



# Marcapasos bicameral con sensor *closed loop stimulation* en el síndrome vasovagal reflejo recurrente: el estudio SPAIN

Gonzalo Barón-Esquivias, MD, PHD,<sup>a,b</sup> Carlos A. Morillo, MD,<sup>c</sup> Ángel Moya-Mitjans, MD, PHD,<sup>b,d</sup>  
Jesús Martínez-Alday, MD, PHD,<sup>b,e,f</sup> Ricardo Ruíz-Granell, MD, PHD,<sup>b,g</sup> Javier Lacunza-Ruiz, MD,<sup>b,h</sup>  
Roberto García-Civera, MD, PHD,<sup>b,g</sup> Encarnación Gutiérrez-Carretero, MD, PHD,<sup>a,i</sup> Rafael Romero-Garrido, MD<sup>a,b,j</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** El uso de marcapasos en el síndrome vasovagal continua siendo controvertido.

**OBJETIVOS** Los autores evaluaron el empleo de un marcapasos bicameral mediante un sensor *closed loop stimulation* (estimulación en bucle cerrado) (DDD-CLS) en pacientes con síncope vasovagal cardioinhibitorio.

**MÉTODOS** En este ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego participaron pacientes de Canadá y de España, de edad  $\geq 40$  años, con una carga elevada de síncope ( $\geq 5$  episodios,  $\geq 2$  episodios en el año anterior) y con una respuesta cardioinhibitoria en el test de tabla basculante (bradicardia  $< 40$  latidos/min durante 10 s o asistolia  $> 3$  s). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a la estimulación de marcapasos DDD-CLS durante 12 meses seguido de un uso simulado de estimulación en modo DDI a 30 pulsos/min durante 12 meses (grupo A), o a una estimulación simulada en modo DDI durante 12 meses, seguido de estimulación DDD-CLS durante 12 meses (grupo B). Se realizó un cruce para pasar al otro grupo de tratamiento después de 12 meses de seguimiento o después de que se produjera un máximo de 3 episodios de síncope en 1 mes.

**RESULTADOS** Completaron el protocolo un total de 46 pacientes; 22 varones (47,8%) con una edad media de  $56,30 \pm 10,63$  años. El número medio de episodios de síncope previos fue de 12 (rango 9 a 20). El porcentaje de pacientes con una reducción de  $\geq 50\%$  en el número de episodios de síncope fue del 72% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 47% a 90%) con la estimulación DDD-CLS en comparación con el 28% (IC del 95%: 9,7% a 53,5%) con la estimulación simulada en modo DDI ( $p = 0,017$ ). Un total de 4 pacientes (8,7%) presentaron episodios durante la estimulación DDD-CLS y 21 (45,7%) los presentaron durante la estimulación simulada en DDI (*hazard ratio*: 6,7; IC del 95%: 2,3 a 19,8). La curva de Kaplan-Meier mostró una diferencia significativa entre los grupos por lo que respecta al tiempo transcurrido hasta el primer síncope: 29,2 meses (IC del 95%: 15,3 a 29,2 meses) frente a 9,3 meses (IC del 95%: 6,21 meses, n. d.;  $p < 0,016$ ); *odds ratio*: 0,11 (IC del 95%: 0,03 a 0,37;  $p < 0,0001$ ).

**CONCLUSIONES** El marcapasos con estimulación DDD-CLS redujo significativamente la carga de síncope y el tiempo transcurrido hasta la primera recaída en 7 veces, prolongando el tiempo transcurrido hasta la primera recaída de un síncope en los pacientes de edad  $\geq 40$  años con síncope vasovagal en el test de tabla basculante, en comparación con el empleo de una estimulación simulada. (*Closed Loop Stimulation for Neuromediated Syncope* [estudio SPAIN]; NCT01621464) (J Am Coll Cardiol 2017;70:1720-8) © 2017 Los Autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo open access publicado bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



<sup>a</sup>Servicio de Cardiología y Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España; <sup>b</sup>Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología, Madrid, España; <sup>c</sup>Department of Cardiac Sciences, Libin Cardiovascular Institute of Alberta, University of Calgary and Population Health Research Institute-McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá; <sup>d</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España; <sup>e</sup>Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España; <sup>f</sup>Clínica IMQ Zorrotzaurre, Bilbao, España; <sup>g</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Clínico de Valencia, Valencia, España; <sup>h</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España; <sup>i</sup>CIBER-CV, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares, Madrid, España; y

El síncope vasovagal (SVV) reflejo continua siendo una de las causas más frecuentes de síncope recurrentes. A pesar de los múltiples intentos realizados con diversas opciones farmacológicas destinadas a reducir la recurrencia del SVV, son muy pocas las opciones basadas en la evidencia que se recomiendan actualmente en las guías de práctica clínica (1). Los marcapasos fueron recibidos inicialmente con entusiasmo y contaron con el respaldo de varios estudios no aleatorizados y de 2 ensayos aleatorizados, que sugirieron una reducción relativa del riesgo (RRR) de casi un 70% en el momento de la primera recurrencia de síncope (2,3). Sin embargo, en ensayos aleatorizados posteriores, bien diseñados, en los que se implantó un marcapasos a todos los pacientes y se les asignó aleatoriamente la estimulación frente a la no estimulación, no pudo demostrarse una reducción clínicamente significativa de la recurrencia de los síncope, lo cual evidenciaba la existencia de un notable efecto placebo (4,5). Tan solo 1 estudio en el que participaron pacientes de mayor edad en los que se registró una asistolia mediante un monitor cardíaco implantable, se demostró una RR del 50% en la frecuencia de los síncope (6). Basándose en esta evidencia, las guías recientes asignan una recomendación de clase IIb (nivel de evidencia: C), al tratamiento con marcapasos en los pacientes de más de 40 años de edad con una respuesta cardioinhibitoria en el test de tabla basculante (TTB) que tienen episodios de síncope impredecibles, frecuentes y recurrentes, refractarios al tratamiento convencional (1).

Continúa existiendo una controversia respecto al modo de estimulación más eficaz con marcapasos para la prevención del SVV cardioinhibidor recurrente; en tan solo 1 estudio en el que se utilizó la respuesta de reducción de la frecuencia mostró una superioridad frente al placebo. El beneficio aportado por un algoritmo de marcapasos fisiológico con un sensor de contractilidad, denominado *closed loop stimulation* (estimulación en bucle cerrado) (marcapasos bicameral con *closed loop stimulation* [DDD-CLS]) se ha descrito en 2 estudios aleatorizados y 3 estudios observacionales en los que se incluyeron pacientes con asistolia durante el TTB (7-11). Llevamos a cabo un ensayo clínico controlado, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, para determinar la utilidad de la estimulación DDD-CLS en pacientes con SVV cardioinhibidor refractario al tratamiento.

