

Editorial

La estimulación definitiva en el paciente con síncope neuromediado. Lecciones del estudio SPAIN



Definitive Pacing Therapy in Patients With Neuromediated Syncope. Lessons From the SPAIN Study

Gonzalo Baron-Esquivias^{a,*} y Carlos A. Morillo^{b,c}

^a Servicio de Cardiología y Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^b Department of Cardiac Sciences, Libin Cardiovascular Institute of Alberta, University of Calgary, Calgary, Canadá

^c Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá

Historia del artículo:

On-line el 27 de octubre de 2017

La prevalencia del síncope en la población general es de 6,2 cada 1.000 personas/año, mientras que la incidencia acumulada de síncope durante la vida es del 35%, mayor en mujeres (41%) que en varones (28%). Aunque el 36% de estas personas que sufren síncope solo tienen un evento, la mediana de síncope que sufren en la vida es de 2 [intervalo intercuartílico, 1-5]¹. Cuando se habla específicamente de población que sufre síncope neuromediado y particularmente vasovagales (SVV), que es la causa más frecuente de síncope en todos los estudios publicados, la mediana de síncope que sufren en la vida es también de 3 [2-6], con una tasa de recurrencia del 30% a los 30 meses².

No existe una herramienta que se pueda definir como patrón de referencia para el diagnóstico del SVV, pero hay 2 que son indispensables. Una es una prueba de provocación; la tabla basculante (TTB), que proporciona evidencia sobre la susceptibilidad a sufrir un SVV de los pacientes con síncope de etiología desconocida³. La TTB muestra que pueden producirse 3 tipos de respuesta vasovagal, aunque se ha puesto en duda su relevancia clínica, pues se ha demostrado escasa reproducibilidad cuando se realizan varias TTB a un mismo paciente y se desconoce la correlación entre la respuesta inducida durante la TTB y las recurrencias clínicas⁴. Sin duda, la TTB trata de reproducir lo que ocurre de manera espontánea, al igual que otras muchas pruebas en cardiología, por ello se puede cuestionar su utilidad, porque es una prueba de provocación; pero la aparición de una respuesta cardiorritmizadora durante el episodio provocado durante la TTB y, sobre todo, la aparición de una asistolia se describen hasta en el 17,5% de los pacientes que presentan una TTB positiva⁵.

La otra herramienta indispensable en el diagnóstico del SVV es el Holter insertable (HI), que muestra los cambios espontáneos en el ritmo cardíaco que ocurren durante el síncope. Cuando se describen los hallazgos eléctricos en los pacientes que sufren SVV espontáneamente y tienen un HI implantado, se confirma que la asistolia/bradicardia es un componente decisivo que aparece en el 56-58% de los casos. Además, aunque aún hay pocos datos, parece que la reproducibilidad de los hallazgos del HI es mucho mayor cuando aparece un nuevo episodio sincopal⁶.

Los primeros estudios sobre la estimulación en pacientes con respuesta cardiorritmizadora se basaron en los hallazgos de la TTB y usaron marcapasos (MP) con estimulación únicamente ventricular, que no demostraron eficacia. Si la demostraron los estudios que utilizaron MP de doble cámara (DDD), y también los que aleatorizaron a MP DDD frente a no tratar o fármacos, incluso con análisis específicos usando algoritmos de detección de caídas de frecuencia (*rate drop response* [RDR])^{7,8}. Sin embargo, cabe una crítica a estos estudios, pues se presume que el implante de un MP podría tener un efecto placebo que no se puede eliminar al compararlo con una población sin implante. Por ello fue necesario realizar estudios que, partiendo del implante de un MP a todos los pacientes, aleatorizaran a doble ciego a la población en estimulación con MP conectado frente a no conectado. Así, se realizaron 2 estudios aleatorizados, uno con 100 y otro con 29 pacientes a los que se implantó un MP DDD-RDR. Ambos tuvieron un resultado negativo al demostrar que la estimulación DDD-RDR no reducía de manera significativa el riesgo de recurrencia de síncope^{9,10}. Estos hallazgos indican que, al igual que los fármacos, el MP DDD-RDR no tiene cabida en el arsenal terapéutico del SVV aunque los pacientes tengan síncope recurrentes y sufran asistolia durante la TTB.

