

COMENTARIO EDITORIAL

Estimulación en síncope vasovagal. Un tratamiento en busca de un paciente

Victor Castro Urda, Jorge Toquero Ramos e Ignacio Fernández Lozano

El síncope vasovagal es la causa más frecuente de síncope, representando el 21% del total de los casos y su pronóstico se ha considerado generalmente benigno (1). En función de la respuesta a la prueba de tilt test, el síncope vasovagal se divide en mixto, cardioinhibitorio o de tipo vasodestructor (2-3).

A primera vista, el implante de marcapasos parece una buena solución, cuando el componente cardioinhibitorio predomina en el episodio sincopal. Sin embargo, el síncope vasovagal es una combinación del componente de bradicardia asociada a la suma de efectos vasculares vasodestructores, que comienzan antes que la bradicardia y a veces son predominantes.

El empleo de la estimulación cardíaca en el síncope vasovagal se remonta a los años 90. En un estudio de 37 pacientes, que presentaban síntomas incapacitantes y una prueba de basculación de tipo cardioinhibitoria ($FC < 60\text{ lpm}$) el empleo de marcapasos DDD, redujo la carga de síncope de 136 a 11 episodios anuales (4). La eficacia demostrada condujo a la realización de ensayos randomizados, en la que se comparaba una estrategia de implante de marcapasos contra no implante. En los años 1999 y 2000, los estudios VPS-1 y VASIS mostraron que la estimulación cardíaca llevaba a un incremento significativo en la supervivencia libre de síncope (5-6). La ausencia de un verdadero doble ciego (no se implantaba marcapasos en el grupo control) hacía que el beneficio de la estimulación pudiera deberse simplemente a un efecto "placebo o intervención". Para dar respuesta a dicha cuestión, se realizaron dos nuevos ensayos randomizados, de estimulación cardíaca contra implante de marcapasos en off o grupo "sham", en los que el implante de marcapasos no se mostró efectivo en la reducción de síncope (7-8). El resultado de dichos ensayos parecía confirmar el "efecto placebo" de la estimulación cardíaca y parecía cerrar la puerta a dicha terapia en el manejo del síncope vasovagal.

Sin embargo, años más tarde y basándose en una mejor selección de pacientes, el estudio ISSUE-3 muestra una reducción relativa de síncope del 57% mediante la estimulación cardíaca (9). Se trata de un estudio rando-

mizado, doble ciego, con brazo "sham" y tiene la peculiaridad de que los criterios de inclusión son muy estrictos. Para ser incluidos, los pacientes requerían la implantación de un holter insertable, con documentación de pausas ≥ 3 segundos en el momento del síncope, o ≥ 6 segundos, en ausencia de síntomas.

Por todo lo anterior, las guías actuales de síncope (ACC/AHA/HRS de 2017) sugieren como posibilidad, el implante de marcapasos DDD en una población seleccionada con edad ≥ 40 años, síncope recurrente y pausas prolongadas de forma espontánea (IIb, B-R) (10).

En dicho contexto, Barón Esquivas (11) y cols publican en JACC, el estudio SPAIN (Estimulación cardíaca con CLS para el síncope vasovagal recurrente) en el que se analiza el efecto de la estimulación cardíaca con sensor CLS, en 46 pacientes con edad media de 56,3 años. Para ser incluidos, se requería la presencia de una historia frecuente de síncope (≥ 5 episodios y ≥ 2 episodios en el último año). Se exigía la realización de una prueba de tilt-test con una respuesta cardioinhibitoria ($< 40\text{ lpm}$ durante 10 segundos o asistolia > 3 segundos). Se trata de un estudio randomizado y doble ciego con grupo control "sham" (estimulación a bajo voltaje sin captura, en modo DDI a 30 lpm) y cruzado con cambio de grupo a los 12 meses de seguimiento. El estudio es novedoso en cuanto al end point principal analizado, ya que se valora la reducción de carga de síncope. El porcentaje de pacientes con una reducción de la carga de síncope $\geq 50\%$ fue del 72% en el grupo de tratamiento vs 28% en el grupo control ($p=0,017$). También hubo una diferencia significativa en el tiempo hasta el primer síncope (29 meses vs 9 meses; OR 11; $p<0,0001$). La reducción en el riesgo relativo hasta el primer síncope fue del 37%.