## MÉTODOS

Los comités de ética de los 11 centros (10 de España y 1 de Canadá) aprobaron el protocolo. Se consideró que eran aptos para el estudio los pacientes que cumplieran la totalidad de los criterios de inclusión siguientes: 1) como mínimo 5 episodios previos de SVV (al menos 2 de ellos en el último año); 2) test de tabla basculante con una respuesta cardioinhibitoria, definida como una frecuencia cardíaca <40 latidos/min como mínimo durante 10 s o una pausa > 3 s; 3) edad ≥ 40 años (criterio basado en las recientes recomendaciones de las guías y en ensayos publicados con anterioridad [1,4,5]); 4) ausencia de miocardiopatía y electrocardiograma de 12 derivaciones normal; 5) ninguna otra indicación para un marcapasos permanente; 6) estabilidad geográfica y disponibilidad para acudir al seguimiento; 7) consentimiento informado; y 8) cualquiera de las siguientes contraindicaciones: tratamiento con betabloqueantes, polineuropatía crónica y cualquier contraindicación para un marcapasos DDD o DDDR. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: 1) pacientes con síncope causado por hipersensibilidad del seno carotídeo, u otra causa de síncope; 2) participación en otro ensayo al mismo tiempo; y 3) mujeres embarazadas o en fase de lactancia natural que no usaban métodos anti-conceptivos. En todos los pacientes se realizó una exploración física completa, que incluyó una prueba de ortostatismo, masaje del seno carotídeo, electrocardiograma de 12 derivaciones, ecocardiografía Doppler bidimensional y monitorización Holter de 24 horas. La TTB se realizó con el empleo de 2 protocolos descritos con anterioridad (12,13). En este ensayo incluimos tan solo a pacientes con una respuesta cardioinhibitoria: bradicardia < 40 latidos/min durante >10 s o asistolia de > 3 s, según la clasificación del estudio VASIS (*Vasovagal Syncope International Study*) (14).

**ALEATORIZACIÓN Y TRATAMIENTO DEL ESTUDIO.** La aleatorización se llevó a cabo con un sistema telefónico centralizado automático que asignó a los pacientes en una relación 1:1 al grupo A (marcapasos DDD programado en modo DDD-CLS durante 12 meses, tras lo cual los pacientes pasaban a una estimulación simulada en modo DDI [30 pulsos/min y subumbral] durante los 12 meses

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

IC, intervalo de confianza  
DDD-CLS, marcapasos bicameral con sensor *closed loop stimulation*  
TTB, test de tabla basculante  
RIC, rango intercuartílico  
RRR, reducción del riesgo relativo  
DDI simulado, implante de marcapasos bicameral sin estimulación  
SVV, síncope vasovagal

el <sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España. La Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología recibió una subvención de investigación no condicionada de Biotronik España. El Dr. Martínez-Alday ha sido consultor y ha recibido una ayuda modesta de Medtronic y St. Jude; y ha prestado testimonio de experto para Medtronic. El Dr. Rufz-Granell ha recibido pagos por conferencias de Medtronic y Boston Scientific. Todos los demás autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

restantes) o al grupo B (modo DDI [30 pulsos /min y subumbral] durante 12 meses seguido de un cruce al otro grupo para pasar a una estimulación DDD-CLS activa durante los 12 meses restantes). En los pacientes de ambos grupos, se realizó un cruce para pasar al otro grupo de tratamiento después de 12 meses de seguimiento o después de que se produjera un máximo de 3 episodios de síncope en 1 mes.

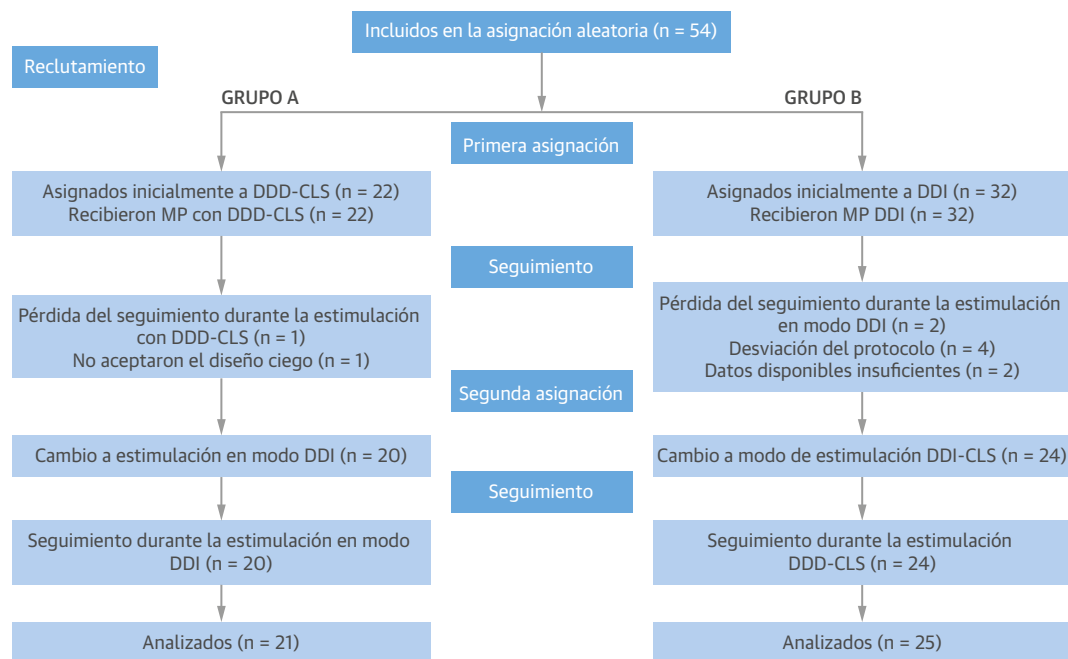
**IMPLANTE Y PROGRAMACIÓN DEL MARCAPASOS.** Después de la inclusión y antes de la aleatorización, se implantó a todos los pacientes un marcapasos bicameral con capacidad de programación en el modo de algoritmo DDD-CLS (Protos DR, Cylos DR, Cylos 990 DR y Evia, Biotronik GmbH & Co., Berlín, Alemania). En el grupo de intervención activa (estimulación en modo DDD-CLS), se realizó la siguiente programación: frecuencia inferior (día/noche) 45 pulsos/min; frecuencia superior 160 pulsos/min; frecuencia de CLS 110 pulsos/min con CLS dinámico fijado en “alta” y límite de frecuencia dinámico fijado en “off”; intervalo auriculoventricular fijado en 150 ms con histéresis auriculoventricular fijada en “alta”; periodo refractario auricular 400 ms; polaridad de la estimulación fijada en unipolar y polaridad del sensor en bipolar; y emisión ajustada al doble umbral auricular y

