

**ESTIMULACIÓN CON MARCAPASOS PARA DISMINUIR RECURRENCIAS EN
PACIENTES ADULTOS CON SÍNCOPE VASOVAGAL: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

Autor

Julián Andrés Gelves Meza, MD

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Fellow de Cardiología adultos**

Bogotá, D.C., Enero de 2016

**ESTIMULACIÓN CON MARCAPASOS PARA DISMINUIR RECURRENCIAS EN
PACIENTES ADULTOS CON SÍNCOPE VASOVAGAL: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

Autor

Julián Andrés Gelves Meza, MD

Tutor Metodológico

Karen Alexandra Dueñas, Epidemióloga

Tutor Temático

William Bautista, MD

Trabajo de grado para optar por el título de especialista en cardiología.

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Fellow de Cardiología adultos

Bogotá, D.C., Enero de 2016

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Este trabajo de investigación es un peldaño más en el largo camino que desde mis inicios con mucha disciplina y constancia he escogido con convicción como proyecto de vida: La medicina y el servicio al ser humano.

Agradezco primero a Dios, porque solo su voluntad y fortaleza hace posible todo lo que me propongo. A mis padres por su apoyo incondicional, su amor infinito y por enseñarme el valor de la perseverancia lo cual me ha impulsado a cumplir todas las metas que me he propuesto durante la vida. A Isabel, porque con su amor, comprensión, su fortaleza y empuje, me brinda seguridad y confianza en cada objetivo trazado. A las doctoras Karen Dueñas y Lina Morón quienes con paciencia y dedicación orientaron cada una de las etapas de este trabajo de investigación y me dieron su voto de confianza para llevarlo a feliz término; al Dr. William Bautista por creer en mi idea y el apoyo brindado.

Tengo que agradecer también a la Universidad del Rosario y a la Fundación Cardioinfantil, quienes me abrieron sus puertas permitiéndome avanzar un peldaño más en mi proyecto de vida.

Tabla de contenido

1. Introducción	11
2. Planteamiento del problema	12
3. Pregunta de investigación	13
4. Justificación	14
5. Marco teórico.....	15
Síncope.....	15
5.1 Etiología	15
5.2 Epidemiología.....	15
5.3 Clínica.....	16
5.4 Diagnóstico.....	17
5.5 Tratamiento del síncope vasovagal	18
5.6 Pronóstico.....	19
5.7 Estudios iniciales con marcapasos en síncope vasovagal	20
6. Objetivos	23
6.1 Objetivo general	233
6.2 Objetivos específicos	23
7. Metodología	24
7.1 Tipo y diseño general del estudio	24
7.1.1 Tipo de estudio.....	24
7.1.2 Tipo de estudios incluidos	24
7.1.3 Tipos de participantes	24
7.2 Métodos de búsqueda para la identificación de artículos	24
7.2.1 Términos de búsqueda utilizados	24
7.2.2 Búsquedas electrónicas	24
7.2.3 Fuentes de información	25
7.2.4 Búsqueda de literatura gris	25
7.2.5 Sintaxis de búsqueda	25
7.3 Recolección de información y análisis de resultados	27

7.3.1 Selección de estudios	27
7.3.2 Extracción de datos	27
7.3.3 Tipo de intervención	28
7.3.4 Tipo de medidas de resultados	28
7.4 Formulación de hipótesis	28
7.5 Criterios de selección	28
7.5.1 Criterios de inclusión	28
7.5.2 Criterios de exclusión	29
7.6 Control de sesgos	29
7.7 Plan de análisis	30
7.8 Consideraciones éticas	30
7.9 Organigrama	30
7.10 Cronograma	30
7.11 Presupuesto	30
7.12 Conflictos de interés	31
8. Resultados	32
8.1 Estudios excluidos	33
8.2 Características de los estudios incluidos	33
8.3 Tamaño de la muestra y características demográficas.	37
8.4 Comparación de las intervenciones.	37
9. Discusión.	42
10. Conclusiones.	48
11. Recomendaciones.	49
12. Bibliografía.	50

Lista de Figuras

Fig. 1. <i>Organigrama de búsqueda y selección de artículos</i>	32
Fig. 2. <i>Gráfica del riesgo de sesgos Herramienta Cochrane</i>	36
Fig. 3. <i>Resumen del riesgo de sesgos Herramienta Cochrane</i>	36

Lista de Tablas

Tabla 1. <i>Estrategia de investigación</i>	13
Tabla 2. <i>Sintaxis de búsqueda</i>	25-27
Tabla 3. <i>Cronograma de actividades</i>	31
Tabla 4. <i>Presupuesto</i>	31
Tabla 5. <i>Estudios excluidos</i>	33
Tabla 6. <i>Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática</i>	34
Tabla 7. <i>Evaluación de ensayos clínicos según la escala de Jadad</i>	35

Lista de Anexos

Anexo 1. <i>Escala de Jadad</i>	56
Anexo 2. <i>Herramienta de Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgos</i>	57
Anexo 3. <i>Estudios incluidos</i>	58-63

Lista de abreviaturas

ATP.....	Adenosín trifosfato.
DVI.....	Marcapasos bicameral, Estimulación auricular asincrónica y ventricular sincrónica.
Cols.....	Colaboradores.
SVV.....	Síncope vasovagal.
DDD.....	Estimulación auricular y ventricular sincrónica, con sincronía aurículo-ventricular.
VASIS.....	VAsovagal Syncope International Study.
DDI.....	Marcapaso bicameral Estimulación auricular y ventricular, sin sincronía aurículo-ventricular.
mg.....	Miligramos.
OR.....	Odds Ratio.
DDDR	Estimulación auricular y ventricular sincrónica, con sincronía aurículo-ventricular y con biosensor que autorregula la frecuencia de estimulación.
FC.....	Frecuencia cardíaca.
Lat/min.....	Latidos por minuto.
ODO.....	Marcapasos bicameral, sin estimulación, con solo sensado aurículo-ventricular.
OOO.....	Marcapasos bicameral, sin función de estimulación ni de sensado.
AAI...	Marcapasos unicameral, sensado y estimulación de aurícula, se inhibe ante el sensado.
MCP.....	Marcapasos.
DDD-RDR	Estimulación auricular y ventricular sincrónica, con sincronía aurículo-ventricular con función de respuesta a caída de frecuencia cardíaca.

Resumen

Introducción: El síncope vasovagal es la principal causa de pérdida transitoria de la consciencia. Las guías internacionales de tratamiento del síncope recomiendan con un nivel de evidencia débil, el implante de marcapasos para pacientes refractarios al tratamiento médico que tienen respuesta cardioinhibitoria. Hasta el momento no existe una revisión sistemática que resuma la mejor evidencia disponible a la fecha sobre la estimulación con marcapasos en síncope vasovagal para disminuir recurrencias.

Métodos: Revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos aleatorizados acerca del uso del marcapasos en síncope vasovagal para disminuir recurrencias.

Resultados: La búsqueda inicial arrojó un total de 299 resultados, de los cuales solo 8 cumplieron los criterios de selección. Se evaluó la recurrencia de síncope en el grupo de estimulación con marcapasos comparada con el grupo sin estimulación. Con diferencias metodológicas marcadas en los estudios seleccionados en general no hay una evidencia sólida para asegurar que el marcapasos disminuye recurrencias de síncope vasovagal.

Discusión: El marcapasos en síncope vasovagal no tiene efecto benéfico en disminución de recurrencias cuando se implanta a toda la población refractaria al tratamiento médico para disminuir recurrencias. Solamente un grupo con características clínicas muy seleccionadas podría beneficiarse de la estimulación con marcapasos para disminuir recurrencias de síncope.

Conclusión: La evidencia disponible sugiere que el marcapasos no tiene efecto en disminución de recurrencias en todo el grupo de pacientes con síncope vasovagal refractarios a tratamiento médico.

Palabras claves: Resultado del Tratamiento, Síncope Vasovagal, Marcapaso Artificial, Estimulación Cardíaca Artificial.

Abstract

Introduction: Vasovagal syncope is the leading cause of transient loss of consciousness. International guidelines recommend in the treatment of syncope with a weak level of evidence, pacemaker implantation for patients refractory to medical treatment and with a cardioinhibitory response. To date there is no systematic review to summarize the best available evidence of pacing in vasovagal syncope to reduce recurrences.

Methods: Systematic review of the literature with randomized clinical trials on the use of pacemakers in vasovagal syncope to reduce recurrences.

Results: The initial search yielded a total of 299 results, of which only 8 met the selection criteria. Recurrence of syncope in the pacing group compared to the group without stimulation was evaluated. With marked methodological differences in the studies included in general, there is no solid evidence to ensure that pacemaker decreases recurrence of vasovagal syncope.

Discussion: Pacing in vasovagal syncope has no beneficial effect on decreasing recurrence in the whole population refractory to medical treatment to reduce recurrences. Only a group with highly selected clinical characteristics may benefit from pacing to reduce recurrence of syncope.

Conclusion: The available evidence suggests that pacing has no effect on reduction of recurrence in the whole group of patients with vasovagal syncope refractory to medical treatment.

Keywords: Treatment outcome, Vasovagal Syncope, Artificial Pacemaker, Artificial Cardiac Pacing.

1. Introducción

El síncope vasovagal (SVV) es la causa más común de la pérdida transitoria de conocimiento explicando el 50% de todos los síncope (1) y se caracteriza por un incremento exagerado del tono vagal asociado a una reducción brusca del tono simpático, que van a desencadenar una disminución de la frecuencia y fuerza de contracción cardíaca, en muchos casos acompañada de vasodilatación periférica (2).

La recurrencia en pacientes con SVV ocurre hasta en un 30% en los primeros 3 años de seguimiento. Dentro de ese 30% de pacientes que recurren a pesar del manejo instaurado, un porcentaje hacen recurrencias frecuentes, traumáticas y con deterioro de su calidad de vida con disfunción social y laboral.

Hay un grupo de pacientes con síncope vasovagal que se presentan de una manera atípica: sin premonitorios, sin desencadenantes claros, los que sólo son inducidos por mesa basculante o los que tienen componente de bradicardia/asistolia en el test de mesa basculante o en monitor de eventos acompañando el episodio de síncope inducido o espontáneo; este sería el potencial nicho de interés para utilizar marcapasos en SVV.