El empleo de dispositivos con tecnología CLS (Closed loop stimulation) puede explicar los hallazgos positivos encontrados en el estudio. En pacientes con síncope neuromediado, existe un incremento en la contractilidad cardíaca que precede a la caída en la tensión arterial y en la frecuencia cardíaca (12). Los marcapasos convencionales detectan únicamente la caída en la frecuencia cardíaca y por tanto actúan tardíamente en el proceso del

síncope. El sistema CLS detecta variaciones en la contractilidad cardíaca a través la medición de la impedancia con el electrodo ventricular derecho (13). La detección del incremento en la contractilidad cardíaca se produce en las primeras fases del reflejo del síncope y lleva a la estimulación cardíaca precoz con aumento de la frecuencia cardíaca, del gasto cardíaco y de la presión arterial (14), con una disminución importante de las posibilidades de síncope.

En el estudio INVASY (15), se comparó la estimulación CLS contra estimulación en modo DDI en 50 pacientes con síncope. Durante un periodo de seguimiento de 19 meses, no hubo ninguna recurrencia de síncope en pacientes del grupo CLS en comparación con 7 del grupo DDI.

El estudio BioSync CLS se encuentra, en la actualidad, en fase de reclutamiento. Se están incluyendo pacientes > 40 años de edad, con síncope refractario, tilt test de tipo cardioinhibitorio y se trata de un estudio randomizado a estimulación DDD CLS versus ODO. Se espera su conclusión para el año 2019-2020 (16).

Retomando el estudio SPAIN (11), los autores deben ser felicitados por su perseverancia ante las dificultades de reclutamiento y los resultados obtenidos. Se randomizaron 54 pacientes durante un periodo de inclusión de algo más de seis años, lo que implica una tasa de reclutamiento muy lenta. La población incluida en el estudio es muy específica, lo que lleva a un problema de velocidad y cantidad de reclutamiento. Se trataba de pacientes muy sintomáticos (al menos cinco episodios de síncope, incluyendo dos durante el último año), mayores de cuarenta años y con una clara respuesta cardioinhibitoria en la prueba del tilt test (<40lpm durante 10 segundos o pausas > 3 segundos).

Los resultados positivos obtenidos en el estudio, así como en el estudio ISSUE 3 (9), no deben representar una puerta de entrada para la implantación masiva de marcapasos en paciente con síncope vasovagal. La tasa de implante de marcapasos fue probablemente excesiva en el pasado y no debemos volver a ello. El implante de marcapasos constituye una terapia invasiva no exenta de complicaciones perioperatorias y a largo plazo y necesidad de intervenciones quirúrgicas por agotamiento de batería o disfunción de electrodos.

Debe de quedar claro, que el paciente susceptible de tratamiento con implante de marcapasos debe de estar muy sintomático, con múltiples episodios sincopales que interfieran claramente con su calidad de vida. La mediana de episodios sincopales, antes del reclutamiento, en el estudio SPAIN fue de 12, lo que implica una población altamente afectada. Este tipo de perfil de pacientes con

síncope vasovagal no es muy frecuente y constituye alrededor 1% de aquellos que acuden a una unidad de síncope especializada.

Tanto en el estudio SPAIN (11) como en el ISSUE 3 (9), no se incluyeron pacientes menores a 40 años y por tanto la estimulación cardíaca no puede contemplarse como una posibilidad terapéutica en la población más joven, ya que no disponemos de información científica al respecto.