ventricular. En el modo DDI “simulado”, la programación fue la siguiente: modo DDI; frecuencia inferior (día/noche) 30 pulsos/min; intervalo auriculoventricular 180 ms; polaridad de la estimulación unipolar; polaridad del sensor bipolar; y emisión auricular y ventricular fijada en un mínimo de 0,1 V a 0,1 ms (subumbral).

**SEGUIMIENTO.** Después del alta, se proporcionó a los pacientes un diario para que documentaran todos los episodios de síncope y presíncope que se produjeran durante el seguimiento. Todos los pacientes fueron objeto de un seguimiento a los 3, 6, 12, 15, 18 y 24 meses por parte de 2 investigadores diferentes en cada centro, a los que se ocultó el grupo de tratamiento asignado. En todas las visitas se realizó una evaluación clínica completa. Después de finalizada la visita de seguimiento clínico, otro investigador, al que se ocultó la evolución clínica del paciente, realizó la interrogación del marcapasos y optimizó la programación en consecuencia, y cambió al modo de marcapasos alternativo cuando así lo requería el protocolo (figura 1).

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO.** El estudio contó con la potencia estadística necesaria para abordar el parámetro principal de eficacia al comparar el efecto del modo de

**FIGURA 1** Flujo de pacientes



En total, 54 pacientes fueron incluidos en la aleatorización al tratamiento con marcapasos DDD-CLS. Grupo A (n = 22): primero DDD-CLS durante 12 meses seguido de DDI simulado. Grupo B (n = 32): primero DDI simulado durante 12 meses seguido de DDD-CLS durante los 12 meses restantes. Tras la exclusión de 8 pacientes, se analizaron 21 y 25 pacientes en los grupos A y B, respectivamente. DDD-CLS = marcapasos bicameral con sensor *closed loop stimulation*; DDI simulado = implante de marcapasos bicameral sin estimulación; MP = marcapasos.

marcapasos y la secuencia de estimulación. La variable principal de valoración de la eficacia fue el porcentaje de pacientes con una reducción del número total de episodios de síncope en  $\geq 50\%$  en comparación con el año anterior al implante del marcapasos, y se utilizó también otra variable de valoración principal de la eficacia basada en un análisis según tratamiento, en el que se evaluó el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia del síncope, comparando el efecto del modo de marcapasos utilizado. La hipótesis nula fue que la diferencia entre los dos grupos de estimulación del marcapasos fuera  $> 25\%$ . Estimamos que un 30% de los pacientes que sufrieran una recurrencia del síncope al utilizar el modo DDI no tendrían recurrencias al aplicar la programación en modo DDD-CLS, y que tan solo un 5% de los pacientes que presentaran una recurrencia durante el empleo de DDI tendrían una recurrencia con el uso de DDD-CLS. El 60% restante no presentaría ningún cambio con ambas programaciones. Sobre la base de esta hipótesis, calculamos que serían necesarios 50 pacientes que realizaran el cruce al otro grupo de tratamiento para alcanzar una potencia estadística del 99% con un nivel de significación bilateral de 0,025 para la detección de un beneficio. Las variables de valoración secundarias de la eficacia fueron el tiempo transcurrido hasta el primer episodio de presíncope en las dos secuencias de estimulación (grupo A frente a grupo B) y la respuesta en ambos modos de marcapasos (DDD-CLS frente a DDI simulado). En este artículo no se presentan los datos de mejora de la calidad de vida.

El ensayo fue diseñado, patrocinado y realizado por el Grupo de Trabajo de Síncope y por la Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología. A todos los pacientes, investigadores y prestadores de asistencia se les ocultó la asignación del tratamiento durante todo el estudio. Los datos fueron recopilados y analizados por una compañía de bases de datos independiente, PIVOTAL, S.L. (Madrid, España).

El análisis principal de la eficacia se basó en el criterio de intención de tratar (todos los pacientes aleatorizados a los que se implantó un marcapasos y para los que se dispuso de datos de todas las visitas de seguimiento). Para alcanzar el resultado, los pacientes debían tener como mínimo 1 recurrencia de síncope o bien completar los 12 meses con el modo de estimulación asignado. El análisis de la otra variable de valoración principal de la eficacia se basó en un análisis según tratamiento (todos los pacientes a los que se aplicó la estimulación de marcapasos en el modo asignado en la aleatorización) del tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia de síncope. Las variables continuas se expresan en forma de mediana (rango intercuartílico [RIC]) cuando su distribución no era normal, y en forma de media  $\pm$  DE cuando sí lo era, según la prueba de Shapiro-Wilk. Estas variables

se compararon con la prueba de U de Mann-Whitney y la prueba de Wilcoxon (de orden con signo) o la prueba de t de Student. Se utilizó la prueba de Fisher o la prueba de  $\chi^2$  para la comparación de los datos cualitativos, y la prueba de McNemar o la Q de Cochran cuando se trataba de datos con dos opciones. Para analizar las diferencias entre los grupos A y B (variable de valoración principal de la eficacia), se utilizaron las pruebas de Mainland-Gart y Prescott. Ambas pruebas se emplearon para analizar la posible influencia del orden de aplicación del modo de estimulación, con el apoyo de la aproximación de Freeman y la prueba de Tukey en caso necesario. El riesgo acumulado de síncope a lo largo del tiempo (que fue la otra variable de valoración principal de la eficacia) se estimó con el empleo del método de Kaplan-Meier y la prueba de orden logarítmico (*log-rank*), para determinar la correlación entre el tratamiento y el tiempo transcurrido hasta la recurrencia. Un valor de p bilateral  $< 0,05$  se consideró significativo. Los datos se analizaron con el programa informático SAS versión 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos).