El fundamento para utilizar marcapasos en síncope vasovagal es que la bradicardia se presenta usualmente al momento del síncope, por lo que prevenir la bradicardia extrema sería el mecanismo principal por el cual el marcapasos prevendría episodios sincopales.

Las guías internacionales tienen una indicación débil hasta el momento para el uso de marcapasos en síncope vasovagal para prevenir recurrencias de síncope cardioinhibitorio cuando el paciente ha sido refractario a las medidas iniciales no farmacológicas. Por tanto, se plantea una revisión sistemática de la literatura que tiene por objetivo resumir la mejor evidencia disponible en la literatura científica sobre la estimulación con marcapasos para disminuir recurrencias en pacientes adultos con síncope vasovagal

2. Planteamiento del problema

Los pacientes con SVV tienen un muy buen pronóstico vital, incluso parecido a la población general que no sufre de síncope y mucho mejor que los pacientes con síncope de origen cardiovascular o sin causa conocida. Hasta el 50% de los pacientes pueden no tener un diagnóstico definido del síncope después de los estudios iniciales: síncope de etiología desconocida (3). Sin embargo, pueden estar expuestos a trauma severo y si se torna recurrente, afecta la calidad de vida casi al nivel de un paciente con falla cardíaca clase funcional II-III o incluso artritis reumatoide, generando limitaciones funcionales, laborales y psicológicas importantes (4).

El tratamiento inicial del SVV es no farmacológico; las cuatro medidas no farmacológicas que son pilares en el tratamiento inicial de los pacientes con síncope vasovagal son: A) Asesoría y educación. B) Aumento de ingesta de sal en la dieta y aumento en consumo de agua. C) Entrenamiento ortostático. D) Maniobras físicas de contrapresión.

No todos los pacientes con síncope vasovagal se benefician de estimulación con marcapasos. Los pacientes que a través del tiempo se ha visto que podrían beneficiarse de estimulación cardíaca con marcapasos permanente son aquellos que han mostrado una respuesta cardioinhibitoria dado por asistolia inducida en la prueba de mesa basculante, asistolia inducida durante un test de ATP o aquellos que hacen asistolia durante un mecanismo de monitoreo electrocardiográfico ya sea holter o monitores de eventos (1).

Desde 1990 y hasta la fecha, se han publicado diversos ensayos clínicos aleatorizados con diferencias metodológicas importantes que llevaron a divergencias marcadas en la recomendación del marcapasos en síncope vasovagal para prevenir recurrencias, sin que a la fecha se haya publicado una revisión sistemática que incluya los últimos ensayos después del 2012 que podrían cambiar la fuerza de recomendación en guías internacionales y permitan definir si ¿la estimulación con marcapasos disminuye la recurrencia en síncope vasovagal?

3. Pregunta de investigación

En la presente investigación se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos para el desarrollo de la pregunta:

- Problema que motivó la investigación: Evaluar el uso de marcapasos en los pacientes con síncope vasovagal.
- Intervención utilizada: Estimulación con marcapasos versus tratamiento médico sin estimulación.
- Desenlace: Se espera que la estimulación con marcapasos disminuya la recurrencia de episodios de síncope vasovagal.
- Tipo de estudios que aportan la mejor información: Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA).

La estrategia utilizada (estrategia PICO) para construir la pregunta de investigación es la siguiente:

Tabla 1. Estrategia de investigación

P	Población.	Adultos. Incluyendo personas con edades desde los 18 años.
I	Intervención	Estimulación con marcapasos.
C	Comparación	Marcapasos Vs Manejo médico sin estimulación
O	Resultado (Outcomes)	Efectividad: Evaluada en términos de recurrencia de síncope.

Con base en lo anterior, la pregunta de investigación es:

¿El uso de marcapasos en síncope vasovagal disminuye las recurrencias?

4. Justificación

El síncope vasovagal es la principal causa de la pérdida transitoria de la consciencia afectando casi todos los grupos de edad. Una vez hecho el diagnóstico se inician medidas de tratamiento no farmacológicas basadas en A) Asesoría y educación. B) Aumento de ingesta de sal en la dieta y aumento en consumo de agua. C) Entrenamiento ortostático. D) Maniobras físicas de contrapresión. Con estas medidas, 7 de cada 10 pacientes dejan de presentar episodios sincopales y retornan a su calidad de vida usual. Pero el 30% de los pacientes continúan presentando recurrencias de síncope vasovagal lo cual impacta marcadamente en su calidad de vida presentando incluso disfunción a nivel social, laboral y familiar; se presentan consultas frecuentes a servicios de urgencias y consulta externa buscando una solución definitiva a su enfermedad.

En este punto, las posibilidades de tratamiento incluyen los medicamentos, los cuales en los diferentes estudios no han mostrado evidencia sólida para dar una recomendación fuerte y los resultados no son tan contundentes en cuanto a disminución de recurrencias. Queda un grupo de pacientes con síncope vasovagal cardioinhibitorio, que tienen asistolia en pruebas de mesa basculante, pruebas de ATP, o que se demuestra bradicardia severa y asistolia en un monitor de eventos implantable. En este nicho de pacientes, los marcapasos han mostrado una evidencia divergente en cuanto a su efecto en disminuir recurrencias del síncope vasovagal; al analizar desde 1990 todos los diferentes tipos de estudio parece ser que estimular con marcapasos disminuye la recurrencia de episodios sincopales. Sin embargo, una vez se realizaron los ensayos clínicos aleatorizados con mejores diseños metodológicos se empezó a dudar sobre su verdadera efectividad en la recurrencia del síncope. Basado más en los estudios prospectivos y aleatorizados sin cegamiento las guías internacionales dieron una recomendación de fuerza moderada para usar los marcapasos en síncope vasovagal cardioinhibitorio. Sin embargo, en la actualidad no existe una revisión sistemática que permita conocer el efecto del uso de estimulación con marcapasos en este grupo de pacientes. Por ello, este estudio busca realizar una revisión sistemática de la literatura disponible en las revistas científicas a nivel mundial, desde 1990 hasta Mayo de 2015, que permita evaluar el uso del marcapasos en síncope vasovagal.

5. Marco teórico

Síncope

Hipócrates 450 ac: “aquellos que sufren desmayos frecuentes y severos, suelen fallecer súbitamente”.

La pérdida transitoria de la consciencia es un síntoma común en trastornos benignos o condiciones clínicas potencialmente letales. El síncope, la epilepsia, los trastornos psiquiátricos y metabólicos son las principales causas de pérdida transitoria de la consciencia. El síncope es un síntoma que consiste en pérdida de la conciencia y del tono postural, de carácter transitorio, usualmente menor a 5 minutos, con recuperación espontánea, y que no deja secuelas neurológicas, está caracterizado por una hipoperfusión cerebral global transitoria (5).

5.1 Etiología

Determinar la etiología afecta definitivamente el pronóstico y el tratamiento. La causa más frecuente de síncope es el Neurocardiogénico (mediado neuralmente o vasovagal). Es de etiología y pronóstico benigno (6). No todo síncope está asociado a condiciones benignas, por lo cual el riesgo de muerte súbita siempre debe llevar a descartar enfermedades de origen cardiaco. En el síncope neurocardiogénico un reflejo desencadenado induce vasodilatación y/o bradicardia, resultando en hipotensión arterial sistémica e hipoperfusión cerebral. La hipotensión y la bradicardia del síncope se deben a una inhibición transitoria del sistema simpático y a una relativa activación del sistema parasimpático, respectivamente (5).

El tiempo de recuperación espontánea después del síncope es una ayuda clave para orientar el diagnóstico de la entidad que lo desencadena. La forma vasovagal recupera consciencia de manera más rápida, pero el síncope asociado a una condición cardiovascular como la arritmia ventricular, puede recuperar de una manera más errática en el tiempo.

5.2 Epidemiología

La distribución de síncope en la población general tiene un comportamiento bimodal con un pico en los adolescentes y adultos jóvenes, principalmente en mujeres, seguido por un pico en los adultos mayores (7). La prevalencia de síncope neurálgicamente mediado en la población general durante la vida se encuentra entre 30-50% para personas hasta los 60 años de edad (8) (9). Dentro de los tipos de síncope, el reflejo es la causa más prevalente de síncope, presentándose hasta en un 73% en adultos jóvenes y un 45% en adultos mayores (10). De las subclases de síncope reflejo, el síncope vasovagal o neurocardiogénico abarca hasta el 82,4% de los casos.

5.3 Clínica

El síncope vasovagal está caracterizado por signos premonitorios (mareo, diaforesis, palidez, náusea, palpitaciones, visión borrosa, calor) y provocado por eventos desencadenantes como bipedestación prolongada, emociones como miedo, dolor severo o provocado directamente mediante la prueba de mesa basculante. La pérdida de consciencia puede ir precedida de pródromos consistentes en malestar general, adinamia, bostezo, sudoración, palidez o puede ocurrir de manera abrupta sin sintomatología previa (11).

Entre los síntomas que más frecuentemente reportan los pacientes que sufren síncope se encuentra: Visión Borrosa, disnea de suspiro (sensación de dificultad para respirar con profunda inspiración y espiración), disestesias (sensación anormal similar a un insecto

arrastrándose sobre la piel), temblor suave involuntario en los dedos y diaforesis (sudoración profusa). Y de los que han hecho síncope y tienen prueba de mesa basculante positiva, la sensación de calor es uno de los más frecuentes (12).

Es importante establecer la diferencia entre síncope y presíncope. Al hablar de presíncope, estamos describiendo los síntomas o la situación clínica que precede a la pérdida de conciencia y en la que usualmente el individuo es todavía capaz de realizar maniobras (sentarse o acostarse) que abortan el síncope. Es la casi pérdida de la conciencia y del tono postural, la cual se evita cuando el paciente reconoce los síntomas que preceden el síncope y los evita al asumir la posición sentado o supino.

