12/04/10.

Recientemente, el examen ha recibido críticas debido a las tasas de sensibilidad y especificidad muy variables en los diferentes estudios. Además de eso, el resultado del TI no tiene implicación terapéutica bien definida, y la reproductibilidad es limitada<sup>3,4</sup>.

La Directriz Europea de Síncope, actualizada en 2009, describe las recomendaciones de la metodología y de las indicaciones del examen y los tipos de respuesta esperados<sup>5</sup>. En este artículo, discutiremos las actuales indicaciones, protocolos, limitaciones y perspectivas de ese examen.

### Indicaciones del test de inclinación

El Consenso Americano de Síncope de 2006 no recomienda el TI para evaluación de síncope, sin embargo ese documento recibió muchas críticas que serán comentadas más adelante<sup>6,7</sup>. En la práctica clínica, se utilizan las indicaciones preconizadas por la Directriz Europea de Síncope<sup>5</sup>. Esa directriz establece que el TI sea realizado para fines diagnósticos en las siguientes situaciones.

#### Recomendación Clase I

En pacientes jóvenes, sin enfermedad cardíaca evidente o sospechada, con síncope recurrentes de origen inexplicado, en los cuales la historia no es suficientemente típica para el diagnóstico de síncope neuromediado.

En casos de episodio único de síncope inexplicado, ocurrido en situación de alto riesgo de trauma físico o con implicaciones ocupacionales; o en casos de síncope recurrente en ausencia de cardiopatía, o aun, si en paciente portador de cardiopatía, fuesen excluidas las causas cardíacas de síncope.

En casos en que la demostración de la susceptibilidad al síncope neuromediado tuviese relevancia clínica.

#### Recomendación Clase II

Cuando la comprensión del *gold standard* de respuesta hemodinámica durante la síncope pueda alterar la programación terapéutica.

En la diferenciación de síncope convulsivo y epilepsia.

En el diagnóstico diferencial entre síncope reflejo e hipotensión ortostática.

Para la evaluación de pacientes con caídas recurrentes inexplicadas.

En el abordaje de pacientes con presíncope o mareos recurrentes.

En la evaluación de pacientes con síncope recurrentes y enfermedades psiquiátricas.

La directriz europea afirma que, en los casos en que el examen es recomendado y en la ausencia de cardiopatía asociada, el resultado positivo con reproducción del síncope espontáneo es suficiente para definir el diagnóstico de síncope neuromediado.

La realización de TI para control de tratamiento o seguimiento de la SVV a largo plazo no ha sido recomendada. A pesar de que la directriz europea de síncope no recomienda la realización del TI en pacientes con historia clínica típica de SVV, el test de inclinación tiene valor en la identificación del tipo de SVV (cardioinhibitorio, vasodepresor o mixto). Algunos autores recomiendan diferentes opciones terapéuticas dependiendo del tipo de síncope vasovagal, por lo tanto, en ese caso, el TI serviría como orientación terapéutica<sup>5,8</sup>. Pachon et al.<sup>8</sup> recientemente publicaron una nueva alternativa terapéutica para los pacientes con síncope neurocardiogénico, que sería más indicado para los pacientes con SVV del tipo cardioinhibitorio.

## Protocolos

En las descripciones de los protocolos ya testeados, los términos “sensibilidad” y “positividad” se confunden debido a la inexistencia de un test *gold standard* para diagnóstico de la SVV. Cuando se considera el diagnóstico clínico como *gold standard*, se ha utilizado el término “sensibilidad del TI”, ya que el paciente portador de la enfermedad fue seleccionado por medio de la historia clínica. Cuando el examen es realizado en pacientes con síncope inexplicado, el término “positividad” es generalmente aplicado. Con todo, en esta revisión, fue estandarizado el término “sensibilidad” para ambas situaciones, con el objetivo de simplificar la descripción de los estudios, pero se entiende que, en muchos casos, el término representa apenas la positividad del examen. La utilización del diagnóstico clínico como *gold standard* está sujeta a críticas debido a la subjetividad inherente al juzgamiento médico, entre tanto, hasta el momento, ningún otro método demostró mayor precisión.

Inicialmente, los autores recomendaban apenas la inclinación ortostática por tiempo prolongado, sin uso de drogas, denominado protocolo pasivo prolongado. En el análisis de cinco estudios que evaluaron el resultado de la exposición a la ortostasis pasiva, con duración mínima de 40 minutos, los índices de sensibilidad observados fueron 13%, 25%, 31%, 35% y 75% (mediana de 31%)<sup>9-12</sup>. En contrapartida a la baja sensibilidad, la especificidad fue de 100%, 100%, 95%, 92% y 89%, respectivamente (media de 95%).

En la tentativa de aumentar la precisión diagnóstica del TI, fue testada la administración de diversas drogas sensibilizantes después de la fase pasiva, cuando el resultado de ésta era negativo.

Actualmente, el isoproterenol y el nitrato son las drogas más utilizadas para ese fin. En los diversos estudios realizados, la sensibilidad del test con nitrato varió entre 57,5% y 87%, y la especificidad, entre 70% y 100%, mientras que el test

con isoproterenol presentó variaciones entre 42% y 69% y entre 70 y 90%, respectivamente<sup>9,11,13-15</sup>. EL isoproterenol viene siendo abandonado debido a la menor sensibilidad, a los inconvenientes del acceso endovenoso y de los efectos colaterales, principalmente en pacientes con cardiopatía isquémica<sup>16</sup> (Tabla 1).

Inicialmente, el nitrato fue utilizado bajo la forma de nitroglicerina endovenosa, con sensibilidad de 53% y especificidad de 92%, considerándose apenas la fase sensibilizada<sup>17</sup>. En estudio posterior, los mismos investigadores evaluaron el efecto de la nitroglicerina sublingual<sup>10</sup>. Inicialmente, los pacientes eran sometidos a la inclinación de 60° por 45 minutos (inclinación pasiva), lo que resultaba en baja sensibilidad (25%) y elevada especificidad (100%). Después de administración de 300 mg de nitroglicerina sublingual, era observada respuesta positiva en más de 26% de los pacientes y en 6% del grupo control, resultando en una especificidad de 94%. Datos semejantes fueron presentados por otros autores en los años siguientes<sup>9,15,18</sup> (Tabla 1).