Quedan dudas respecto al método diagnóstico de predominio del componente cardioinhibitorio en el síncope vasovagal: ¿Tilt test o monitorización mediante Holter insertable?. La opción planteada en el estudio SPAIN (11), en la que se requiere una respuesta cardioinhibitoria en el tilt-test, es a priori más coste-efectiva que la usada en el ISSUE3 (9), donde era necesario el implante de un Holter insertable. La prueba de tilt test, discutida en la actualidad por su baja sensibilidad y especificidad, vuelve a tener su papel en el algoritmo terapéutico del síncope vasovagal. Sin embargo, la indicación de tilt test a un paciente con síncope vasovagal, debería ser seguida de implante de marcapasos, si se cumplen los criterios establecidos de tipo cardioinhibitorio y por ello no debería indicarse en pacientes en los que no se contempla implante de marcapasos (pacientes jóvenes, poco sintomáticos, poca interacción con su calidad de vida, sin intento previo de medidas higiénico-dietéticas, etc.).

El resultado negativo de la prueba de tilt-test no debería cerrar definitivamente la posibilidad de la estimulación cardíaca y en el paciente adecuadamente seleccionado y muy sintomático, se plantearía la implantación de holter insertable. De hecho, en un su análisis del ISSUE3 (17), los pacientes que mejor respondieron a la terapia de estimulación fueron aquellos en los que la prueba de tilt test fue negativa.

Para concluir, el algoritmo terapéutico en el tratamiento del síncope vasovagal recurrente, refractario a medidas higiénico dietéticas, incapacitante en pacientes mayores a 40 años incluiría la realización de un tilt test como prueba complementaria. En presencia de bradicardia < 40 lpm durante 10 segundos o asistolia > 3 segundos la estimulación cardíaca, preferiblemente con CLS, está indicada. En caso de tilt test negativo, se implantaría un Holter insertable y en presencia de asistolia sintomática igual o superior a 3 segundos o asintomática igual o superior a 6 segundos se procedería a implante de marcapasos.

El estudio SPAIN abre una nueva puerta diagnóstica-terapéutica para el paciente muy sintomático y los autores merecen ser felicitados por su perseverancia en la investigación realizada y los hallazgos obtenidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soterradas ES, Evans JC, Larson MG. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002;347:878-885.
2. Sutton R, Peterson M, Brignole M, Raviele A, Menozzi C, Gianni P. Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol*. 1992;3:180-183.
3. Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the presyncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerine challenge. *Vasovagal Syncope International Study*. *Europace*. 2000;2:66-76.
4. Fitzpatrick A, Theodorakis G, Ahmed R, Williams T, Sutton R. Dual chamber pacing aborts vasovagal syncope induced by head-up 60 degrees tilt. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:13-19.
5. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16-20.
6. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt positive cardioinhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicentre randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102:294-299.
7. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224-2229.
8. 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; 25:1741-1748.
9. 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 unknown etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;125:2566-2571.
10. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guidelines 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. *Circulation* 2017;136:e25-e59.
11. Barón Esquivas G, Morillo CA, Moya A, et al. Dual chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1720-1728.
12. Pichlmaier AM, Braile D, Ebner E, et al. Autonomic nervous system controlled closed loop cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1992;15:1787-1791.
13. Osswald S, Cron T, Gradel C, et al. Closed loop stimulation using intracardiac impedance as a sensor principle: correlation of right ventricular dP/dtmax and intracardiac impedance during dobutamine stress test. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1502-1508.
14. Drago F, Silveti MS, De Santis A, et al. Beat to beat heart rate adaptation in pediatric and late adolescent patients with closed loop rate responsive pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:212-218.
15. Ochetta E, Bortnik M, Vassanelli C. The DDDR closed loop stimulation for the prevention of vasovagal syncope: results from the INVASY prospective feasibility registry. *Europace* 2003;5:153-162.
16. Brignole M, Tomaino M, Aerts A, et al. Erratum to benefit of dual chamber pacing with closed loop stimulation in tilt induced cardioinhibitory reflex syncope (BIOSync trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18:269.
17. Brignole M, Donato P, Tomaino M, et al. Benefit of pacemaker therapy in patients with presumed neurally mediated syncope and documents 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;7:10-16