5.4 Diagnostico

El diagnóstico del síncope se basa en la sospecha clínica y la realización de una prueba de detección: test de mesa basculante, prueba de ATP, monitor de eventos implantable. La sospecha clínica se basa en las siguientes características del síncope:

- Síntomas premonitorios: náuseas, mareo, vómito, palidez, sudoración
- En lugares cerrados, congestionados, calurosos.
- Bipedestación prolongada, haciendo fila, en formación.
- Eventos desencadenantes como estrés, miedo, dolor, instrumentación, posterior a una comida copiosa.
- Posterior a ejercicio.
- Ausencia de enfermedad cardíaca.
- Historia previa y antigua de síncope en la adolescencia ó años anteriores.

5.4.1 Tipos de respuesta positiva en la mesa basculante (VASIS) (13) (14)

Respuesta tipo I o mixta: hay hipotensión que precede a la bradicardia; la bradicardia no es menor de 40 latidos por minuto (lpm) o si cae debajo de 40 lpm es transitoria (no mayor de 10 segundos).

Respuesta cardiorritmizante sin asístole o tipo IIA: hay bradicardia o frecuencia ventricular menor de 40 lpm por más de 10 segundos pero no

ocurre asistolia de más de 3 segundos. La presión arterial cae antes de la bradicardia.

Respuesta cardioinhibitoria con asístole o tipo IIB: asístole ocurre por más de 3 segundos. La caída de la presión arterial ocurre antes o de manera simultánea con la caída de la frecuencia cardíaca.

Respuesta vasodepresora o tipo III: la frecuencia cardíaca no cae más del 10% (relación al pico alcanzado durante la inclinación) al momento del síncope.

Otras respuestas:

a) Incompetencia cronotrópica: no hay elevación de la frecuencia cardíaca durante la fase de inclinación o esta es menor al 10% de la frecuencia cardíaca previa a la inclinación.

b) Síndrome de taquicardia ortostática postural: ocurre elevación excesiva de la frecuencia cardíaca (usualmente >130 lpm) al inicio y durante el transcurso de la prueba hasta antes de la ocurrencia del síncope.

5.5 Tratamiento del síncope vasovagal

Las intervenciones no farmacológicas son el tratamiento de primera línea y debe ser empleado en todos los pacientes con síncope vasovagal. Buscan optimizar el volumen intravascular y mejorar la respuesta refleja de la persona frente el estrés que le genera la bipedestación y las otras situaciones desencadenantes de síncope. Las cuatro medidas no farmacológicas que son pilares en el tratamiento inicial de los pacientes con síncope vasovagal son: A) Asesoría y educación. B) Aumento de ingesta de sal en la dieta y aumento en consumo de agua. C) Entrenamiento ortostático. D) Maniobras físicas de contrapresión. Todas las anteriores intervenciones deberían iniciarse en todos los pacientes con síncope, sin importar la frecuencia de los síntomas, con el único objetivo de prolongar al máximo el tiempo hasta la primera recurrencia y disminuir la carga total de síncope (número de episodios de síncope). Es importante mencionar, que no existen estudios clínicos controlados ni aleatorizados que hayan evaluado la eficacia de las anteriores medidas no farmacológicas, sin embargo, la experiencia clínica sugiere que

estas intervenciones parecen no causar daño y pueden mejorar resultados finales y disminuir recurrencia de síncope (15).

5.6 Pronóstico

El tratamiento inicial del síncope vasovagal es no farmacológico y consiste en consejería adecuada sobre la aumento en ingesta de líquidos, consumo de sal, ejercicio regular moderado, evitar o aminorar los eventos desencadenantes de síncope; el paciente lo complementa adicionando libremente sal a las comidas, evitando el consumo excesivo de alcohol, A pesar de esto, hasta el 30% de los pacientes continúan experimentando episodios regulares de síncope, lo cual indica que 7 de cada 10 pacientes que sufren de síncope neurocardiogénico hacen remisión de los episodios únicamente con el manejo médico no farmacológico (16). Los pacientes con síncope tienen alta frecuencia de recurrencias, 33% a 50% por año, y de mortalidad dependiente de su causa; ésta oscila entre 0% (síncope neurocardiogénico) y 30% a 50% a tres y cinco años respectivamente cuando su causa es cardíaca. Los pacientes jóvenes en los que la cardiopatía estructural o eléctrica ha sido excluida y que están afectados de síncope neurocardiogénico tienen un pronóstico excelente.

El número de episodios de síncope durante la vida es el predictor más fuerte de recurrencia. Una historia de uno o dos episodios de síncope durante la vida predijo una recurrencia del 15 y el 20% después de 1 y 2 años, respectivamente, mientras que una historia de tres episodios de síncope durante la vida predijo una recurrencia del 36 y el 42% después de 1 y 2 años (17). La recurrencia de sincopes debe ser tratada y seguida pues afecta la calidad de vida, aumenta el riesgo de trauma e interfiere con las actividades laborales. En un estudio de 1991 el Dr. Linzer estudió 62 pacientes con síncope inexplicado con una mediana de 8 episodios antes del diagnóstico. Encontró que el sufrir de sincopes les afectaba tanto la calidad de vida que era un compromiso similar al que generaba una artritis reumatoide y un dolor lumbar crónico con altos niveles de somatización, ansiedad y depresión comparables con los pacientes psiquiátricos. Igualmente encontró que el género, alto nivel de comorbilidad y presencia de presíncopes

estaba asociado a peor funcionamiento físico en el cuestionario de calidad de vida SF-36; pacientes con mayor tiempo de evolución con la enfermedad tenían mejor funcionamiento mental que aquellos con inicio reciente de los síntomas probablemente explicado por la adaptación que tienen los pacientes a los episodios repetitivos. En la teoría, el funcionamiento físico de los pacientes con síncope entre los episodios debería ser normal, pero a veces tienen función física afectada probablemente por el miedo que tienen a la recurrencia en sus actividades diarias (4).

La recurrencia en pacientes con SVV ocurre hasta en un 30% en los primeros 3 años de seguimiento. A mediano plazo, Sheldon y cols encontraron un 28% de recurrencia después de 12 meses (18); según Moya y cols se encontró recurrencia en 34% después de 15 meses de seguimiento (19); un estudio español de 2005 de Barón-Esquivias y cols demostró recaída en casi el 20% a seis meses (20); en una tesis de grado pendiente por publicar, realizada en un centro de cardiología en Colombia evidenció una incidencia de recurrencia de síncope del 32% a seis meses de seguimiento después del diagnóstico y con tratamiento de medidas no farmacológicas.

5.7 Estudios iniciales con marcapasos en síncope vasovagal

Hay un grupo de pacientes con síncope vasovagal que se presentan de una manera atípica: sin premonitorios, sin desencadenantes claros, los que sólo son inducidos por mesa basculante o los que tienen componente de bradicardia/asistolia en el test de mesa basculante o en monitor de eventos acompañando el episodio de síncope inducido o espontáneo; este sería el potencial nicho de interés para utilizar marcapasos en SVV.

No todos los pacientes con síncope vasovagal se benefician de estimulación con marcapasos, teniendo en cuenta que es más frecuente en estos pacientes un mecanismo de respuesta vasodepresora (caída abrupta de la tensión arterial al momento del síncope) al desmayarse comparado con la respuesta cardiorritmizante (bradicardia severa o asistolia al momento del síncope). Los pacientes que a través del tiempo se ha visto que podrían beneficiarse de realizar estimulación cardíaca con marcapasos permanente son aquellos que han mostrado una respuesta cardiorritmizante dado por asistolia inducida en la prueba de mesa basculante, asistolia inducida durante un test de ATP o aquellos que

hacen asistolia durante un mecanismo de monitoreo electrocardiográfico ya sea holter o monitores de eventos (1). El fundamento para utilizar marcapasos en síncope vasovagal es que la bradicardia se presenta usualmente al momento del síncope, por lo que prevenir la bradicardia extrema sería el mecanismo principal por el cual el marcapasos prevendría episodios sincopales. Pero aunque muchos de los pacientes con respuestas cardioinhibitoria se presentan con asistolias cortas menores a 3-6 segundos al momento de la mesa basculante o de la monitoría de eventos, hay un grupo de ellos que puede tener asistolias tan largas como 15-90 segundos, con toda una respuesta asociada como convulsiones y traumatismos importantes.

En 1991, Fitzpatrick publicó uno de los primeros trabajos con marcapasos en síncope vasovagal. Llevó 6 pacientes con prueba de mesa basculante positiva con síncope en 2 ocasiones seguidas a estimulación con marcapasos transitorio en modo DVI y encontró que el marcapasos podía abortar un nuevo síncope hasta en el 85% de los pacientes (5 de 6 pacientes), lo cual generó entusiasmo en el uso de marcapasos en este grupo de pacientes para evitar recurrencia y lesiones; sin embargo, es importante mencionar que hasta el 20% de los pacientes con una prueba inicial de mesa basculante positiva puede tener posteriormente una mesa basculante negativa para síncope sin necesidad de tener marcapasos con un mecanismo no bien conocido en el que el organismo tiene una adaptación fisiológica y psicológica que parece tener relación con las catecolaminas que evitan una nueva pérdida de consciencia durante la prueba (21). El anterior hallazgo fue controvertido por Sra y cols en 1993 cuando evidenciaron que sus pacientes seguían presentando síncope a pesar de tener marcapasos transitorio (22). A mediados y finales de los años 90, se publicaron varias series de casos en los que a pacientes con síncope vasovagal diagnosticado mediante mesa basculante se les implantaba un marcapasos y a pesar de los distintos tipos de configuración de la estimulación la recurrencia de síncope seguía presentándose entre un 22 y un 50% dependiendo de la serie (23) (24) (25).