La directriz europea de síncope, publicada en 2004, relata un análisis de estudios que utilizaron 20 o 45 minutos de fase pasiva seguida por sensibilización con nitrato y concluye que la sensibilidad de los exámenes con menor o mayor duración es semejante (69% versus 62%) sin disminución de la especificidad (94% para los protocolos con 20 minutos de fase pasiva)<sup>1</sup>. Desde entonces, se recomienda que el TI sea constituido por 20 minutos de fase pasiva y 20 minutos de fase sensibilizada (nitroglicerina o isoproterenol). De ese modo, el protocolo clásico (sin uso de drogas sensibilizantes) viene siendo sustituido por el protocolo que combina la fase pasiva seguida por fase sensibilizada.

En el Brasil, la nitroglicerina sublingual no es comercializada desde 2002, así, el vasodilatador utilizado es el dinitrato de isosorbida, en la dosis de 1,25 mg (1/4 del comprimido de uso sublingual), según recomendación de las Directrices para Evaluación y Tratamiento de Pacientes con Arritmias Cardíacas, publicada en 2002<sup>19</sup>. En tres estudios que evaluaron el uso de ese medicamento durante el TI, la sensibilidad osciló de 57 a 87%, y la especificidad, de 70 a 100%<sup>9,14,15</sup>. La dosis de 1,25 mg fue evaluada en apenas uno de esos estudios y fue aquella asociada a la mayor especificidad (100%)<sup>15</sup>.

La sensibilización del examen con uso de nitrato reproduce los mismos tipos de respuesta vasovagal de la inclinación pasiva: cardioinhibitoria, vasodepresora y mixta<sup>20</sup>. Entre tanto, el mecanismo por el cual el nitrato induce síncope vasovagal no está aun esclarecido, y las hipótesis más estudiadas ha sido: 1. vasodilatación; 2. activación del sistema nervioso simpático; 3. acción directa en el sistema nervioso central (SNC); y 4. Acción en el sistema nervioso central (SNC) vía neurohormonas<sup>20-22</sup>.

## Metodología recomendada

El TI debe ser realizado en ambiente tranquilo, con poca iluminación y temperatura agradable. El control es hecho por médico y auxiliar de enfermería, entrenados para la realización del examen, y no se recomienda permanencia de familiares. La sala debe ser equipada con material de reanimación

Tabla 1 - Metodología y resultados de diferentes estudios con test de inclinación sensibilizado

Autor	n	Ángulo de inclinación	Nitrato	Fase pasiva [11]	Fase sensibilizada [11]	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Precisión (%)
Raviele et al. 1995 <sup>10</sup>	235	60°	NTG 300 ug	45	20	51(65)	94	56(67)
Aerts et al. 1997 <sup>9</sup>	32	70°	DNIS 5 mg	45	15	87	70	81
Del Rosso et al. 1998 <sup>18</sup>	202	60°	NTG 400 ug	20	25	70(74)	94(82)	81(83)
Ammirati et al. 1998 <sup>15</sup>	73	60°	DNIS 1,25 mg	30	15	57(71)	100	62(75)
Bartoletti et al. 1999 <sup>38</sup>	84	60°	NTG 400 ug	5	20	35	96	ND
Aerts et al. 2005 <sup>28</sup>	38	70°	NTG 400 ug	-	30	82	84	83
Oraii et al. 1999 <sup>11</sup>	65	70°	GTN 400ug ISOP 1-4ug	45	20 10-40	71 69	85 90	ND
Hermosillo et al. 2000 <sup>14</sup>	120	70°	DNIS 5 mg ISOP 4g	30 30	12 10	83 51	88 70	84 71
Nava et al. 2004 <sup>11</sup>	128	70°	NTG 400ug ISOP 1-3ug	15 30	15 20	60,9 42,2	ND ND	ND ND

N - número de la muestra; NTG - nitroglicerina; DNIS - dinitrato de isosorbida; GTN - gliceril trinitrato; ISOP - isoproterenol; ND - no disponible.

cardiovascular, aunque la utilización sea raramente necesaria<sup>19</sup>. El paciente debe estar en ayuno mínimo de cuatro horas para líquidos y seis horas para sólidos y debe permanecer acostado previamente a la inclinación por, por al menos, diez minutos<sup>19</sup>. Se debe evitar punción venosa en esa fase, pero si fuese necesario, el tiempo de reposo preexamen debe ser aumentado para al menos 20 minutos<sup>1</sup>. La mesa del examen dispone de soporte para los pies y cinturones de seguridad y es inclinable hasta 60 o 70 grados (Figura 1). Angulaciones encima y abajo de aquella estandarizada presentan, respectivamente, menor sensibilidad y menor especificidad del TI<sup>1,23</sup>. Durante todo el examen, el paciente es monitoreado por electrocardiograma y medidas de la presión arterial (PA). Lo ideal es el monitoreo continuo y no invasiva de la PA. Si la PA fuese evaluada intermitentemente, el intervalo entre las mediciones debe ser el menor posible, especialmente en la fase próxima a la positividad del examen. En pacientes con edad encima de 40 años y historia clínica de síncope, es recomendado también el masaje de los senos carotídeos, pues, durante la ortostasis, la sensibilidad de esa técnica es mayor, siendo posible aun evaluar el componente vasodepresor<sup>24</sup>. El examen puede ser realizado en cualquier período del día, pero, cuando el objetivo fuese estudiar la reproductibilidad de los resultados, es importante repetir el examen en el mismo horario en que fue realizado previamente<sup>25</sup>.