## RESULTADOS

Entre abril de 2007 y julio de 2013, se incluyeron en la asignación aleatoria un total de 54 pacientes en 11 centros de España (10 centros) y Canadá (1 centro) (véase el [apéndice online](#)). Cuatro de ellos fueron excluidos a causa de violaciones del protocolo: 2 a causa de una pérdida del seguimiento y 2 por datos de seguimiento insuficientes. En total, se incluyeron en el análisis final 46 pacientes (22 [47,8%] varones, edad  $56,3 \pm 10,6$  años) (**figura 1**). La mediana del número de episodios de síncope antes de la aleatorización fue de 12 (RIC: 9 a 20 episodios), con una mediana de frecuencia de 4,5 episodios (RIC: 2 a 7 episodios) durante el año anterior. Todos los pacientes reclutados presentaron una respuesta cardioinhibitoria positiva en el TTB: 11 (24%) presentaron una bradicardia de  $< 40$  latidos/min, con una media de  $35,9 \pm 2,9$  latidos/min, una duración de más de 10 s; y 35 (76%) presentaron una asistolia de una mediana de duración de 15 s (RIC: 10 a 26 s). Un total de 21 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo A y 25 al grupo B. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos (**tabla 1**).

**VARIABLE DE VALORACIÓN PRINCIPAL DE LA EFICACIA.** Después de una media de  $22,2 \pm 5,1$  meses de seguimiento, de los 46 pacientes aleatorizados, 29 (63,04%) alcanzaron el parámetro de valoración principal y dispusieron de datos completos para este análisis. El porcentaje de pacientes que presentaron una reducción de  $\geq 50\%$  en el número de episodios de síncope fue del 72,22% (IC del 95%: 47% a 90%) con la estimulación DDD-CLS en comparación con el 28% (IC del 95%: 9,7% a 53%)

**TABLA 1** Características de los pacientes en la situación inicial

	Total (N = 46)	Grupo A DDD-CLS → DDI (n = 21)	Grupo B DDI Symbol DDD-CLS (n = 25)	Valor de p
Edad, años	56,3 ± 10,6	56,9 ± 10,3	55,9 ± 11,8	0,7
Peso, kg	72 (62-85)	74,0 (66,2-90,5)	67,5 (61-83)	0,3
Altura, cm	164,8 ± 9,3	164,0 ± 10,8	164,7 ± 8,2	0,9
Varones	22 (48)	9 (43)	13 (52,0)	0,5
HTA	14 (30,0)	6 (28,0)	8 (32,0)	0,7
Diabetes	1 (2,0)	1 (4,0)	0 (0,0)	0,4
Episodios previos de síncope	12 (9-20)	12 (10-20)	10 (8-20)	0,8
Episodios previos de síncope durante los últimos 12 meses	4,5 (2-7)	4,5 (3,0-7,5)	4,5 (2-6)	0,5
Prueba de ortostatismo, mm Hg				
PA sistólica en decúbito	129 ± 16	133 ± 17	125 ± 14	0,1
PA diastólica en decúbito	77 ± 9	77 ± 10	77 ± 9	0,8
PA sistólica ortostática	128 ± 17	129 ± 19	127 ± 16	0,8
PA diastólica ortostática	77 ± 11	78 ± 13	76 ± 8	0,5
Asistolia en TTB	35 (76,0)	16 (79,0)	19 (76,0)	1,0
Duración de la asistolia, s	15 (10-26)	14,3 (7-29)	15 (10-22)	0,9

Los valores corresponden a media ± DE, mediana (rango intercuartílico) o n (%).  
PA = presión arterial; DDD-CLS = marcapasos bicameral con sensor *closed loop stimulation*; DDI = implante de marcapasos bicameral sin estimulación; HTA = hipertensión arterial; TTB = test de tabla basculante.

con la estimulación simulada en modo DDI ( $p = 0,017$ ). Hubo una recurrencia de los síncope tras el cruce al tratamiento en modo DDI simulado en 6 pacientes (29%). Todos los pacientes del grupo B presentaron una reducción  $\geq 50\%$  en el número de episodios de síncope una vez realizado el cruce del modo DDI simulado al modo DDD-CLS durante el segundo año,  $p = 0,0003$ , Mainland-Gart, (ilustración central). Se confirmó una asociación entre la secuencia de estimulación (grupos A y B) mediante un análisis de Prescott, que detectó una diferencia significativa entre la secuencia de estimulación y la reducción de la recurrencia de síncope ( $p = 0,0003$ ).

En el grupo A, 9 pacientes presentaron una recurrencia de síncope: se produjo un síncope en 3 pacientes estando en modo DDD-CLS y en los otros 6 estando en el modo simulado DDI; 3 de ellos refirieron 3 episodios de síncope en el plazo de 1 mes tras la asignación aleatoria al modo simulado de DDI y, por consiguiente, alcanzaron el parámetro de valoración principal. En el grupo B, 16 pacientes presentaron una recurrencia de síncope: 15 fueron asignados aleatoriamente a la estimulación simulada en modo DDI, y 8 de ellos presentaron 3 episodios de síncope en el plazo de 1 mes y pasaron al modo DDD-CLS; y tan solo 1 paciente presentó una recurrencia de síncope mientras estaba en el modo DDD-CLS.

**SEGUNDA VARIABLE DE VALORACIÓN PRINCIPAL DE LA EFICACIA.** En el análisis del tiempo transcurrido hasta primera recaída según el modo de programación del marcapasos, tan solo se incluyeron los pacientes para los que se dispuso de datos completos de todas las visitas de seguimiento ( $n = 46$ ). La media de seguimiento fue