En 2002, Baron-Esquivias realizó un seguimiento a 58 pacientes que tuvieron respuesta de asistolia durante su prueba de mesa basculante y los comparó con 118 pacientes que tuvieron mesa basculante positiva pero sin asistolia; evidenció que el pronóstico a largo plazo de los pacientes con asistolia durante la mesa basculante es igual que aquellos que

no la presentan, la recurrencia es similar y está influenciada principalmente por la cantidad previa de episodios sincopales (26). Brignole en 2006 evaluó recurrencias de síncope en pacientes con prueba de mesa basculante positiva y encontró que aquellos que tenían asistolia durante la mesa basculante no necesariamente tenían el mismo mecanismo de respuesta en las recurrencias con registro de monitor de eventos implantable y que aquellos pacientes que respondían vasodepresor en la mesa basculante después podían tener episodios sincopales ambulatorios con asistolia como respuesta, lo cual implica que no hay correlación entre el mecanismo durante la prueba de mesa basculante y la manera de respuesta de síncope recurrente ambulatoriamente. Igualmente demostró que los pacientes con prueba de ATP positiva, definida como asistolia mayor a 6 segundos, tenían similar recurrencia de síncope que los que tenían prueba de ATP negativa y los pacientes ambulatoriamente podían responder con o sin asistolia más adelante durante el seguimiento, lo cual indica que el test de ATP tampoco predeciría una respuesta eficaz a la estimulación con marcapasos (27). Esto sería reforzado el mismo año por Deharo y cols en una cohorte pequeña que demostró que el resultado en el test de mesa basculante o test de ATP no predecían con seguridad el tipo de respuesta (con o sin asistolia) que tendrían los pacientes en su recurrencia de síncope ambulatorio registrada en su monitor de eventos implantable (28).

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Resumir la mejor evidencia disponible en la literatura científica sobre la estimulación con marcapasos para disminuir recurrencias en pacientes adultos con síncope vasovagal entre 1990 y Mayo de 2015.

6.2 Objetivos específicos

- Identificar los estudios más relevantes que evalúen la estimulación con marcapasos para disminuir recurrencias en pacientes adultos con síncope vasovagal.
- Resumir los hallazgos de los estudios más relevantes que evalúen la estimulación con marcapasos para disminuir recurrencias en pacientes adultos con síncope vasovagal.
- Identificar las características clínicas del grupo de pacientes que podrían beneficiarse de la estimulación con marcapasos en síncope vasovagal.

7. Metodología

7.1 Tipo y diseño general del estudio

7.1.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura.

7.1.2 Tipo de estudios incluidos

Ensayos clínicos controlados aleatorizados.

7.1.3 Tipos de participantes

Se incluyeron estudios con pacientes mayores a 18 años de edad, con diagnóstico de síncope vasovagal en los que se comparaba un grupo con estimulación de marcapasos contra grupo de manejo médico sin estimulación, y cuyo desenlace a evaluar sea recurrencia de síncope.

7.2 Métodos de búsqueda para la identificación de artículos

7.2.1 Términos de búsqueda utilizados

Los términos MeSH (Medical Subject Headings) que se emplearon para la búsqueda fueron: syncope, vasovagal syncope, "Familial neurocardiogenic syncope" [Supplementary Concept]), artificial pacemaker.

También se utilizaron los DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud): Marcapasos artificial, síncope, síncope vasovagal, síncope neurocardiogénico.

Así mismo se utilizaron los términos de texto libres (palabras clave): síncope neuralmente mediado, sincopes neurocardiogénicos, marcapasos.

7.2.2 Búsquedas electrónicas

La búsqueda se realizó por una experta bibliotecóloga de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología, Bogotá-Colombia, a través de las fuentes que serán enunciadas en el siguiente apartado. El intervalo de tiempo utilizado para la búsqueda fue el comprendido entre 1980 hasta Mayo de 2015. Idioma: inglés, español, francés, portugués, italiano y alemán.

7.2.3 Fuentes de información

Las bases de datos primarias utilizadas fueron: MEDLINE, EMBASE, Pubmed, BIREME que incluye LILACS y SciELO, La Biblioteca Cochrane Central.

7.2.4 Búsqueda de literatura gris

Se realizó búsqueda de literatura gris con el fin de disminuir el sesgo de publicación, revisando la información disponible en bibliotecas de universidades colombianas; se incluyó además búsqueda en la base Epistemonikos así como en las tesis internacionales de maestría, doctorado y postdoctorado de Proquest.

7.2.5 Sintaxis de búsqueda

Tabla 2. Sintaxis de búsqueda

Fuente de información	Sintaxis de búsqueda	Límites
PUBMED y MEDLINE	TÉRMINOS MESH "Syncope"[Mesh] "Syncope, Vasovagal"[Mesh] "Familial neurocardiogenic syncope" [Supplementary Concept]) "Pacemaker, Artificial"[Mesh] "Cardiac Resynchronization Therapy Devices"[Mesh] "Cohort Studies"[Mesh] TÉRMINOS NO MESH Pacemaker Syncope, Vasovagal, Neurally-Mediated Vasodepressor Syncope Neurocardiogenic Syncopes Neurogenic Syncope Cerebral Syncope Supine Syncopes Biventricular Pacemaker, Artificial Artificial Cardiac Pacemaker	Tipos de estudios: Guideline; Clinical Trial, Phase IV; Meta-Analysis; Systematic Reviews; Comparative Study Idiomas: Inglés y Español, Francés, portugués, Italiano, Alemán Fecha: 1980 a 2015

EMBASE	EMTREE 'artificial heart pacemaker'/exp 'synchronous pacemaker'/exp 'pacemaker'/exp 'cardiac resynchronization therapy device'/exp 'faintness'/exp 'heat syncope'/exp TERMINOS LIBRES O PALABRAS CLAVES pacemaker:ab,ti syncope:ab,ti Syncope, Vasovagal, Neurally-Mediated Vasodepressor Syncope Neurocardiogenic Syncope Neurogenic Syncope Cerebral Syncope Supine Syncope Biventricular Pacemaker, Artificial Artificial Cardiac Pacemaker	DELIMITADORES [english]/lim [portuguese]/lim [spanish]/lim [french]/lim [Italian]/lim [german]/lim [humans]/lim 1980-2015 TIPO DE ESTUDIOS: [systematic review]/lim [controlled clinical trial]/lim [randomized controlled trial]/lim [meta analysis]/lim)
COCHRANE CENTRAL	Add to top - + #1 MeSH descriptor: [Syncope] explode all trees m 327 - + #2 MeSH descriptor: [Pacemaker, Artificial] explode all trees m 639 - + #3 syncope:ti,ab,kw (Word variations have been searched) s 711 - + #4 "pacemaker":ti,ab,kw (Word variations have been searched) s 1258 - + #5 (#1 or #3) and (#2 or #4) m 76	
BIREME(*)	TÉRMINOS DE CONSULTA Marcapasos Artificial Síncope Síncope Vasovagal Síncope neurocardiogénico Síncope cerebral Dispositivos de Terapia de Resincronización Cardíaca	Tipo de estudio Ensaio Clínico Controlado Estudo de Coorte Estudo de Casos e Controles Revisões Sistemáticas Avaliadas IDIOMAS Español Inglés Portugués Alemán Francés Italiano Años 1990-2015

CENTRO DE REGISTRO DE ENSAYOS CLINICOS CLINICALTRIALS.GOV	TÉRMINOS DE CONSULTA ✓ Syncope ✓ Pacemaker	Nota: No ofrece la opción para establecer límites de búsqueda.
Búsqueda en biblioteca de universidades colombianas	TÉRMINOS DE CONSULTA Marcapasos Artificial Síncope Síncope Vasovagal Síncope neurocardiogénico Síncope cerebral Dispositivos de Terapia de Resincronización Cardíaca	Nota: No ofrece la opción para establecer límites de búsqueda.
EPISTEMONIKOS	TÉRMINOS DE CONSULTA ✓ Syncope Pacemaker	No se limitó
TESIS INTERNACIONALES DE MAESTRIA DOCTORADO Y POST DOCTORADO - PROQUEST	TÉRMINOS DE CONSULTA Pacemaker Syncope Syncope, Vasovagal, Neurally-Mediated Vasodepressor Syncope Neurocardiogenic Syncopes Neurogenic Syncope Cerebral Syncope Supine Syncopes Biventricular Pacemaker, Artificial Artificial Cardiac Pacemaker	Nota: No ofrece la opción para establecer límites de búsqueda.

(*) BIREME: incluye LILACS, La Biblioteca Cochrane, SciELO, WHOLIS.

7.3 Recolección de información y análisis de resultados

7.3.1 Selección de estudios

Con el fin de identificar los artículos potenciales para la evaluación, se realizó basado en los resúmenes (abstracts) una preselección independiente por dos revisores; cada uno revisó y realizó la lectura de cada uno de los artículos identificados por la búsqueda electrónica de acuerdo a los criterios de inclusión. En caso de encontrarse desacuerdo entre los revisores, un tercer evaluador experto en electrofisiología resolvería la contrariedad identificada.

7.3.2 Extracción de datos

Se realizó la extracción sistemática de los datos de los artículos incluidos teniendo en cuenta los siguientes ítems:

- Título, autor, país, año de publicación.
- Metodología.
- Participantes.
- Intervención.
- Medidas de resultados.
- Resultados.
- Conclusiones

7.3.3 Tipo de intervención

Los pacientes fueron sometidos a implante de marcapasos bicameral con el fin de darles estimulación cardíaca con el fin de evitar recurrencia de eventos sincopales.

7.3.4 Tipo de medidas de resultados

Las medidas de resultados utilizadas fueron:

- Recurrencia de síncope, dado por el número de pacientes que tuvieron algún evento de síncope durante el tiempo de seguimiento de cada estudio primario comparando el grupo de estimulación con marcapasos contra el grupo sin estimulación.

7.4 Formulación de hipótesis

La estimulación con marcapasos disminuye la recurrencia de episodios sincopales en pacientes con síncope vasovagal.

7.5 Criterios de selección

7.5.1 Criterios de inclusión

Se incluirán todos los artículos que contengan información acerca de la eficacia del uso de marcapasos en pacientes con síncope vasovagal y las siguientes características:

- Ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
- Población adulta a partir de los 18 años de edad.
- Pacientes diagnosticados con síncope vasovagal realizado mediante la aproximación clínica junto al uso de métodos diagnósticos avalados por las guías (Mesa basculante, Test de ATP, ILR (internal loop recorder – Monitor de eventos).

- Los estudios deben cumplir con la comparación entre estimulación con marcapasos y un grupo sin estimulación del marcapasos.
- Que tenga información suficiente para realizar el análisis en cuanto al desenlace: Recurrencia de síncope durante el seguimiento.