### Tipos de respuesta al test de inclinación

Las Directrices para Evaluación y Tratamiento de Pacientes con Arritmias Cardíacas considera el criterio de positividad del TI cuando ocurre reproducción de los síntomas espontáneos asociada al colapso hemodinámico<sup>19</sup>. Existe controversia en cuanto a la interrupción del examen antes de que el paciente

presente el síncope. Muchos autores consideran que es suficiente interrumpir el TI cuando el médico considera que la pérdida de conciencia es inminente – fase denominada presíncope – y que no se justifica someter al paciente a tamaño disconfort frente a la hipotensión o bradicardia, que posibiliten la definición de la respuesta vasovagal<sup>1,26,27</sup>. Los estudios más recientes consideraron el criterio de positividad la inducción de síncope o de presíncope, cuando está asociada a la bradicardia o hipotensión arterial<sup>11,13,14,18,26,28</sup>.

La clasificación modificada del VASIS (Vasovagal Syncope International Study) es la más aceptada para definir los tipos de respuesta al test de inclinación: tipo 1 o mixta; tipo 2A o cardioinhibitoria sin asistolia; tipo 2B o cardioinhibitoria con asistolia; y tipo 3 o vasopresora (Tabla 2 y Figura 2)<sup>1</sup>.

El tipo de respuesta al TI, entre tanto, no necesariamente define el *gold standard* hemodinámico del síncope clínico del paciente. El estudio ISSUE-2 mostró que 36% de los pacientes con respuesta mixta o vasodepresora al TI, presentaban asistolia durante el episodio espontáneo grabado por el *loop recorder*<sup>29</sup>. Así, más recientemente, se considera que la importancia de la respuesta al test de inclinación es especialmente la diferenciación entre síncope reflejo y otras formas de intolerancia ortostática<sup>5</sup>.

### Otros diagnósticos obtenidos por medio del test de inclinación

Además de la respuesta vasovagal, el TI posibilita el diagnóstico de otras formas de disautonomía e intolerancia ortostática. La hipersensibilidad de los senos carotídeos es confirmada si, durante el masaje, ocurre pausa ventricular mayor o igual a tres segundos o caída de la presión arterial



**Figura 1** - Mesa inclinada a 70 grados con soporte para los pies y para el miembro superior en que la PA será medida. Las cintas de velcro permiten la contención del paciente en caso de pérdida del tono postural. Los equipamientos necesarios son (de derecha a izquierda): aparato de monitoreo no invasivo de la PA latido a latido y monitores para visualización del ECG y curva de PA.

**Tabla 2** - Clasificación de las respuestas positivas al test de inclinación

Tipo 1 o mixta	La frecuencia cardíaca (FC) cae en el momento del síncope, pero no para valores inferiores a 40lpm. Se ocurre caída de la FC abajo de 40lpm, la duración de la caída es menor que diez segundos. La presión arterial (PA) cae antes de la FC.
Tipo 2A o cardioinhibitoria sin asistolia	La FC cae para menos de 40lpm por tiempo superior a diez segundos. La PA cae antes de la FC.
Tipo 2B o cardioinhibitoria con asistolia	Ocurre asistolia mayor que tres segundos. La caída de la PA precede a o es coincidente con la caída de la FC.
Tipo 3 o vasodepresora	LA FC no cae más que 10% en relación al pico en el momento del síncope.
Excepción 1- Incompetencia cronotrópica	No hay aumento significativo de la FC durante la inclinación (esto es, menor que 10% de la FC preinclinación).
Excepción 2 – Síndrome de la Taquicardia Postural Ortostática (POTS)	Aumento excesivo de la FC (esto es, mayor que 130lpm) tanto en el comienzo como durante toda la inclinación antes del síncope.

sistólica mayor o igual a 50 mmHg<sup>1</sup>. La realización del masaje bajo inclinación posibilita el diagnóstico de mitad de los pacientes con la enfermedad que no serían diagnosticados si el procedimiento fuese realizado apenas en posición supina. En un estudio retrospectivo con 1.719 pacientes, el diagnóstico de síndrome de hipersensibilidad de los senos carotídeos fue hecho en 226 casos durante la maniobra en posición supina y en 217 casos solamente después de la repetición de la maniobra bajo inclinación<sup>24</sup>. Además de eso, el monitoreo continuo de la PA durante el TI facilita la evaluación del

componente vasodepresor, el que es importante para el diagnóstico, ya que, en la mayoría de los casos, el síncope es consecuencia tanto de la caída de la FC como de la caída de la PA – respuesta mixta.

Otra disautonomía frecuente es el Síndrome de Taquicardia Postural Ortostática o Síndrome Postural Ortostático Taquicardizante, en que el paciente se queja principalmente de palpitations, mareos y presíncope relacionados al ortostatismo. El TI es esencial para la confirmación del diagnóstico, que