Al mismo tiempo que se llevaban a cabo estos estudios, desde 1998 se han realizado algunos utilizando un MP DDD con un sensor denominado de asa cerrada (*closed loop stimulation* [CLS]), que rastrea las variaciones que se producen en la impedancia intracardiaca durante la fase sistólica del ciclo cardíaco. El sensor CLS detecta el aumento de la contractilidad del ventrículo derecho durante el estadio inicial del SVV, lo que podría activar la estimulación auriculoventricular que puede anticiparse a la disminución del tono simpático y contrarrestarlo, con lo que se evita la hipotensión arterial, la bradicardia y posiblemente el síncope. Solo hay 6 estudios prospectivos (la mayoría, observacionales) que han incluido a pacientes con respuesta cardiorritmizadora durante la TTB y todos ellos indican la utilidad de la estimulación DDD-CLS para reducir la recurrencia del SVV. Cinco se han realizado en centros italianos y 1, en Estados Unidos, y ninguno de ellos ha tenido diseño a doble ciego, pero todos coinciden en demostrar una reducción de síncope y de presíncope en el seguimiento de los pacientes frente a los controles. El último estudio que usó este sensor CLS es multicéntrico prospectivo, aleatorizado y a simple ciego e incluyó a 30 pacientes con respuesta cardiorritmizadora durante la TTB. Una vez se implantó a todos un MP, se los

* Autor para correspondencia: Av. de Portugal 19, 41004 Sevilla, España.

Correo electrónico: gonzalo.baron.sspa@juntadeandalucia.es
(G. Baron-Esquivias).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

sometió a 2 nuevas TTB con 1 semana de diferencia: una durante la estimulación DDD-CLS y la otra durante la estimulación DDD. En comparación con la estimulación DDD, la DDD-CLS redujo significativamente la incidencia de síncope inducido por TTB (el 30,0 frente al 76,7%; $p < 0,001$) y además, en los pacientes con síncope, la estimulación DDD-CLS prolongó significativamente la aparición del síncope durante la TTB¹¹. Aunque este estudio incrementa la evidencia de los beneficios del MP con CLS en SVV y asistolia durante la TTB, hay una laguna en la evidencia de estudios a doble ciego sobre terapia con CLS frente a sin terapia.

Las críticas al TTB y los resultados negativos de los ensayos clínicos se vieron enfrentados a la realidad de la existencia de un 63% de pacientes con una recurrencia de SVV en los que se comprobaba una asistolia espontánea mediante el HI⁶. Todo esto justificó la puesta en marcha de estudios para evaluar la utilidad de la terapia con MP cuando la respuesta cardioinhibidora es espontánea. El más completo de estos estudios es el ISSUE-III. Un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y a doble ciego que se diseñó para evaluar la eficacia de la terapia de estimulación DDD-RDR. Se aleatorizó a 77 pacientes a estimulación DDD-RDR o solo detección. A los 2 años, la tasa de recurrencia de síncope estimada era del 57% con marcapasos no conectado y el 25% con marcapasos conectado, con una reducción del riesgo de recurrencia del 57%¹². Por lo tanto, el MP-DDR resulta eficaz en la población con SVV y respuesta cardioinhibidora detectada en el HI.

Viendo los resultados negativos de los 2 ensayos clínicos y las posibilidades que el MP con sensor CLS estaba proporcionando, en 2006 se diseñó un estudio aleatorizado, a doble ciego, prospectivo y multicéntrico con el que se quería comparar en la población que tenía síncope recurrentes y asistolia durante la TTB la utilidad del MP DDD-CLS frente a la estimulación DDI, el estudio SPAIN. Inicialmente se sabía que iba a ser difícil incluir a pacientes, por eso se eligió un diseño cruzado (*cross-over*) para mejorar la potencia estadística. Los pacientes debían ser mayores de 40 años, tener una respuesta cardioinhibidora en la TTB (asistolia > 3 s o bradicardia < 40 lpm durante 10 s), al menos 5 síncope previos y 2 de ellos en los últimos 12 meses, no tener cardiopatía ni alteraciones en el ECG y tener realizados ECG, ecocardiografía y Holter de 24 h normales. Se aleatorizaría a los pacientes a estimulación DDD-CLS (grupo A) frente a DDI (grupo B), y a los 12 meses (o antes si tenían 3 episodios sincopales en 1 mes) se los cruzaría al brazo contrario de estimulación, para darles seguimiento durante otros 12 meses. El seguimiento completo fue de 24 meses. El desenlace primario fue la reducción $\geq 50\%$ del número de síncope respecto al año previo y los desenlaces coprimarios, el tiempo de recurrencia al primer síncope en ambas secuencias de tratamiento y el tiempo hasta el primer síncope en cada tipo de estimulación.

Inicialmente se invitó a 25 centros españoles y 1 de Canadá, y se intentó incluir centros de Colombia, México y Argentina, lo que finalmente no se logró por razones administrativas. Finalmente participaron 11 centros españoles y 1 de Canadá. El tamaño de muestra estimado fue de al menos 50 pacientes para demostrar nuestra hipótesis. En abril de 2007 se incluyó al primer paciente y en abril de 2014, al último, lo que demuestra el gran reto que fue culminar este estudio.