7.5.2 Criterios de exclusión

Esta categoría incluye artículos que no tienen datos relevantes, que no son ensayos clínicos aleatorizados y que tengan alguna de las siguientes características:

- Estudios sin resultados en cuanto a recurrencia de síncope.
- Estudios que compararon 2 o más tipos de estimulación con marcapasos entre sí, sin tener en cuenta un grupo de control que no recibiera estimulación con marcapasos, pues no permite identificar si el dispositivo es efectivo o no respecto a no utilizarlo.
- Estudios que no tengan datos originales.
- Estudios sin grupo control.
- Estudios con población menor a 18 años de edad.

7.6 Control de sesgos

Para disminuir el sesgo de selección, se determinaron criterios de inclusión y de exclusión a los que cada estudio fue sometido. La identificación de los artículos se realizó de manera independiente por dos revisores y en caso de desacuerdo se revisó el artículo por un tercer evaluador experto en Electrofisiología para llegar a una decisión para la selección del artículo. Se tuvo en cuenta 2 herramientas para determinar la calidad de los estudios: la escala de Jadad (29) (ver **Anexo 1**) y la Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgos (ver **Anexo 2**) (30).

El sesgo de publicación se trató de disminuir realizando una búsqueda estricta con la utilización de términos MeSH, en combinación con términos DECS y términos de texto; también se realizó búsqueda de literatura gris; así mismo se intentó controlar este sesgo al ampliar la búsqueda en varios idiomas.

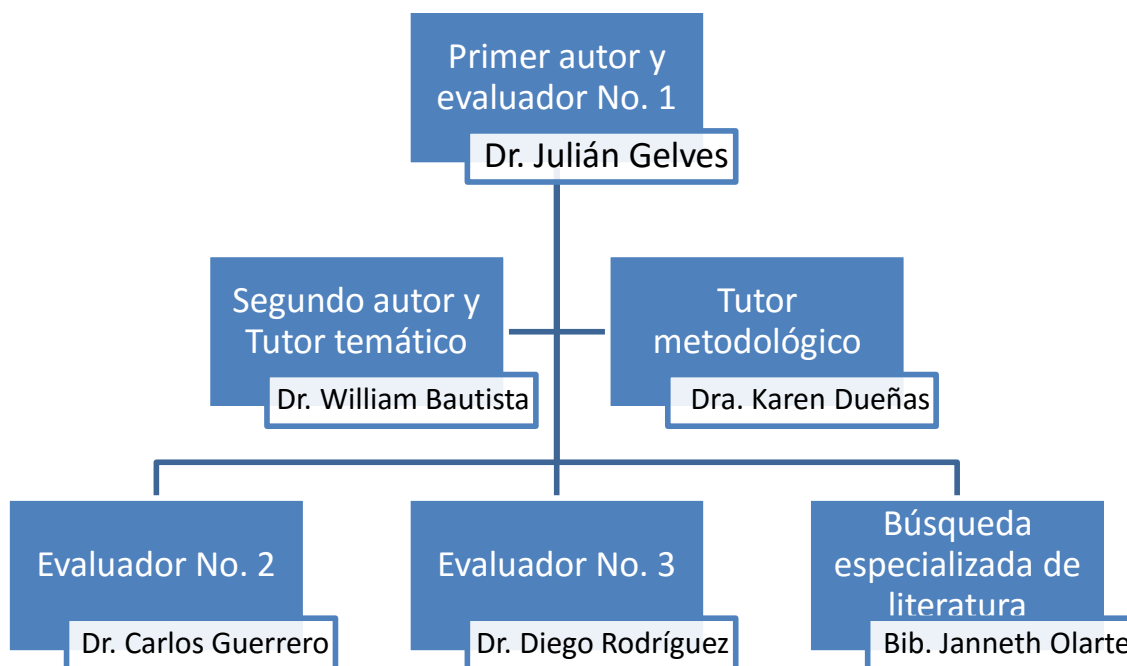
7.7 Plan de análisis

Se realizó una lectura crítica y la posterior extracción de los resultados a los artículos identificados que cumplieran con los criterios de inclusión. Estos estudios fueron organizados en tablas donde se describen las características de los estudios, registrando los siguientes datos: Nombre del autor(es), país, año de publicación, diseño del estudio, participantes, intervención, medidas de resultados, resultados y conclusiones. Y en ocho tablas independientes se registraron las medidas de resultados y los resultados de cada uno de los estudios incluidos.

7.8 Consideraciones éticas

La presente investigación tiene un diseño de tipo revisión sistemática de la literatura, por lo tanto es clasificada como una investigación sin riesgo de acuerdo a lo estipulado en la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993, Ministerio de Salud – República de Colombia; por lo cual se dictan las normas técnicas, científicas y administrativas para la investigación en salud.

7.9 Organigrama



7.10 Cronograma

Tabla 3. Cronograma de actividades

ACTIVIDAD /MES	Ene-Marz 2014	Abril-May 2014	Jun-Jul 2014	Ago 2014 - Jul 2015	Ago-Nov 2015	Diciembre 2015
1. Desarrollo de la pregunta de investigación.						
2. Elaboración del protocolo.						
3. Identificación y evaluación de la literatura						
4. Análisis de los resultados						
5. Elaboración del informe final						

7.11 Presupuesto

Tabla 4. Presupuesto

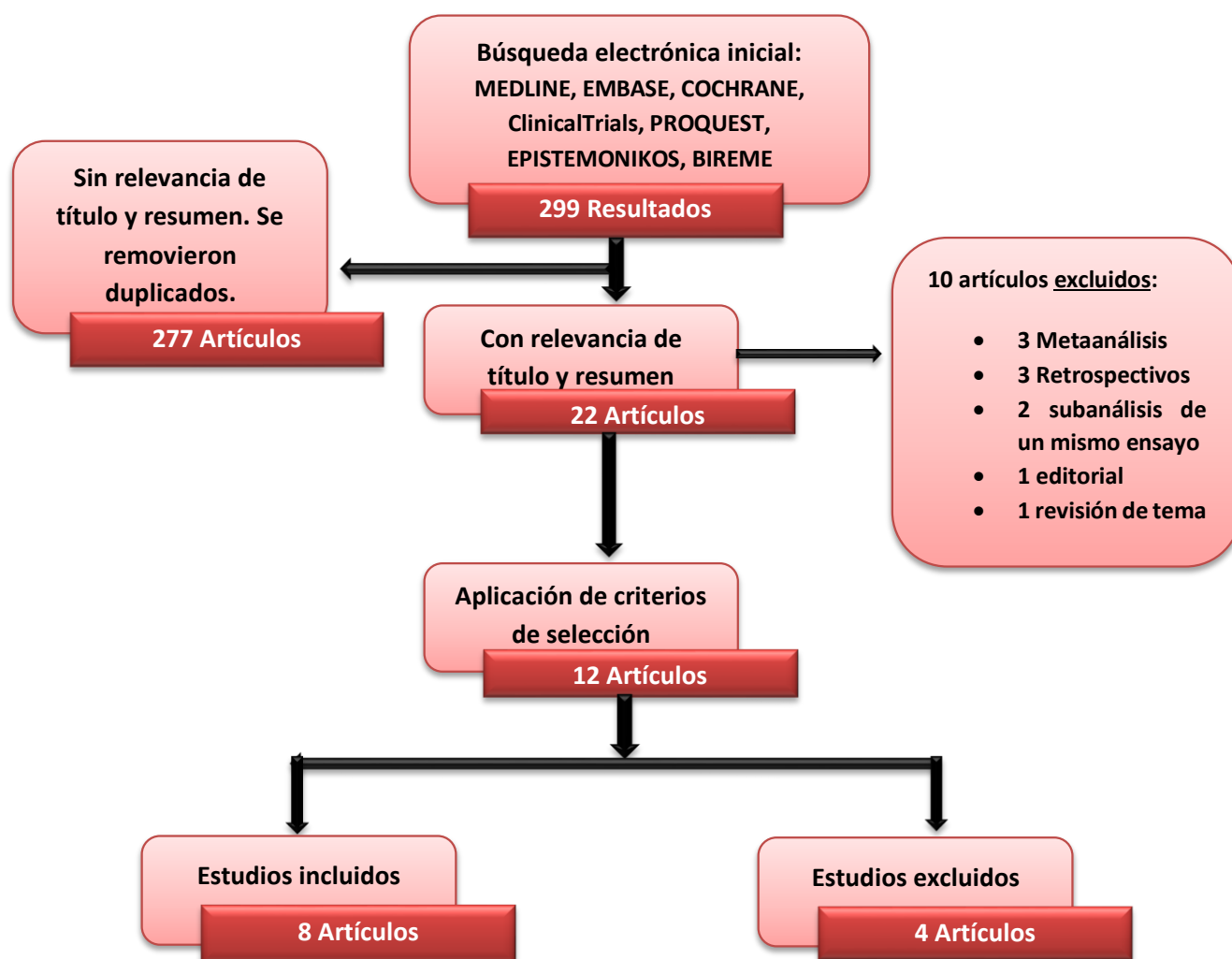
Descripción	Valor Unitario	Cantidad	Total
Gastos Operacionales			
Recursos materiales			
Resma de papel tamaño carta	\$10000	1 Unidad	\$10'000
Cartucho para impresión	\$65000	1 Unidad	\$65'000
Velobind	\$5000	2 Unidades	\$10'000
CD	\$2000	1 Unidad	\$2000
Recursos humanos			
Investigador principal	\$80'000/hora	360 horas	\$28'800'000
Coinvestigador N°1	\$120'000/hora	150 horas	\$18'000'000
Coinvestigador N°2	\$160'000/hora	10 horas	\$1'600'000
Total			48'487'000

7.9 Conflictos de interés

No se declaró ningún interés de tipo financiero, académico o político.

8. Resultados

La búsqueda electrónica inicial en las diferentes bases de datos arrojó los siguientes resultados: se identificaron 299 referencias, de las cuales se excluyeron 277 por no tener relevancia en el título y resumen; así mismo se removieron los duplicados encontrados. La selección preliminar fue de 22 artículos; sin embargo, al revisar el texto completo de estos se excluyeron 10 artículos pues se identificaron como: Metaanálisis, ensayos retrospectivos, dos subanálisis de un mismo ensayo clínico, un artículo editorial y una revisión de tema. Finalmente quedó para revisión detallada de 12 artículos en texto completo y tras la aplicación de los criterios de selección, se incluyeron 8 artículos para este estudio.