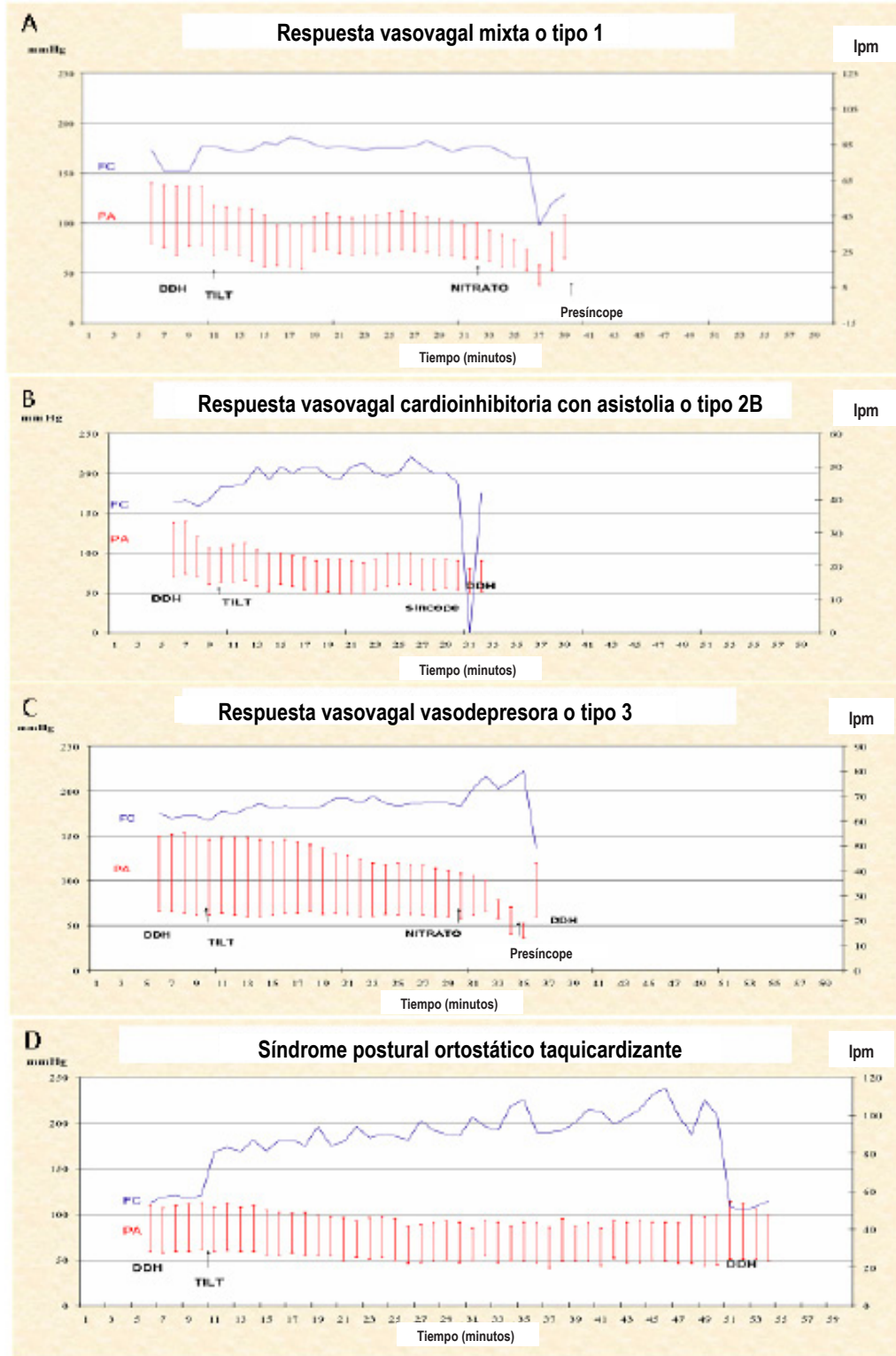


Figura 2 - Mesa inclinada a 70 grados con soporte para los pies y para el miembro superior en que la PA será medida. Las cintas de velcro permiten la contención del paciente en caso de pérdida del tono postural. Los equipamientos necesarios son (de derecha a izquierda): aparato de monitoreo no invasivo de la PA latido a latido y monitores para visualización del ECG y curva de PA.

es considerado positivo cuando ocurre aumento de la FC mayor o igual a 30 lpm después de la exposición ortostática en relación a la FC basal o manutención de FC superior a 120 lpm durante la inclinación<sup>30</sup>. En el otro extremo, está la incompetencia cronotrópica, caracterizada por la falla en el incremento de la frecuencia cardíaca durante la inclinación, o sea, incremento menor que 10% de la frecuencia cardíaca basal<sup>31</sup>. Ese diagnóstico solo puede ser hecho en la ausencia del efecto de drogas cronotrópicas negativas.

El TI posibilita también el diagnóstico de otras formas de intolerancia ortostática, como, por ejemplo, la respuesta disautonómica, caracterizada por caída lenta y progresiva de la PA a niveles inferiores a 80 mmHg, sin caída de la FC, asociada a síntomas de hipotensión arterial como sudores, mareos y oscurecimiento visual<sup>31</sup>. El paciente presenta ese cuadro a lo largo de, por lo menos, cinco minutos, sin ocurrencia de síncope, y, en ese momento, el examen debe ser interrumpido.

Las enfermedades primarias del sistema nervioso autónomo (Insuficiencia Autonómica Pura, Síndrome de Shy-Drager y la Atrofia Multisistémica) o insuficiencias autonómicas secundarias a enfermedades sistémicas (Síndrome de Parkinson, *Diabetes Mellitus* y Amiloidosis) también pueden ser evaluadas por el TI<sup>32</sup>. Son caracterizadas por hipertensión supina e hipotensión ortostática, que no se recuperan después de los primeros minutos de exposición postural. Dependiendo de la intensidad de acometimiento autonómico, esta hipotensión postural puede ser de mayor o menor magnitud y puede estar acompañada de aumento insuficiente de la FC o no, caracterizando grados más o menos avanzados de insuficiencia autonómica.

## Complicaciones

El TI es un examen seguro si es realizado en las condiciones recomendadas encima y después de exclusión de causas cardíacas para síncope. En ese sentido, antes de la solicitud de ese examen, debe ser realizada una historia clínica minuciosa acerca del episodio sincopal. Frente a la sospecha de causa cardíaca o neurológica, se debe proceder a la investigación específica<sup>33</sup>. Leman et al.<sup>16</sup> reportaron la ocurrencia de fibrilación ventricular durante un TI con uso de isoproterenol en la dosis de 5 ug/kg/min en una paciente de 80 años, con historia de infarto de miocardio antiguo y que estaba en investigación de síncope, pero no había realizado ecocardiograma o test de isquemia miocárdica previamente al TI. Después de desfibrilación con éxito, la paciente fue sometida a coronariografía que reveló obstrucción de 99% en la arteria circunfleja.

En contrapartida, un estudio inglés certificó la seguridad de ese test. Fueron incluidos 1.969 añosos encima de 60 años, siendo 44% encima de 75 años, sometidos al TI por el protocolo pasivo o sensibilizado por el gliceril trinitato<sup>34</sup>. Apenas una paciente de 74 años presentó fibrilación atrial a los 26 minutos de la inclinación pasiva, único evento cardiovascular observado durante los exámenes, y no hubo eventos neurológicos. Otro estudio realizado en España no demostró ninguna complicación durante el examen de 1.219 individuos, desde jóvenes a añosos, en que se utilizó

la metodología con apenas la fase pasiva o asociada a la sensibilización con isoproterenol<sup>35</sup>.