significativamente mayor en el grupo A en comparación con el grupo B ( $29 \pm 2,9$  meses frente a  $21 \pm 6$  meses, respectivamente;  $p = 0,02$ ). El modelo de Kaplan-Meier según la secuencia de tratamiento estimó una mediana de tiempo hasta el inicio del primer síncope en el grupo A de 29 meses (IC del 95%: 15 a 29 meses) en comparación con 9,3 meses (IC del 95%: 6,2 a n. p. meses) en el grupo B ( $p = 0,016$ ) (figura 2). Para determinar la eficacia general del modo de estimulación del marcapasos, evaluamos la recurrencia de síncope durante  $11 \pm 3,5$  meses de seguimiento de los 46 pacientes tanto en el modo DDD-CLS como en el modo DDI. Tan solo 4 (8,7%) pacientes de los 46 presentaron episodios de síncope durante la estimulación con DDD-CLS, en comparación con 21 (46%) en los asignados aleatoriamente a la estimulación en modo DDI. El modelo de Kaplan-Meier según el grupo de tratamiento no permitió estimar la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer síncope en el modo DDD-CLS, ya que no se registró ningún episodio en la mitad de ellos. En los pacientes asignados aleatoriamente a la estimulación simulada en modo DDI, la mediana de la estimación fue de 9,30 meses (IC del 95%: 6,6 a 19,0 meses) desde el inicio del tratamiento (prueba de orden logarítmico (*log-rank*);  $p < 0,0001$ ) (figura 3). El modo de estimulación del marcapasos tuvo un efecto intenso favorable al DDD-CLS, con una RRR del 89%, *odds ratio*: 0,11 (IC del 95%: 0,03 a 0,37;  $p < 0,0001$ ) (figura 3), una reducción del riesgo absoluto del 37%, y un número necesario a tratar con DDD-CLS de 2,7 para prevenir 1 recurrencia de síncope.

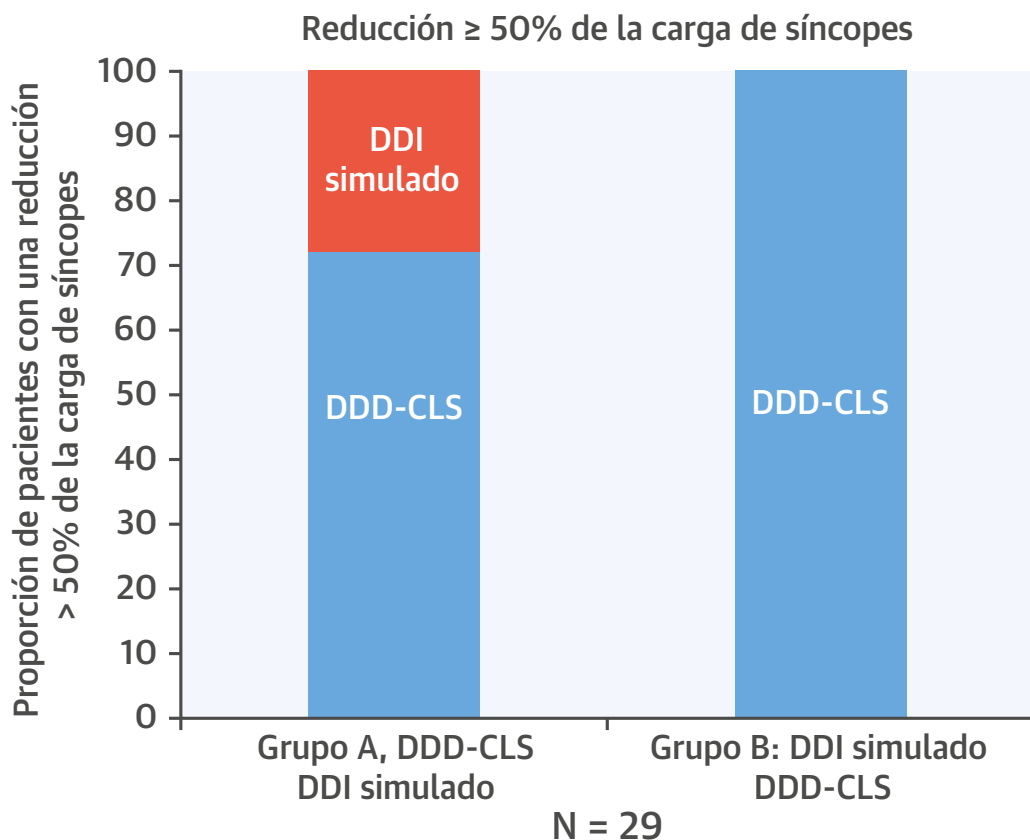
**VARIABLE DE VALORACIÓN SECUNDARIA DE LA EFICACIA.** El tiempo transcurrido hasta el primer episodio de presíncope en las dos secuencias de estimulación (grupo A frente a grupo B) y la respuesta en ambos modos de marcapasos (DDD-CLS frente a DDI simulado) no mostraron diferencias significativas. El presíncope se cuantificó mediante una escala graduada de los episodios de presíncope: 0,  $\leq 5$ , 6 a 10, 11 a 15 y  $> 15$ . En total, un 46,67% de los pacientes presentaron recurrencias de presíncope en el grupo A, en comparación con una tasa de recurrencias del 53,33% en el grupo B ( $p = 0,5692$  mediante la prueba de Mainland-Gart).

**EVENTOS ADVERSOS.** Hubo 4 complicaciones de carácter menor durante la implantación del marcapasos en los 46 pacientes: 3 arritmias auriculares transitorias y 1 desalojo del electrodo auricular.

## DISCUSIÓN

El resultado principal de nuestro estudio es que el modo de estimulación DDD-CLS del marcapasos fue superior a la estimulación simulada en modo DDI para reducir la carga de episodios de síncope en  $\geq 50\%$  en más del 70% de los pacientes con SVV recurrente. Además, hubo un

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** *Closed loop stimulation* en el síncope vasovagal: Variable de valoración principal de la eficacia

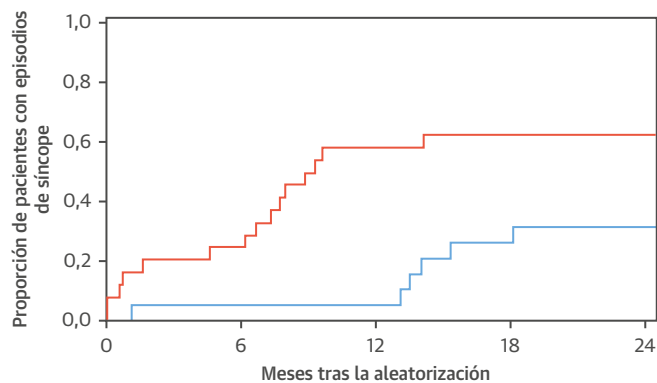


Proportión de pacientes con una reducción  $\geq 50\%$  en la carga de síncope según el modo de estimulación de marcapasos asignado. Grupo A (DDD-CLS  $\times$  12 meses con cruce a DDI simulada  $\times$  12 meses): un 72% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 47 a 90) con el modo DDD-CLS (azul) en comparación con un 28% (IC del 95%: 10 a 53) con el modo DDI simulado (naranja) alcanzaron el parámetro de valoración principal de la eficacia ( $p = 0,0172$ , Mainland-Gart). Grupo B: (DDI simulado  $\times$  12 meses con cruce a DDD-CLS  $\times$  12 meses) un 0% con DDI simulado frente a un 100% (IC del 95%: 40 a 100) con DDD-CLS ( $p = 0,003$ , Mainland-Gart). DDD-CLS = marcapasos bicameral con sensor *closed loop stimulation*; DDI simulado = implante de marcapasos bicameral sin estimulación.

efecto intenso en función de la secuencia de estimulación, con una reducción del riesgo absoluto muy notable, del 37%, en el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia de síncope, que determinaba un número necesario a tratar de tan solo 2,7 para prevenir una recurrencia de un síncope. Por último, el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia aumentó también de manera significativa en más de 2 años con el modo de estimulación DDD-CLS en comparación con la estimulación simulada.