(*) BIREME: incluye LILACS, SciELO, WHOLIS.

Fig. 1. Organigrama de búsqueda y selección de artículos

8.1 Estudios excluidos

Los motivos por los cuales se excluyeron los 4 artículos que fueron sometidos a la aplicación de criterios de selección se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 5. Estudios excluidos

Ref. *	Autor - Año	Motivo de exclusión
(31)	Ammirati F, et al. 1998	Excluido porque fue un ensayo aleatorizado que comparó 2 modos diferentes de estimulación sin un grupo control que no utilizara marcapasos para poder realizar la comparación objetivo del presente estudio.
(32)	Deharo JC, et al. 2003	Excluido porque fue un ensayo aleatorizado que comparó 2 modos diferentes de estimulación sin un grupo control que no utilizara marcapasos para poder realizar la comparación objetivo del presente estudio.
(33)	Occhetta E, et al. 2004	Excluido porque fue un ensayo aleatorizado que comparó 2 modos diferentes de estimulación sin un grupo control que no utilizara marcapasos para poder realizar la comparación objetivo del presente estudio.
(34)	Russo V, et al. 2013	Excluido porque fue un ensayo aleatorizado que comparó 2 modos diferentes de estimulación sin un grupo control que no utilizara marcapasos para poder realizar la comparación objetivo del presente estudio.

*Las referencias de los estudios excluidos tienen la numeración consistente con el apartado de referencias bibliográficas del presente trabajo.

8.2 Características de los estudios incluidos

Fueron seleccionados finalmente 8 artículos para la revisión; para la extracción de datos se utilizó un formato de extracción de datos basado en las características relevantes de cada estudio, tal como se muestra en el **Anexo 3**, donde se describen con detalle los siguientes datos: Nombre del artículo, autor, año de publicación; metodología, participantes, intervenciones, resultados y conclusiones. Todos los artículos seleccionados son ensayos clínicos aleatorizados que cumplieron todos los criterios de inclusión propuestos. Los datos de cada estudio extraídos de manera independientemente por los dos evaluadores; en caso de desacuerdo se resolvió en consenso.

A continuación se relacionan los 8 estudios incluidos en el análisis cualitativo de la presente revisión sistemática.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática*

Nombre del estudio/Autor-año	Ref.	Tamaño muestra	Edad promedio (años)	Método diagnóstico	Duración seguimiento (meses)	Aleatorización a la intervención		Recurrencia de síncope		Comentarios
						Intervención (n)	Control (n)	MCP (%)	Control (%)	
Flammang D, et al. 1999	(35)	N: 20	72	Test de ATP (Pausa ≥ 10 seg)	62	MCP DDD 10	Manejo usual 10	0/10 (0%)	6/10 (60%)	Sin cegamiento. Efecto placebo posible.
VPS 1999	(36)	N: 54	43	TTT positiva con bradicardia relativa.	16	MCP DDD-RDR 27	Manejo usual 27	6/27 (22%)	19/27 (70%)	Sin cegamiento. Efecto placebo posible. Terminación temprana.
VASIS 2000	(13)	N: 42	59	TTT positiva 2A o 2B.	44	MCP DDI-RH 19	Sin manejo 23	1/19 (5%)	14/23 (61%)	Sin cegamiento. Efecto placebo posible.
SYDIT 2001	(37)	N: 93	58	TTT positiva con bradicardia relativa.	17	MCP DDD-RDR 46	Atenolol 100 mg 47	2/46 (4%)	12/47 (25%)	Sin cegamiento. Efecto placebo posible.
VPS-2 2003	(38)	N: 100	49	TTT positiva con FCxTA < 6000	6	MCP DDD-RDR 48	MCP ODO 52	16/48 (33%)	22/52 (42%)	Doble ciego. Sin efecto: P= 0.14
SYNPACE 2004	(39)	N: 29	53	TTT positiva con Rta asistolia o mixta	24	MCP DDD-RDR 16	MCP OOO 13	8/16 (50%)	5/13 (38%)	Terminación temprana. Sin efecto. Doble ciego.
Flammang D, et al. 2012	(40)	N: 80	75	Test de ATP (Pausa ≥ 10 seg)	24	MCP DDD 39	MCP AAI 41	8/39 (21%)	27/41 (66%)	Único ciego. Redujo 75% los eventos.
ISSUE-3 2012	(41)	N: 77	63	ILR positivo asistolia > 3 seg.	24	MCP DDD-RDR 38	MCP ODO 39	8/38 (21%)	19/39 (48%)	Doble ciego. Redujo 57% los síncope.

* Abreviaturas: MCP: Marcapasos DDD: Modo de estimulación DDD. TTT: Mesa basculante
RDR: Rate-Drop Response DDI: Modo de estimulación DDI. RH: Rate hysteresis
FCxTA: Producto frecuencia cardiaca x Tension arterial ODO: Marcapaso sin estimulación, solo sensado.
Rta: Respuesta en la mesa basculante OOO: Marcapaso apagado, sin estimulación
AAI: No da estimulación ventricular. ILR: Internal Loop Recorder (Monitor de eventos implantable)

Por tratarse de ensayos clínicos aleatorizados, la evaluación metodológica se realizó a través de la escala de Jadad, la cual fue aplicada independientemente por los dos evaluadores; en caso de desacuerdo, se resolvió en consenso. La evaluación metodológica de los estudios por Jadad se describe en la *Tabla 5*.

Tabla 7. Evaluación de ensayos clínicos según la escala de Jadad.*

Ref.	Estudio-año	Aleat.	Des Aleat.	Dob cie.	Des Dob cie.	Pérdidas.	Total.
(35)	Flammang D, et al. 1999	1	0	0	0	1	2
(36)	VPS 1999	1	1	0	0	1	3
(13)	VASIS 2000	1	1	0	0	1	3
(37)	SYDIT 2001	1	1	0	0	1	3
(38)	VPS-2 2003	1	1	1	1	1	5
(39)	SYNPACE 2004	1	1	1	1	1	5
(40)	Flammang D, et al. 2012	1	1	0	0	1	3
(41)	ISSUE-3 2012	1	1	1	1	1	5

***Aleat=** ¿Aleatorizado?, **Des Aleat** = Descripción de aleatorización, **Dob Cie=** ¿Es un estudio doble ciego?, **Des Dob cie=** Describe como se respeta el doble ciego, **Pérdidas=** Descripción de pérdidas y seguimiento. Puntajes ≥ 3 , indican alta calidad del estudio, por lo tanto, bajo riesgo de sesgos. La descripción de la escala y su puntuación se puede ver en el **Anexo 1**.

Así mismo se realizó la evaluación del riesgo de sesgos mediante la Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgos, como se describe en el **Anexo 2**.

Las siguientes son las figuras de resumen global y de cada estudio individual en cuanto a la evaluación del riesgo de sesgos.

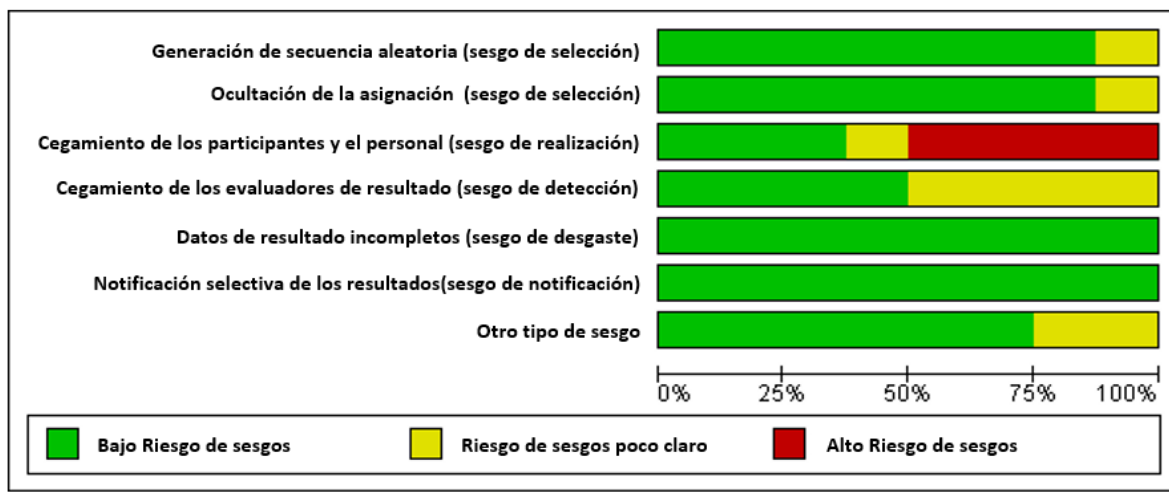


Fig. 2. Gráfica del riesgo de sesgos herramienta Cochrane: Es el resultado del juicio realizado sobre cada escala de riesgo de sesgo presentado como porcentajes globales en el grupo de estudios incluidos.

	Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de los participantes y el personal	Cegamiento de los evaluadores de resultado	Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva de los resultados	Otro tipo de sesgo
Flammang 1999	?	?	-	?	+	+	+
Flammang 2012	+	+	?	+	+	+	+
ISSUE 3 2012	+	+	+	+	+	+	+
SYDIT 2001	+	+	-	?	+	+	+
SYNPACE 2004	+	+	+	+	+	+	?
VASIS 2000	+	+	-	?	+	+	+
VPS 1999	+	+	-	?	+	+	?
VPS-2 2003	+	+	+	+	+	+	+

Fig. 3. Resumen del riesgo de sesgos herramienta Cochrane: Es la evaluación realizada sobre cada escala de riesgo de sesgos para cada uno de los estudios incluidos

8.3 Tamaño de la muestra y características demográficas.

El total de individuos incluidos en la muestra fue de 495 pacientes. De este total, 243 fueron asignados a estimulación con marcapasos y 253 al grupo de no estimulación.