No es infrecuente la ocurrencia de asistolia prolongada como resultado del reflejo vasovagal inducido por el TI, sin embargo, en la mayoría de los casos, no es necesario iniciar maniobras de resucitación, siendo el retorno rápido a la posición supina o a la posición de Trendelenburg suficientes para la recuperación hemodinámica y de la conciencia. Ya fue relatada asistolia de 73 segundos, revertida con maniobras de resucitación y atropina, sin ninguna secuela después del examen<sup>36</sup>. Usualmente, las pausas son inferiores a 30 segundos, pero pausas mayores no son consideradas complicaciones, pero respuestas exacerbadas<sup>1</sup>.

## Uso clínico y limitaciones

Por la capacidad de reproducir los síntomas del paciente en laboratorio, asociado a la comprobación de las alteraciones hemodinámicas, el TI es utilizado para confirmar el diagnóstico de la SVV hace más de 20 años. Directrices específicas recomiendan la utilización para investigación diagnóstica de síncope de origen inexplicada, presíncope, mareos, caídas y crisis convulsivas.

En 2006, la Sociedad Americana de Cardiología presentó una Directriz que sugería que el TI presentaba poca contribución en la investigación diagnóstica<sup>6</sup>. Las críticas recaían sobre la sensibilidad, especificidad, precisión y reproductibilidad, y apenas cuatro referencias fueron presentadas para justificar la descalificación del test – mientras que la Directriz europea de síncope no fue citada. Por otro lado, el Ad Hoc Syncope Consortium argumentó que tal documento fue incompleto, presentó apenas una visión parcial del contexto de la enfermedad y pecó de no aportar evidencias importantes y actualizadas, tales como la no citación de la Directriz europea de síncope<sup>7</sup>.

Otros autores también cuestionan la validez del TI<sup>3,4</sup>. En relación a la sensibilidad y especificidad, algunos consideran que los resultados son muy diversos, dependiendo del método utilizado, en especial el grado de inclinación, de la duración de la fase pasiva, del uso o no de drogas sensibilizantes y del tipo de población estudiada. La variación de resultados es justificada exactamente por la evaluación de estudios con metodologías muy distintas, una de las razones que llevó a la estandarización del examen en la directriz europea. Petkar y Fitzpatrick<sup>3</sup> critican la baja sensibilidad del test apenas con fase pasiva y la caída de la especificidad cuando se utilizan drogas sensibilizantes. Los autores ejemplifican la baja especificidad al describir un estudio que encontró 55% de falsos positivos en el test sensibilizado con isoproterenol<sup>3,37</sup>. Mientras tanto, en ese estudio, el TI fue realizado con inclinación de 80°, lo que sabidamente reduce la especificidad, no siendo recomendado<sup>1</sup>. De la misma forma, analizando estudios más recientes, se observa caída importante de la especificidad cuando, en los protocolos sensibilizados, la fase pasiva tiene duración mayor o igual a 30 minutos. Protocolos con fases pasivas más cortas, o aun ausentes, seguidos por la sensibilización con nitrato o isoproterenol, se asocian a especificidades de 84 a 97%<sup>18,28,38</sup>, mientras

que, en los estudios que utilizaron fases pasivas más prolongadas, se observó reducción en las especificidades (48 a 70%)<sup>9,11,15</sup>. Así, la limitación de la duración total del examen parece garantizar buena especificidad.

La sensibilidad apenas de la fase pasiva es bastante variable, pero la mayoría de los estudios encontró bajo índice de positividad. Cuando esa fase tiene duración de 40 a 45 minutos, las sensibilidades encontradas fueron de 13%, 25%, 31% y 35%<sup>9-11,26</sup>. Apenas cuando la duración fue de 60 minutos es que la positividad aumentó a 75% con caída de la especificidad para 89%.<sup>[12]</sup> Ya en los tests sensibilizados con nitrato, por ejemplo, la sensibilidad varía de 53 a 87%<sup>9,11,13-15,17,26</sup>.

Considerando que la asociación de drogas aumenta significativamente la sensibilidad del TI y que la caída de la especificidad puede ser aceptable, el protocolo combinado es el más apropiado para uso clínico en la investigación diagnóstica del síncope.

### Test de inclinación en la evaluación pronóstica

Algunos estudios ya fueron realizados con el objetivo de evaluar la capacidad del resultado del TI de predecir la evolución clínica<sup>4</sup>. Hachul et al.<sup>39</sup> relataron que, después de institución del tratamiento para Síndrome Vasovagal, el TI con resultado negativo se asociaba a menor recurrencia de síntomas en relación al resultado positivo (4.9 versus 52.4%, en 12 meses,  $p < 0,0001$ ). Bastos et al.<sup>40</sup> analizaron la capacidad del test en predecir la recurrencia de los síntomas después de suspensión de la medicación y observaron que 84% de los pacientes con TI positivo en esa situación presentaban recurrencia de los síntomas con 12 meses de seguimiento. Además de eso, el tiempo medio para la primera recidiva fue significativamente menor en los pacientes con test positivo en relación a aquellos con test negativo. Por otro lado, algunos autores encontraron resultados distintos. Grim et al.<sup>41</sup> acompañaron 80 pacientes que realizaron TI, con al menos un episodio de síncope previo, de los cuales apenas 14 pacientes tuvieron resultado positivo. Después de seguimiento medio de 23 meses, los autores concluyeron que el resultado del TI no fuera útil en la predicción de la evolución clínica de los pacientes, pero la presencia de dos o más episodios previos de síncope. Sheldon et al.<sup>42</sup> demostraron que el riesgo de síncope en dos años era semejante entre pacientes con TI positivo y negativo. El método del test utilizado fue fase única sensibilizada con isoproterenol, bajo inclinación a 80° y con duración máxima de diez minutos, o sea, bastante diverso al que se utiliza en los días de hoy.