En ensayos clínicos anteriores en los que se ha evaluado la utilidad del marcapasos en pacientes con SVV recurrente, se han obtenido resultados diversos y contradictorios (2,3). En los estudios aleatorizados iniciales en los que se implantaron marcapasos a todos los pacientes, como el VPS II (*Second Vasovagal Pacemaker Study*), el SYNPACE (*Vasovagal Syncope and Pacing Trial*) y el ISSUE 3 (*Third International Study on Syncope of Uncertain*

*Etiology*), se reclutó una población diferente a la de los estudios norteamericanos, generalmente con la inclusión de pacientes más jóvenes que los de nuestra población (4–6). La carga de síncope parece ser comparable en estos diversos estudios, con una mediana de alrededor de 15 episodios en los estudios previos en comparación con 12 en el presente ensayo. El estudio ISSUE-3, que examinó inicialmente para la posible inclusión a 511 pacientes a los que se colocaron monitores cardiacos implantables, pero incluyó tan solo a 79 pacientes en la aleatorización, comparó la estimulación con marcapasos con la ausencia de esta en una población anciana que presentaba o bien un síncope con asistolia documentada de  $> 3$  s o bien una asistolia asintomática de  $> 6$  s (6). En este ensayo hubo un efecto similar al observado en el nuestro, si bien nuestros pacientes debieron cumplir unos criterios de TTB estrictos para ser incluidos. Es de

**FIGURA 2** Segunda variable de valoración principal de la eficacia en el grupo A en comparación con el grupo B

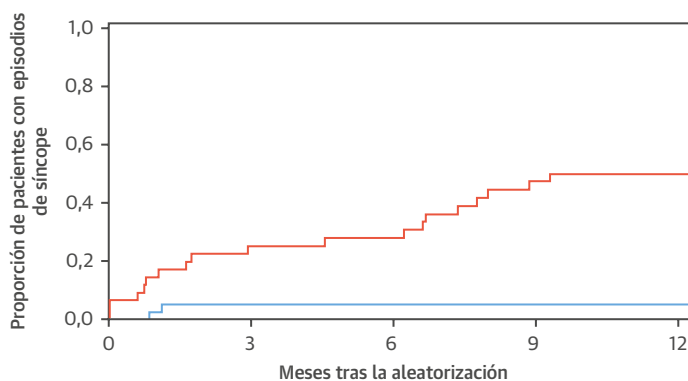
Pacientes en riesgo

DDD-CLS → DDI	21	18	14	1
DDI → DDD-CLS	25	18	10	9

— DDD-CLS → DDI — DDI → DDD-CLS

Tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia del síncope en las dos secuencias de modo de estimulación del marcapasos. Grupo A (DDD-CLS primero → DDI simulado) frente a grupo B (DDI simulado → DDD-CLS). Durante una media de  $22,2 \pm 5,1$  meses de seguimiento, en un análisis por intención de tratar, el modelo de Kaplan-Meier según la secuencia de tratamiento estimó una mediana de tiempo hasta el primer síncope mayor en el grupo A que en el grupo B (29,15 meses frente a 9,30 meses;  $p = 0,0158$ ). Abreviaturas como en la **figura 1**.

destacar que este es el primer ensayo en el que se demuestra un efecto beneficioso notable asociado al algoritmo de estimulación de marcapasos en pacientes con una respuesta cardioinhibitoria en el TTB. Nuestros re-

**FIGURA 3** DDD-CLS en 46 pacientes frente a DDI simulado en 46 pacientes

Pacientes en riesgo

DDD CLS	46	36	36	36	2
DDI	46	28	26	19	1

— DDD CLS — DDI

El tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia de síncope según el modo de estimulación del marcapasos (DDD-CLS frente a DDI) fue significativamente diferente durante  $11 \pm 3,5$  meses de seguimiento ( $p < 0,0001$ ). *Odds ratio*: 0,11; reducción del riesgo relativo: 89% favorable a DDD-CLS; reducción del riesgo absoluto: 37%; y a número necesario a tratar con DDD-CLS de 2,7 para prevenir 1 recurrencia de síncope. Abreviaturas como en la **figura 1**.

sultados contrastan con los de un análisis *post hoc* del estudio ISSUE 3, en el que los pacientes con síncope reflejo neuromediado asistólico documentado mediante un monitor cardíaco implantable y con un TTB con respuesta cardioinhibitoria, a los que se implantó un marcapasos, no presentaron una reducción significativa de la recurrencia de síncope (15). La razón de esta diferencia no está clara y es posible que pueda atribuirse a múltiples causas, como el modo de estimulación del marcapasos, la edad de los pacientes y el hecho de que nuestro estudio incluyera solamente respuestas cardioinhibitorias predefinidas en el TTB. Existe una clara necesidad de nuevos estudios para comprender mejor las razones de esta discrepancia.

No dispusimos de un número de episodios suficiente para determinar si había alguna diferencia entre los pacientes que presentaron una asistolia o una bradicardia durante el TTB y su respuesta al modo de estimulación del marcapasos. Un ensayo actualmente en curso, el estudio BIOSYNC (*Benefit of Dual Chamber Pacing With Closed Loop Stimulation in Tilt-Induced cardioinhibitory Reflex Syncope*), podría aportar más información para dar respuesta a esta cuestión (16).