El promedio de edad en los diferentes estudios oscilaba entre 43 – 75 años. El tiempo de seguimiento en promedio en los diferentes estudios oscilaba entre 6-62 meses. (*Ver tabla 4*)

8.4 Comparación de las intervenciones.

Los primeros ensayos clínicos aleatorizados seleccionados en la revisión sistemática inicialmente fueron realizados con diseño abierto (open-label) en el que se comparaban pacientes con SVV por prueba de mesa basculante positiva o test de ATP positivo que se llevaban a estimulación con marcapasos comparado al tratamiento estándar de la época que era realmente poco eficaz. Flammang en 1999, teniendo en cuenta que el test de ATP podía identificar a pacientes con SVV que tuviesen inhibición cardíaca anormal (pausa cardíaca mayor a 10 segundos) debido a hipersensibilidad vagal, siguió durante más de 4 años a un grupo pequeño de pacientes con media de edad de 72 años, que aleatorizó 1:1 a implante de marcapasos para estimulación en modo DDD versus tratamiento convencional de la época; encontró una recurrencia de síncope en el 60% del grupo control y llamativamente ningún paciente del grupo asignado a marcapasos presentó nuevos desmayos durante el seguimiento, lo cual mostró un efecto benéfico estadísticamente significativo a favor de la estimulación con marcapasos con una $P = 0.02$ (35).

El mismo año Connolly y cols publican un estudio aleatorizado llamado VPS (Vasovagal Pacemaker Study) para evaluar el efecto del marcapasos permanente en pacientes con síncope vasovagal severo recurrente; se incluyeron pacientes con al menos 6 episodios sincopales durante su vida, una prueba de mesa basculante positiva con bradicardia relativa (Frecuencia cardíaca final de < 60 lat/min) y fueron aleatorizados a implante de marcapasos bicameral o a no darles tratamiento de estimulación; el modo de estimulación elegido fue DDD-RDR que significa que el marcapasos respondía generando una estimulación de alta frecuencia (100-120 latidos por minuto) en el caso de detectar que la frecuencia cardíaca del

paciente caía rápidamente más allá de determinado valor; el desenlace primario fue primera recurrencia de síncope; fue necesario terminar tempranamente el estudio por marcada diferencia en el evento primario en beneficio del grupo con marcapasos en análisis por intención de tratar y en ese momento con los 54 pacientes aleatorizados se observó una reducción del riesgo relativo para nuevo síncope en un 85,4% al implantar un marcapasos bicameral con marcada significancia estadística ($P < 0.001$), con una tasa de recurrencia del 22% en dos años en el grupo estimulado. En ocurrencia de presíncopes no tuvo impacto similar y tampoco se descarta sesgos por haber sido un diseño sin cegamiento en el que el efecto placebo de tener un marcapasos pudiese influenciar los resultados (36).

En el año 2000, Sutton y cols publicaron como parte del estudio VASIS, un estudio prospectivo, multicéntrico con aleatorización central por computadora, sobre marcapasos bicameral en pacientes con síncope neuralmente mediado con respuesta cardioinhibitoria en la mesa basculante (tipos de respuesta VASIS 2A y 2B) comparado con no implante de marcapasos y sin otro tratamiento específico; el modo de estimulación fue DDI con histéresis (un modo en el que una vez que la frecuencia cardíaca caiga por debajo de 45 lat/min el marcapasos inicia estimulación a una frecuencia básica de 80 lat/min con el objetivo de intentar mantener al paciente en una frecuencia y ritmo normales). Se respetó el principio de intención de tratar; el seguimiento total promedio fue cercano a 4 años, con 42 pacientes aleatorizados (19 a marcapasos y 23 a no estimulación); evaluando el desenlace primario, se evidenció recurrencia de síncope en los primeros 5 meses del seguimiento en un 5% en el grupo con marcapasos bicameral comparado con un 61% de recaída en el grupo sin marcapasos, $P=0.0006$; este beneficio se mantuvo en el resto del seguimiento a largo plazo realizado (13).

En 2001 se publica el estudio SYDIT (the syncope diagnosis and treatment study), un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, en el que se compararon 93 pacientes asignados a un grupo a quienes se implantaba un marcapasos con función DDD versus un grupo que recibía atenolol 100 mg vía oral cada día. Ingresaron pacientes con al menos 3

síncopes en los últimos 2 años y que tuvieran una prueba de mesa basculante positiva con síncope que se acompañara de bradicardia relativa (frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto); el desenlace primario fue primera recurrencia de síncope después de aleatorizados con un promedio de tiempo hasta la primera recurrencia de 390 días para el grupo de marcapasos y 135 días en el grupo de atenolol; se evidenció un efecto significativo en favor del grupo con marcapasos con una recurrencia de síncope del 4.3% Vs 25.5% en el grupo con medicamento, con OR: 0.133 y una $P = 0.004$ (37).

Sorpresivamente en ese momento histórico del tratamiento de síncope vasovagal, el optimismo que se tenía con el uso de marcapasos se opacaría posterior a la publicación de los primeros 2 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados que se realizaron en síncope. El estudio VPS II (Second Vasovagal Pacemaker Study), publicado en 2003, se realizó con 100 pacientes que debían cumplir el criterio de haber sufrido síncope recurrente al menos 6 episodios en la vida, o al menos 3 episodios en los últimos 2 años previos a la aleatorización; además debían tener la prueba de mesa basculante positiva con un producto Frecuencia Cardíaca x Tensión arterial menor a $6000/\text{min} \times \text{mmHg}$. Después de implantar un marcapaso bicameral al total de la muestra, fueron aleatorizados 48 pacientes a estimulación DDD con respuesta a caída de frecuencia Vs 52 pacientes con solo modo de sensado sin estimulación ni respuesta alguna – ODO. A los 6 meses, la recurrencia de síncope en los pacientes en modo DDD Vs modo ODO fue de 33% Vs 42% respectivamente ($P=0.14$), mostrando que no había diferencias significativas en disminuir recurrencias al implantar un marcapasos y en cambio expone a los pacientes a complicaciones como desalojo de los electrodos, taponamiento cardíaco, infecciones y trombosis venosa, motivo por el cual se recomendó no implantar marcapasos como primera línea de manejo en síncope vasovagal recurrente (38).

En 2004 sale publicado el estudio SYNPACE (the vasovagal syncope and pacing trial) que fue un segundo estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado que seleccionó 29 pacientes con síncope vasovagal severo inducido en la mesa basculante (6 episodios durante la vida y al menos 1 episodio después de la mesa basculante), con una

prueba de mesa basculante positiva para síncope con respuesta de asistolia o mixta; a todos les implantó marcapasos y se aleatorizaron a marcapaso encendido en modo DDD (16 pacientes) o a marcapaso apagado en modo OOO (13 pacientes). El análisis se realizó por intención de tratar. Fue un estudio suspendido prematuramente en parte porque cuando se realiza el primer análisis interino con los 29 primeros pacientes que se ingresaron al estudio, se publicaban los resultados del VPS II que no mostraba beneficio con la estimulación del marcapasos, lo cual hacía poco ético continuar el estudio según los autores. Al finalizar el promedio de seguimiento de 2 años, se evidenció una recurrencia de síncope del 50% en el grupo con estimulación de marcapasos contra un 38% en el grupo con el marcapasos apagado ($P = 0.58$ - diferencia no significativa). Aunque se prolongó el tiempo libre de recaída de síncope al utilizar el marcapasos, no fue significativa la diferencia del tiempo a la primera recaída (39). Se trató de otro estudio en contra de implantar marcapasos en síncope vasovagal con las limitaciones de una muestra muy pequeña y criterios de selección que involucraban un subgrupo muy pequeño de pacientes con formas severas de la enfermedad.

Desde el 2012 se han publicado 2 estudios relevantes en el manejo con marcapasos del síncope vasovagal: Flammang y cols en 2012 publican un estudio multicéntrico, aleatorizado, cegando únicamente al paciente, y sin conocerse la causa del síncope; les realiza test de ATP a todos y si la respuesta es positiva (bloqueo sinoatrial o aurículo-ventricular mayor a 10 segundos), le sirve para seleccionar los pacientes con probable etiología vasovagal de los síncope, que ingresarán al estudio y los que posteriormente aleatorizó a dos grupos: estimulación activa con marcapasos bicameral (modo DDD a 70 lat/min) o a marcapasos pero sin estimulación activa (modo AAI con disparo a los 30 lat/min que no evita síncope). La muestra final fue de 80 pacientes, con promedio de edad de 76 años. El seguimiento promedio fue de 16 meses, en los cuales se evidenció recurrencia de síncope en el 21% de los pacientes del grupo de estimulación de marcapasos versus el 66% en el grupo no estimulado, lo cual mostró un HR de 0.25 (Intervalo de confianza 95% 0.12-0.56, $P < 0.05$), anticipando una reducción del riesgo de recurrencia de síncope en un 75% al dar estimulación permanente con marcapasos bicameral (40). Se respetó el principio de intención de tratar, pero como debilidades se remarca la ausencia de cegamiento al grupo investigador.

El estudio ISSUE-3 es el estudio más reciente publicado en síncope vasovagal y estimulación con marcapasos con fortalezas en cuanto al diseño del mismo; fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado. Los criterios de selección incluyeron pacientes mayores de 40 años que hayan presentado al menos 3 episodios sincopales en los últimos 2 años. Se excluyeron pacientes con etiologías de origen cardíaco que pudiesen explicar síncope de origen diferente al neuralmente mediado al igual que pacientes con síndrome del seno carotídeo o bradicardia sintomática inducida por masaje del seno carotídeo. Después de seleccionados los pacientes, 511 se incluyeron en una fase pre-estudio en la cual se les implantaba un monitor de eventos con el cual identificaron 89 pacientes con recurrencias de síncope en el que se evidenciara asistolia (paro sinusal o bloqueo atrioventricular ≥ 3 segundos al momento del episodio) o pacientes sin síncope pero con asistolia ≥ 6 segundos. De los 89 pacientes candidatos a marcapasos, fueron finalmente aleatorizados 77 sujetos a quienes se les implantó un marcapasos bicameral y se asignaron a cualquiera de 2 grupos: 38 pacientes al grupo de marcapasos con estimulación en respuesta a bradicardia y 39 pacientes al grupo de marcapasos con sólo función de sensado. El cegamiento sobre los grupos del estudio se mantuvo a los pacientes y al médico que realizaba el seguimiento clínico. Se realizó seguimiento durante 24 meses para evaluar principalmente recaída de síncope en los grupos de tratamiento. Se respetó principio de intención de tratar. En el grupo de marcapasos sin estimulación la recurrencia de síncope se presentó en 48% mientras que en el grupo de estimulación fue del 21%, con lo cual se evidenció una reducción en el número de recurrencias de síncope en un 57% atribuido a la estimulación con marcapasos, con una $P = 0,039$. El estudio remarca la importancia de seleccionar a los pacientes que tienen mayor potencial de beneficio con el marcapasos basado en la identificación de la asistolia con el monitor de eventos justo al momento de los síncope, lo cual es un grupo reducido (calculado en un 9%) en el amplio espectro de edades y características hemodinámicas del síncope neuralmente mediado (41).