El estudio ISSUE también es utilizado por algunos autores para justificar el bajo valor pronóstico del TI<sup>3,4,43</sup>. Fueron incluidos 111 pacientes, de los cuales apenas 29 (26%) tuvieron TI positivo. En todos los pacientes, fue implantado un monitor de eventos electrocardiográficos (*loop recorder*), y fue observado que no había relación entre la positividad del TI y bradicardias documentadas en el monitor de eventos. Mientras tanto, el diagnóstico etiológico del síncope fue posible en apenas 20 (18%) de los pacientes (16 por asistolia mayor de tres segundos, tres por bradicardia severa y uno por taquicardia

paroxística supraventricular), a pesar de la utilización de un dispositivo implantable con seguimiento de hasta 15 meses. El pequeño número de pacientes con resultado positivo en cada uno de los tests limita una conclusión más fidedigna de los datos.

En estudio reciente, fueron controlados 276 pacientes con diagnóstico clínico de SVV por dos años. El TI, realizado según lo preconizado por la directriz europea, fue positivo en 37% de los pacientes. Los factores predictivos positivos de recurrencia del síncope fueron número de eventos sincopales previos, sexo femenino y asma bronquial, excepto el TI<sup>44</sup>. Por lo tanto, hasta que surjan nuevos estudios, el resultado del TI no parece ser útil en la evaluación pronóstica del síncope.

### Test de inclinación en la evaluación de la respuesta terapéutica

En relación a la repetición del TI para evaluar la respuesta terapéutica, dos variables deben ser discutidas. Una posible limitación de ese análisis es la baja reproductibilidad del TI cuando el primer resultado es positivo, que varía de 31 a 92%<sup>1</sup>. La reproductibilidad del test negativo es mejor – 85 a 94%<sup>1</sup>. Otra variable es la propia indefinición de cual medicación es realmente efectiva en el tratamiento de la enfermedad. Ya se trató de justificar como una posible causa de fracaso de la terapia con metoprolol, la selección de los pacientes con resultado positivo en el TI sensibilizado con isoproterenol<sup>4,45</sup>. Mientras tanto, un estudio randomizado y controlado con atenolol tampoco demostró reducción de los síntomas, a pesar de que los pacientes fueron seleccionados a partir de la caracterización clínica del síndrome vasovagal, independientemente del resultado del TI<sup>46</sup>. El fracaso de la terapia con implante de marcapasos cardíaco también ha sido atribuido a la selección de pacientes con bradicardia importante al TI<sup>3,4</sup>, con todo, otros estudios son necesarios para definir la eficacia de la estimulación artificial y así justificar los resultados negativos de los estudios previos por un sesgo de selección.

### ¿Cuándo es más importante el test de inclinación?

A pesar de que los pacientes con síncope y ausencia de cardiopatía tienen un óptimo pronóstico, muchos de ellos son atormentados por la ausencia de diagnóstico definitivo, y la ansiedad subsecuente puede resultar en episodios más frecuentes de síncope vasovagal. Otro buen ejemplo de la importancia del TI está en la investigación de pacientes con historia de síncope súbita y con evaluación cardiológica negativa. El TI puede reproducir el síncope sin pródromos, que ocurre porque el paciente no percibe la caída de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca, o porque el colapso hemodinámico se desarrolla de forma muy rápida.

El SVV es responsable por 31 a 34% de los casos de síncope en añosos<sup>47,48</sup>. En esa población, es especialmente importante la realización del TI después de exclusión de causa cardíaca, pues el diagnóstico correcto y la institución del tratamiento adecuado pueden prevenir las caídas y las complicaciones decurrentes del síncope, como fracturas y hematoma subdural. Además de eso, el TI aumenta la posibilidad de identificar hipersensibilidad de

los senos carotídeos, que está relacionada a hasta 20% de los síncope en los añosos<sup>49</sup>. El examen es también muy útil en la diferenciación con cuadros epilépticos, y la identificación del síndrome disautonómico en esos pacientes evita las limitaciones sociales impuestas por el diagnóstico de epilepsia y los efectos colaterales decurrentes de la medicación anticonvulsivante<sup>50</sup>.

Aun, es posible caracterizar el síncope psicogénico durante el TI, cuando el paciente simula el episodio sincopal sin que se observe ninguna alteración hemodinámica asociada<sup>51</sup>. Otros diagnósticos asociados al síncope, como la intolerancia ortostática y el Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural, también pueden ser revelados o confirmados por el TI.

## Perspectivas

En la tentativa de mejorar la especificidad del examen y la tolerancia de los pacientes, han sido testeados protocolos más cortos del TI. En ese sentido, los métodos en estudio han evaluado la reducción del tiempo o la exclusión de la fase pasiva, y los resultados hasta el momento son conflictivos.

En pacientes con síncope inexplicado, Bartoletti et al.<sup>38</sup> compararon los resultados de la inclinación pasiva por 45 minutos *versus* inclinación con nitrato precedida por fase pasiva de apenas cinco minutos. En ese estudio, la tasa de positividad fue significativamente superior con el método clásico, de 45 minutos (51% *versus* 35%,  $p=0,04$ ), sugiriendo que fuese necesaria fase pasiva mayor antes de la administración del nitrato. Entre tanto, esa conclusión diverge de otros estudios. Aerts et al.<sup>52</sup> evaluaron el tratamiento con nitrato precedido por tres protocolos de inclinación pasiva: 45 minutos, 30 minutos y sin fase pasiva. Los autores encontraron sensibilidad de 87%, 77% y 76%, respectivamente, y especificidad casi inalterada de 83%, 83% y 82%, respectivamente. Hubo pequeña diferencia en la precisión, aunque sin significación estadística, de 78%, 80% y 71%, respectivamente. Además de eso, en ese estudio, fue encontrada sensibilidad mayor que en el estudio de Bartoletti et al.<sup>38</sup>, consecuencia probable de la selección de pacientes con historia clínica típica de síncope vasovagal.