La evidencia existente indica un intenso efecto placebo o de "expectativa" en los pacientes con SVV recurrentes a los que se aplican intervenciones, como el implante de un marcapasos; esto es especialmente notable en los ensayos que no han utilizado un diseño doble ciego (2,3). Nuestro diseño se basó en un diseño doble ciego y de grupos cruzados; a todos los pacientes se les implantó un marcapasos y para aumentar al máximo la información obtenida sobre los posibles efectos del algoritmo específico utilizado (DDD-CLS) se realizó una comparación con una estimulación simulada. A todos los pacientes se les implantó un marcapasos y todos cambiaron al otro grupo de tratamiento al cabo de 12 meses o bien al alcanzar el parámetro de valoración principal de la eficacia. Aunque la muestra que aportó datos para el análisis de la variable de valoración principal de la eficacia de una reducción de como mínimo el 50% en la carga de síncope fue de menor tamaño, el efecto fue claro y tuvo una alta significación, lo cual indica que la estimulación en modo DDD-CLS aporta un notable beneficio en una población de pacientes con una carga elevada de SVV recurrentes. Este efecto beneficioso se vio respaldado también por el efecto altamente significativo (RRR del 89%) en el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia de síncope. El tiempo hasta la primera recurrencia de síncope muestra una buena correlación con la frecuencia de estos, y ello puede tener mayor importancia clínica desde la perspectiva del paciente y por lo que respecta al uso de recursos de asistencia sanitaria (17). Tiene interés señalar que nuestra tasa de recurrencias en el modo simulado puede haber sido superior a la anteriormente descrita, y no

puede descartarse por completo un efecto “nocebo” de la estimulación simulada.

El objetivo de la estimulación mediante marcapasos en los pacientes con SVV cardioinhibidores graves es establecer un ritmo al inicio del episodio, para intentar abortar o reducir al mínimo la progresión de los síntomas y la pérdida de conocimiento. La estimulación en modo DDD-CLS es sensible a la frecuencia y utiliza la impedancia intracardiaca como indicador sustitutivo de la contractilidad cardiaca para adaptar la frecuencia cardiaca a las necesidades del paciente. La impedancia se mide entre la punta del electrodo ventricular y la caja del marcapasos durante la fase sistólica del ciclo cardiaco, latido a latido. Las diferencias en la impedancia se transforman en diferencias en la frecuencia cardiaca (18). Se ha sugerido que se produce un aumento de la contractilidad cardiaca cuando el SVV es inminente; una vez detectado con este algoritmo, se desencadena un aumento de la frecuencia (probablemente cuando la frecuencia cardiaca está inhibida todavía por el ritmo espontáneo). Cuando la frecuencia cardiaca del paciente empieza a disminuir a causa del reflejo cardioinhibidor, la frecuencia de escape del marcapasos está ya establecida a una frecuencia más alta, con lo que se evita la bradicardia, la asistolia y, por consiguiente, el síncope.

La utilidad del algoritmo de DDD-CLS se describió en 1998, pero no había ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, bien realizados, que respaldaran su eficacia en el SVV recurrente. Se han publicado cinco estudios que sugieren que la estimulación en modo DDD-CLS reduce la recurrencia del SVV. El estudio INVASY (*INotropy controlled pacing in Vasovagal SYncope*) fue un estudio multicéntrico, prospectivo, controlado, aleatorizado, ciego simple, en el que se comparó el modo de estimulación DDD-CLS con el DDI, con un cruce al otro grupo de tratamiento tras la segunda recurrencia de síncope en pacientes con respuesta cardioinhibitoria en el TTB. La estimulación en modo DDD-CLS fue más eficaz que la DDI para prevenir la recurrencia de SVV durante una media de seguimiento de 19 meses, y no se observaron recurrencias en el grupo con estimulación DDD-CLS (7). En otro estudio retrospectivo norteamericano, de un solo centro, en el que participaron 35 pacientes, en 12 se utilizó un modo de estimulación de marcapasos estándar (respuesta por reducción de la frecuencia o por histéresis de la frecuencia) y en 32 se utilizó una estimulación con una unidad DDD-CLS. Las recurrencias fueron inferiores: 83% frente a 59%, y reducción de la carga de síncope fue también superior: 25% frente a 84% ( $p = 0,002$ ), en los pacientes en los que se aplicó el dispositivo DDD-CLS (8). Bortnik *et al.* (9), en un estudio prospectivo en el que participaron 35 pacientes con SVV, indicaron que un 83% pasaron a estar asintomáticos cuando se les aplicó una estimulación en modo DDD-CLS.

En un estudio retrospectivo de un solo centro, con la inclusión de 41 pacientes (25 con estimulación en modo DDD-CLS y 16 con DDD con respuesta por disminución de frecuencia), tan solo 1 paciente (4%) del grupo de DDD-CLS presentó recurrencias de síncope, en comparación con 6 (38%) en el grupo de marcapasos convencional (10). Por último, en un reciente estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, ciego simple, diseñado como comparación intrapacientes, participaron 30 pacientes con SVV cardioinhibidores inducidos por el TTB (11). Se realizaron dos TTB con una semana de separación entre ellos: 1 durante la estimulación en modo DDD-CLS y el otro durante la estimulación en modo DDD. Los pacientes fueron aleatorizados y asignados con un diseño ciego a 2 grupos: en 15 pacientes, el primer TTB se realizó con el marcapasos programado para DDD-CLS, y en otros 15, el primer TTB se programó para DDD. El modo DDD-CLS redujo significativamente la aparición de síncope inducidos por el TTB (30,0% frente a 76,7%;  $p < 0,001$ ). Nuestro ensayo no comparó directamente la estimulación en modo DDD-CLS con otros modos de estimulación mediante marcapasos bicameral (DDI con histéresis, DDD con respuesta por reducción de la frecuencia, etcétera) que han tenido un éxito limitado en la prevención de las recurrencias del SVV (4,5). En consecuencia, serán necesarios nuevos ensayos para determinar qué modo de estimulación DDD debe recomendarse a los pacientes con SVV y para establecer una indicación para el marcapasos.