Se incluyó a 54 pacientes, pero finalmente solo 46 completaron el protocolo y sirvieron para el análisis final; 22 eran varones (48%), y la media de edad, 56 ± 10 años. En el grupo A se incluyó a 21 pacientes y en el grupo B, a 25; la mediana del número de síncope previos fue 12 [intervalo intercuartílico, 9–20]. Alcanzaron el objetivo primario de una reducción $\geq 50\%$ de síncope respecto al año previo 29 de los 46 pacientes; de ellos, en el grupo A, el 72% (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 47–90) alcanzó el objetivo primario con la estimulación DDD-CLS, comparado con el 28% (IC95%, 10–53) en DDI. En el grupo B, el 100% de los pacientes lograron la reducción $\geq 50\%$ de los síncope en el segundo periodo con estimulación en DDD-CLS ($p = 0,0172$). Durante la

estimulación DDD-CLS, 4 pacientes (8,7%) tuvieron eventos y 21 (46%) durante la DDI (*hazard ratio* = 6,72; IC95%, 2–20). El tiempo al primer síncope en el grupo A frente al grupo B fue mucho más largo: 29 (IC95%, 15–29) frente a 9,3 meses (intervalo de confianza no estimable por escasez de eventos; $p < 0,0158$). Asimismo el tiempo hasta el primer evento según el modo de estimulación de los 46 pacientes fue significativamente más largo en DDD-CLS que en DDI: *odds ratio* = 0,11 (IC95%, 0,03–0,36; $p < 0,0001$), es decir, una reducción del riesgo relativo del 89% a favor de CLS, con una reducción absoluta de riesgo del 37% y un número de pacientes que es necesario tratar con DDD-CLS para prevenir una recurrencia de síncope de 2,7. La conclusión de nuestro trabajo es que la estimulación DDD-CLS reduce la carga de síncope y prolonga el tiempo hasta el primer síncope 7 veces y el tiempo hasta la primera recurrencia en pacientes mayores de 40 años con síncope recurrente y respuesta cardioinhibidora durante la TTB comparada con la estimulación con DDI¹³.

¿QUÉ HEMOS DE ESPERAR AHORA?

La guía de práctica clínica europea, como la americana más reciente (*American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society*) establecen un grado de recomendación IIb y un nivel de evidencia B para la estimulación con MP para los pacientes mayores de 40 años con síncope recurrente con respuesta cardioinhibidora en la TTB^{5,14}. El estudio SPAIN demuestra que la estimulación con DDD-CLS es altamente eficaz en esta población, lo que podría motivar un cambio en la recomendación de las guías a indicación IIa. El estudio BYOSINC, que trata de incluir a 128 pacientes aleatorizados a DDD-CLS conectado frente a no conectado, proveerá la evidencia definitiva y seguramente los metanálisis de estos estudios combinados fortalecerán estas recomendaciones en un futuro cercano¹⁵.

El camino en los avances terapéuticos para los pacientes con SVV recurrente ha sido largo y complejo; sin embargo, a la luz de los nuevos estudios como SPAIN, se abren nuevas opciones terapéuticas. Pero sumando a los sujetos incluidos en los ensayos clínicos VPSII, SYNPACE, ISSUE-3 y SPAIN, se trata de 252 pacientes^{9,10,12,13}. Por lo tanto, lo prudente es aún esperar a que se genere más información para así mejor proveer a nuestros pacientes con las recomendaciones basadas en la evidencia.

FINANCIACIÓN

La Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología recibió una beca no condicionada de la empresa Biotronik España para financiar el implante de marcapasos en los centros donde no estuvieran cubiertos. La recogida y el análisis estadístico de los datos por una empresa externa fue indispensable para la realización del estudio SPAIN.

CONFLICTO DE INTERESES

No hubo ningún conflicto de intereses entre los investigadores en la realización de este estudio. Además, la centralización en la administración y conducción del estudio SPAIN limitó el potencial conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, Linzer M, Wieling W, Van Dijk N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35–60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:1172–1176.
2. Baron-Esquivias G, Errazquin F, Pedrote A, et al. Long-term outcome of patients with vasovagal syncope. *Am Heart J*. 2004;147:883–889.

3. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30:2631–2671.
4. Sagristà-Sauleda J, Romero B, Permanyer-Miralda G, Moya A, Soler-Soler J. Reproducibility of sequential head-up tilt testing in patients with recent syncope, normal ECG and no structural heart disease. *Eur Heart J*. 2002;23:1706–1713.
5. Baron-Esquivias G, Pedrote A, Cayuela A, et al. Long-term outcome of patients with asystole induced by head-up tilt test. *Eur Heart J*. 2002;23:483–489.
6. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*. 2009;11:671–687.
7. 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 multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation*. 2000;102:294–299.
8. Sheldon R, Koshman ML, Wilson W, Kieser T, Rose S. Effect of dual-chamber pacing with automatic rate-drop sensing on recurrent neurally mediated syncope. *Am J Cardiol*. 1998;81:158–162.
9. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. 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;289:2224–2229.
10. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al. Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. 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;25:1741–1748.
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. <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eux015>.
12. 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;125:2566–2571.
13. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans 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.
14. 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;70:620–663.
15. 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.