Más recientemente, Aerts y Dendale<sup>28</sup> analizaron la precisión del TI sin fase pasiva. Treinta y ocho pacientes y treinta individuos sanos fueron sometidos al TI después de administración de 400 ug de nitroglicerina sublingual, por un período máximo de 30 minutos. Se observaron sensibilidad de 82%, especificidad de 84% y precisión de 83%. Los autores relatan aun que, analizando los resultados obtenidos a los 15 minutos, no hubo caída significativa de la sensibilidad, sugiriendo que el examen pudiese tener duración más corta. Además de eso, en comparación con estudios anteriores, fue encontrada elevada sensibilidad, lo que los autores atribuyen a la selección de pacientes con fuerte sospecha clínica de síncope vasovagal.

El índice de falsos negativos en el TI durante investigación de síncope vasovagal aun es significativo –llegando hasta 30%, cuando se utiliza el nitrato<sup>14</sup>. Así, nuevas drogas sensibilizantes deben ser probadas para reducir ese índice. Exámenes con resultados falsos positivos son menos frecuentes, pero

los estudios muestran que en media 15% de los pacientes sin historia previa de síncope tienen resultado positivo. El esclarecimiento de los mecanismos envueltos y de los límites entre la respuesta fisiológica y la respuesta patológica ciertamente facilitará la interpretación del examen.

Otros estudios son necesarios también para definir la utilidad del TI en la evaluación pronóstica y en la programación terapéutica. Ya el uso en el control de la respuesta al tratamiento del SVV depende primeramente de la comprobación de la eficacia del tratamiento. Estudios randomizados y controlados mostraron que algunas medicaciones hasta hace poco tiempo bastante utilizadas y el uso de dispositivos implantables no son eficaces en la reducción de los eventos sincopales<sup>45,46,53</sup>.

## Conclusiones

El TI es un examen útil en la investigación del síncope inexplicado. La utilización indiscriminada y sin criterios metodológicos bien demostrados puede comprometer su credibilidad e importancia.

El examen tiene papel relevante en el diagnóstico diferencial y ha sido fundamental en la comprensión de las alteraciones hemodinámicas relacionadas a las disautonomías. Tal vez, con la evolución del conocimiento sobre la fisiopatología y el tratamiento de esas enfermedades, los resultados del TI puedan ser utilizados también en la orientación terapéutica.

La metodología del TI viene siendo mejorada a lo largo del tiempo. Así, los protocolos propuestos deben ser evaluados considerando los posibles falsos positivos y falsos negativos, y el objetivo de los futuros estudios debe ser el desarrollo de métodos que presenten mejor precisión sin pérdida de la especificidad.

Concluyendo, el TI es un examen no invasivo importante en la evaluación diagnóstica del síncope inexplicado, pero presenta limitaciones y algunas veces no es capaz de definir el diagnóstico. Mientras tanto, esas imperfecciones no justifican el abandono del test, pero la búsqueda por el mejoramiento de la técnica. En la práctica clínica, el TI tiene su lugar reconocido, pero es fundamental que la indicación sea criteriosa y que los protocolos obedezcan a los propuestos en las normatizaciones internacionales, para permitir la interpretación correcta de los resultados.

### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

### Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

### Vinculación Académica

Este artículo es parte de disertación de Maestría de Paula Gonçalves Macedo por la Universidad de Brasilia.