Nuestro estudio puso de manifiesto que la estimulación en modo DDD-CLS reducía significativamente la recurrencia de los síncope tanto en los 12 primeros meses en los que se asignó inicialmente el uso de DDD-CLS, como después del cambio de grupo para pasar al DDD-CLS cuando el modo de estimulación inicial había sido de DDI. Además, el efecto beneficioso se mantuvo con una reducción de la carga de síncope antes de la aleatorización, así como en el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia al comparar la secuencia del modo de estimulación del marcapasos, con lo que se reduce al mínimo el efecto placebo o de “arrastre del tratamiento anterior” de la estimulación DDD-CLS. En estudios previos en los que se ha utilizado la respuesta en el TTB para seleccionar a pacientes con una respuesta cardioinhibitoria para el uso de marcapasos, no se ha observado un efecto beneficioso. Esto ha llevado a los investigadores a documentar el SVV reflejo neuromediado asistólico espontáneo mediante un monitor cardiaco implantable, tal como sugieren las recomendaciones de las guías, antes de indicar un tratamiento de marcapasos en el SVV (1,4–6,17). En términos generales, los episodios de presíncope no mostraron diferencias entre los grupos y no se modificaron en función del modo de programación. Estos resultados concuerdan con los datos publicados con anterioridad y



sugieren que el marcapasos puede prevenir el síncope pero no el presíncope (4).

**LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** En este ensayo no fue necesario un abordaje sistemático con el empleo de intervenciones farmacológicas. Sin embargo, no hay ninguna intervención farmacológica con la que se haya demostrado un efecto beneficioso en pacientes con SVV cardioinhibidores inducidos por el TTB. No está claro si la causa espontánea del síncope se debió a una bradicardia significativa y asistolia. Sin embargo, teniendo en cuenta el valor predictivo positivo del 86% de las respuestas asistólicas durante el TTB que se registraron en el ensayo ISSUE 3, asumimos que fue así en nuestro ensayo. Optamos por una reducción de la frecuencia de los síncope  $\geq 50\%$  como variable de valoración principal de la eficacia, pero solamente 29 pacientes alcanzaron la variable de valoración principal de la eficacia, lo cual puede ser una limitación para nuestros resultados. Sin embargo, se ha demostrado que el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia de síncope muestra una buena correlación con la carga de síncope (19), y este parámetro mostró una reducción del riesgo absoluto del 37%, favorable a la estimulación en modo DDD-CLS. Por último, nuestro estudio no comparó la estimulación en modo DDD-CLS con otros modos DDD; en consecuencia, no podemos concluir que el modo DDD-CLS sea superior a otros modos DDD en los pacientes con SVV reflejos refractarios al tratamiento.

## CONCLUSIONES

La estimulación en modo DDD-CLS redujo la carga de síncope y el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia en 7 veces y prolongó el tiempo transcurrido hasta la primera recurrencia de síncope en los pacientes

de edad  $\geq 40$  años con síncope vasovagal cardioinhibidor inducido por el test de tabla basculante, en comparación con el empleo de una estimulación simulada.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Gonzalo Barón-Esquivias, Servicio de Cardiología y Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Avenida de Portugal, 19, 41004 Sevilla, España. Correo electrónico: gonzalo.baron.sspa@juntadeandalucia.es.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

La asistolia y la bradicardia intensa desencadenadas durante el TTB están correlacionadas con la asistolia espontánea documentada mediante monitores cardíacos implantables, y deben prevenirse en los pacientes con SVV reflejo recurrente.

### COMPETENCIAS EN ASISTENCIA CLÍNICA Y CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En un ensayo aleatorizado, los pacientes con SVV reflejo cardioinhibidor recurrente presentaron una mejora significativa con el implante de un marcapasos DDD-CLS.

**PERSPECTIVA TRASLACIONAL:** Aunque se trata de un estudio a un plazo relativamente corto (mediana de 2 años), se observó una notable mejoría clínica, y serán necesarios nuevos estudios a largo plazo para determinar el efecto y la sostenibilidad de este tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:620-63.
- Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, for the Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation* 2001;104: 52-7.
- Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al., for the Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. *Circulation* 2000;102:294-9.
- Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al., for the VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224-9.
- Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. *Eur Heart J* 2004;25:1741-8.
- Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012; 125:2566-71.
- Ochetta E, Bortnik M, Audoglio R, et al., for the INVASY Study Investigators. Closed loop stimulation in prevention of vasovagal syncope. *Inotropic Controlled Pacing in Vasovagal syncope (INVASY): a multicentre randomized, single-blind, controlled study. Europace* 2004;6:538-47.
- Kanjwal K, Karabin B, Kanjwal Y, Grub BP. Preliminary observations on the use of closed-loop cardiac pacing in patients with refractory neurocardiogenic syncope. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;27:69-73.
- Bortnik M, Occhetta E, Dell'Era G, et al. Long-term follow-up of DDDR closed-loop cardiac pacing for the prevention of recurrent vasovagal syncope. *J Cardiovasc Med* 2012;13: 242-5.
- Palmisano P, Zaccaria M, Luzzi G, Nacci F, Ancellerio M, Favale S. Closed-loop cardiac pacing vs. conventional dual-chamber pacing with specialized sensing and pacing algorithms for syncope prevention in patients with refractory vasovagal syncope: results of a long-term follow-up. *Europace* 2012;14:1038-43.

11. Palmisano P, Dell'Era G, Russo V, et al. Effects of closed-loop stimulation vs. DDD pacing on haemodynamic variations and occurrence of syncope induced by head-up tilt test in older patients with refractory cardioinhibitory vasovagal syncope: the Tilt test-Induced REsponse in Closed-loop Stimulation multicentre, prospective, single blind, randomized study. *Europace* 2017 April 12 [E-pub ahead of print].
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;17:125-30.
13. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. 'The Italian protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000; 2:339-42.
14. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, 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: 66-76.
15. Brignole M, Donato P, Tomaino M, et al. Benefit of pacemaker therapy in patients with presumed neurally mediated syncope and documented asystole is greater when tilt test is negative: an analysis from the third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:10-6.
16. Brignole M, Tomaino M, Aerts A, et al. Benefit of dual-chamber pacing with closed loop stimulation in tilt-induced cardio-inhibitory reflex syncope (BIOSync trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017;18: 208.
17. Sud S, Massel D, Klein GJ, et al. The expectation effect and cardiac pacing for refractory vasovagal syncope. *Am J Med* 2007;120:54-62.
18. Schaldach M, Hutten H. Intracardiac impedance to determine sympathetic activity in rate responsive pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1778-86.
19. Malik P, Koshman ML, Sheldon R. Timing of first recurrence of syncope predicts syncope frequency after a positive tilt table test result. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1284-9.

---

**PALABRAS CLAVE** asistolia, marcapasos, síncope, test de tabla basculante

---

**APÉNDICE** Puede consultarse una relación completa de los centros participantes en la versión de este artículo online.