### Referencias

1. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope--update 2004. *Europace*. 2004; 6 (6): 467-537.
2. Benditt DG, Sutton R. Tilt-table testing in the evaluation of syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16 (3): 356-8.
3. Petkar S, Fitzpatrick A. Tilt-table testing: transient loss of consciousness discriminator or epiphenomenon? *Europace*. 2008; 10 (6): 747-50.
4. Sheldon R. Tilt testing for syncope: a reappraisal. *Curr Opin Cardiol*. 2005; 20 (1): 38-41.
5. 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 (21): 2631-71.
6. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni J, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, et al. AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: in collaboration with the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society. *Circulation*. 2006; 113 (2): 316-27.
7. Benditt DG, Olshansky B, Wieling W. The ACCF/AHA scientific statement on syncope needs rethinking. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48 (12): 2598-9.
8. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, et al. "Cardioneuroablation"--new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005; 7(1):1-13.
9. Aerts A, Dendale P, Strobel G, Pierre B. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J*. 1997; 133 (5): 504-7.
10. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini C, Alboni P, Musso G, et al. Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol*. 1995; 76 (4): 267-72.
11. Orati S, Maleki M, Minooi M, Kafai P. Comparing two different protocols for tilt table testing: sublingual glyceryl trinitrate versus isoprenaline infusion. *Heart*. 1999; 81 (6): 603-5.
12. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of head-up tilt testing in patients with unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17 (1): 125-30.
13. Nava S, Mont L, Silva RM, Rogel U, Osorio P, Bartholomay E, et al. Short head-up tilt test potentiated with oral nitroglycerine: comparison with a conventional test using isoproterenol. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004; 27 (8): 1085-8.
14. Hermosillo AG, Marquez MF, Jauregui-Renaud K, Falcon JC, Casanova JM, Guevara M, et al. Tilt testing in neurocardiogenic syncope: isosorbide versus isoproterenol. *Acta Cardiol*. 2000; 55 (6): 351-5.
15. Ammirati F, Colivicchi F, Biffi A, Magris B, Pandozi C, Santini M. Head-up tilt testing potentiated with low-dose sublingual isosorbide dinitrate: a simplified time-saving approach for the evaluation of unexplained syncope. *Am Heart J*. 1998; 135 (4): 671-6.
16. Leman RB, Clarke E, Gillette P. Significant complications can occur with ischemic heart disease and tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999; 22 (4 pt 1): 675-7.
17. Raviele A, Gasparini C, Di Pede F, Menozzi C, Brignole M, Dinelli M, et al. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope. *Am Heart J*. 1994; 127 (1): 103-11.
18. Del Rosso A, Bartoli P, Bartoletti A, Brandinelli-Geri A, Bonechi F, Maioli M, et al. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J*. 1998; 135 (4): 564-70.
19. Brito FS, Maia I, Gizzi J, Fagundes M, Lorga A, Rassi A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79 (supl. V): 1-50.
20. Aerts AJ. Nitrate stimulated tilt table testing: a review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26 (7 Pt 1): 1528-37.
21. Koole MA, Aerts A, Praet J, Franken P, Dendale P, Block P. Venous pooling during nitrate-stimulated tilt testing in patients with vasovagal syncope. *Europace*. 2000; 2 (4): 343-5.
22. Noll GWR, de Marchi S, Shaw S, Luscher TF. Differential effects of captopril and nitrates on muscle sympathetic nerve activity in volunteers. *Circulation*. 1997; 95 (9): 2286-92.
23. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Leman BB, et al. Tilt table testing for assessing syncope. *American College of Cardiology J Am Coll Cardiol*. 1996; 28 (1): 263-75.
24. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, Menozzi C, Oddone D, Donato P, et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the "method of symptoms". *Am J Cardiol*. 2002; 89 (5): 599-601.
25. Wu TC, Hachul D, Scanavacca M, Sosa E. Comparison between tilt-table testing results performed during different periods of the day. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79 (4): 385-94.
26. Graham LA, Gray JC, Kenny RA. Comparison of provocative tests for unexplained syncope: isoprenaline and glyceryl trinitrate for diagnosing vasovagal syncope. *Eur Heart J*. 2001; 22 (6): 497-503.
27. Prakash ES, Madanmohan, Narayan SK, Prashanth U, Kamath MG, Udupa K, et al. Tilt table testing in the diagnostic evaluation of presyncope and syncope: a case-series report. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2004; 48 (2): 213-8.
28. Aerts AJ, Dendale P. Diagnostic value of nitrate stimulated tilt testing without preceding passive tilt in patients with suspected vasovagal syncope and a healthy control group. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; 28 (1): 29-32.
29. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, et al. 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 (18): 2232-9.
30. Carew S, Connor MO, Cooke J, Conway R, Sheehy C, Costelloe A, et al. A review of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace*. 2009; 11 (1): 18-25.
31. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study*. *Europace*. 2000; 2 (1): 66-76.
32. Freeman R. Clinical practice: neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 2008; 358 (6): 615-24.
33. Jhanjee R, van Dijk JG, Sakaguchi S, Benditt DG. Syncope in adults: terminology, classification, and diagnostic strategy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006; 29 (10): 1160-9.
34. Gieroba ZJ, Newton JL, Parry SW, Norton M, Lawson J, Kenny RA. Unprovoked and glyceryl trinitrate-provoked head-up tilt table test is safe in older people: a review of 10 years' experience. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52 (11): 1913-5.
35. Baron-Esquivias G, Pedrote A, Cayuela A, Valle JI, Fernandez JM, Estepa MJ, et al. Age and gender differences in basal and isoprenaline protocols for head-up tilt table testing. *Europace*. 2001; 3 (2): 136-40.
36. Maloney JD, Jaeger FJ, Fouad-Tarazi FM, Morris HH. Malignant vasovagal syncope: prolonged asystole provoked by head-up tilt: case report and review of diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Cleve Clin J Med*. 1988; 55 (6): 542-8.
37. Kapoor W, Brant N. Evaluation of syncope by upright tilt testing with isoproterenol: a nonspecific test. *Ann Intern Med*. 1992; 116 (5): 358-63.
38. Bartoletti A, Gaggioli G, Menozzi C, Bottoni N, Del Rosso A, Mureddu R, et al. Head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin: a randomized trial of the contribution of a drug-free phase and a nitroglycerin phase in the diagnosis of neurally mediated syncope. *Europace*. 1999; 1 (3): 183-6.
39. Hachul D, Scanavacca M, Sosa E. Does a role exist for tilting-guided therapy in the management of neurocardiogenic syncope? *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78 (2): 167-71.
40. Bastos S, Scanavacca M, Darrieux F, Ludovice AC, Sosa E, Hachul DT. Clinical outcome of patients with neurocardiogenic syncope (NCS) after therapy interruption. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86 (4): 256-60.
41. Grimm W, Degenhardt M, Hoffman J, Menz V, Wirths A, Maisch B. Syncope recurrence can better be predicted by history than by head-up tilt testing in untreated patients with suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J*. 1997; 18 (9): 1465-9.
42. Sheldon R, Rose S, Koshman ML. Comparison of patients with syncope of unknown cause having negative or positive tilt-table tests. *Am J Cardiol*. 1997; 80 (5): 581-5.
43. Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation*. 2001; 104 (11): 1261-7.
44. Aydin MA, Maas R, Mortensen K, Steinig T, Klemm H, Risius T, et al. Predicting recurrence of vasovagal syncope: a simple risk score for the clinical routine. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; 20 (4): 416-21.
45. Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenhoben T, Krahn A, Morillo C, et al. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation*. 2006; 113 (9): 1164-70.
46. Madrid AH, Ortega J, Rebollo JG, Manzano JG, Segovia JG, Sanchez A, et al. Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; (2): 554-9.
47. Tan MPP, Parry SW. Vasovagal syncope in the older patient. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (6): 599-606.
48. Romme JJ, van Dijk N, Boer KR, Dekker LR, Stam J, Reitsma JB, et al. Influence of age and gender on the occurrence and presentation of reflex syncope. *Clin Auton Res*. 2008; 18 (3): 127-33.
49. Brignole M. Distinguishing syncopal from non-syncopal causes of fall in older people. *Age and Ageing*. 2006; 35 (S2): ii46-ii50.
50. Edfors R, Erdal J, A-Rogvi-Hansen B. Tilt table testing in patients with suspected epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2008; 117 (5): 354-8.
51. Zaidi A, Crampton S, Clough P, Fitzpatrick A, Scheepers B. Head-up tilting is a useful provocative test for psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 1999; 8 (6): 353-5.
52. Aerts A, Dendale P, Block P. Influence of tilt duration on diagnostic value in sublingual nitrate stimulated head-up tilt testing. (abstract). *Acta Cardiol*. 1997; 52 (Suppl.): 568.
53. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Specca G, Orazi S, Gasparini G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J*. 2004; 25 (19): 1741-8.