9. Discusión.

El síncope vasovagal es una entidad frecuente que se puede presentar en su manera típica o en otros casos como un síncope que no presenta pródromos o desencadenantes claros y que por lo tanto generan una dificultad en la selección de pacientes que podrían beneficiarse de estimulación con marcapasos. Típicamente la fisiopatología indica que aquellos pacientes con síncope cardioinhibitorio aislado o predominante son los únicos que podrían obtener un efecto benéfico del uso de marcapasos y que los pacientes con componente vasodepresor seguirán teniendo recurrencias frecuentes sin importar si tiene dispositivo implantado o no (42). Además en los últimos 20 años, se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos con diferentes diseños metodológicos (retrospectivos, prospectivos, abiertos, un ciego, doble ciego) que han intentado resolver la pregunta sobre la efectividad del marcapasos en la población de síncope vasovagal recurrente a pesar del manejo médico no farmacológico inicial sin lograr llegar aún a un estándar de tratamiento que permita definir con exactitud el grupo de pacientes que en verdad tendría un beneficio de la estimulación con el marcapasos.

La revisión sistemática realizada nos permitió obtener y evaluar únicamente la mejor evidencia disponible para intentar resolver la pregunta. Por este motivo no se tuvieron en cuenta los múltiples estudios retrospectivos o prospectivos no comparativos (sin grupos control), puesto que sus diseños metodológicos no aportan la fortaleza de evidencia necesaria para dar una conclusión ajustada a la realidad y que esté libre de sesgos importantes que nublen las recomendaciones de las guías.

Incluimos y evaluamos finalmente 8 ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales 4 estudios (13, 35-37) tuvieron un diseño abierto (open label) en el cual no se realizó cegamiento al paciente ni al personal médico de seguimiento, generando alto riesgo de sesgo de realización que en el total de la revisión sistemática se ubica en el 50%. Los otros 4 ensayos clínicos fueron aleatorizados con un diseño en el que se utilizó el doble ciego en 3 de ellos (38, 39, 41) y se realizó cegamiento únicamente al paciente en el estudio restante (40).

Logramos evidenciar que cuando se realizaron los primeros estudios de marcapasos en síncope vasovagal, el diseño era abierto, no había cegamiento y esto se asoció a resultados

de beneficio contundente al realizar estimulación con marcapasos para disminuir recurrencias de síncope. El estudio de Flammang de 1999 (35) por ejemplo, fue el primer ensayo realizado para evaluar el marcapasos en síncope vasovagal y fue a su vez el de más baja calidad al realizar la evaluación de sesgos, pues no se especificaba la manera en que realizó la aleatorización, no se habla sobre la ocultación de la asignación, no se realizó cegamiento a los pacientes ni al personal médico y por lo tanto estaba expuesto a sesgos de selección, de realización y de detección; todo lo anterior pone en duda sus resultados a favor de implantar marcapasos a pacientes con prueba de ATP positiva. Así mismo el estudio VPS (36) realizado en 1999 mostraba deficiencias en su diseño al no realizar cegamiento exponiendo a los resultados a sesgo en la realización y evaluación de los mismos, pues el efecto placebo de haber recibido una intervención quirúrgica para implantar un marcapasos frente a los que no fueron operados podía influir en los resultados favorablemente por el efecto de expectativa del paciente que probablemente influyó en la disminución de los eventos sincopales en el grupo estimulado con marcapasos. Además el estudio VPS fue prematuramente interrumpido en el primer análisis interino por la diferencia marcada del desenlace de recaída de síncope entre los grupos comparados a favor del grupo con marcapasos, lo cual puede llevar a una sobre-magnificación del efecto benéfico del dispositivo. Comparado con el ensayo clínico anterior, el estudio VASIS (13) incluyó una población de mayor edad, mucho más enferma en cuanto a su carga previa de síncope y se realizó un protocolo de mesa basculante diferente; también mostró beneficio en estimular con marcapasos para disminuir recurrencias pero probablemente afectado también por el efecto placebo de tener un dispositivo implantado. En resumen los 4 primeros estudios (abiertos – open label) mostraron todos un beneficio significativo al implantar marcapasos a pacientes con síncope vasovagal pero son difícilmente comparables porque todos tienen características en los criterios diagnósticos de selección (protocolos diferentes de mesa basculante, uno definido por test de ATP), los pacientes eran muy seleccionados y tuvieron una alta probabilidad de sesgo de realización y de evaluación de resultados por la ausencia de cegamiento; el paciente que recibía un marcapasos estaba expuesto al efecto psicológico de tener un dispositivo implantado por personal de salud entusiasta, además que el tratamiento médico no farmacológico de la época no estaba bien estandarizado luego en el grupo control el tratamiento era casi nulo para intentar disminuir recurrencias sincopales.

Por todas las incertidumbres que dejaban los estudios abiertos iniciales, los costos, la condición invasiva de tener que implantar un marcapasos, llevó necesariamente a la realización de ensayos clínicos aleatorizados con características doble ciego en los cuales a todos los pacientes incluidos se les implantaba un marcapasos y básicamente a algunos se les dejaba encendido y a otros en modo apagado (no estimulación), lo cual tiene una connotación ética importante que no tuvo relevancia en los comités de ética al aprobar dichos estudios. Así aparecen los 4 estudios con mayor rigurosidad metodológica: el VPS-2 (38), SYNPACE (39), Flammang 2012 (40) y el ISSUE-3 (41). El estudio VPS-2 fue el estudio con mayor tamaño de muestra de todos los incluidos (100 pacientes), apostando a eliminar el efecto placebo al realizar doble cegamiento, no evidenció beneficio del tratamiento de estimulación con marcapasos respecto a los que no eran estimulados. El estudio SYNPACE terminó corroborando que los pacientes con síncope vasovagal severo recurrente no se beneficiaban del implante de marcapasos en cuanto a disminución de recurrencias se refiere, ya con la rigurosidad metodológica adecuada para dar una evidencia sólida en contra de no utilizar los marcapasos a toda la población de síncope vasovagal de rutina. La explicación probable del porqué el VPS-2 y el SYNPACE fallaron en demostrar beneficio del marcapasos en síncope radica en varios detalles: el SYNPACE fue un estudio interrumpido tempranamente lo cual no permitió desarrollar todo el poder de la muestra pactada en el protocolo para encontrar diferencias significativas; además es muy probable que gran parte de los episodios sincopales que ocurrieron en los dos estudios tuviesen un componente vasodepresor (hipotensión acompañante), para lo cual el marcapasos es completamente inefectivo para evitar un síncope con este tipo de mecanismo; se reconoció en el VPS-2 que no se requería una respuesta cardiorritmizadora pura y clara así como en el SYNPACE solamente el 50% de los pacientes que ingresaron tenían un componente cardiorritmico claro.

Por lo tanto, el gran problema que se presentaba en ese momento de resultados no concluyentes y opuestos entre sí, se basaba principalmente en la forma como se debería seleccionar a los pacientes que más probablemente se podrían beneficiar de un marcapasos. No era claro si únicamente se debería usar la mesa basculante, el Test de ATP, una mezcla de ellas o si se debería emplear otro tipo de dispositivos como el monitor de eventos implantable para evidenciar el problema predominante del paciente cuando tenía un síncope

ambulatorio espontáneo. Para esto hubo una serie de ensayos clínicos pequeños iniciales que estudiaron el tipo de respuestas de cada una de las pruebas con lo que se comprobó que la respuesta en la mesa basculante y en los test de ATP no necesariamente es la misma que ocurre en los síncope ambulatorios o lo que se registra en los monitores de eventos implantables (26-28). Y teniendo en cuenta esto, el uso del monitor de eventos en pacientes con síncope vasovagal está avalado por la guía europea desarrollada en 2009; se da una indicación clase IIA, nivel de evidencia B, para el uso del monitor de eventos implantable con el fin de evaluar la contribución de la bradicardia en pacientes con probable SVV que presentan episodios recurrentes frecuentes o traumáticos antes de proponer el implante de un marcapasos (43).

El estudio ISSUE-3 (41) incluido en la presente revisión sistemática, es hasta ahora el estudio mejor diseñado para probar marcapasos en SVV recurrente. Sin embargo, la población que se tomó incluyó únicamente personas mayores de 40 años y que al momento del síncope se documentara asistolia mayor a 3 segundos en el monitor de eventos o que únicamente con tener asistolia mayor a 6 segundos sin síncope ya fuera criterio para ingresar. Como se mostró previamente el ISSUE-3 evidenció un efecto significativo en la disminución de recurrencias en el grupo que tenía estimulación con marcapasos, logrando disminuir en un 57% las recurrencias. Sin embargo, es importante mencionar que hasta un 25% de los pacientes a 2 años, a pesar de tener un marcapasos funcionando siguen presentando recaídas, lo cual hace pensar que el componente vasodepresor pudiese estar participando en ese porcentaje residual de recurrencias. El grupo que eventualmente el ISSUE-3 mostró beneficio para implantar marcapasos es muy seleccionado, calculado en un 9% de toda la población de síncope vasovagal recurrente. Las características que se pueden obtener de los resultados del estudio incluyen pacientes avanzados en edad (63 años promedio), con historia de síncope recurrentes que arrancaron a edad media o adultos mayores, traumatismos frecuentes por ausencia o mínimos síntomas pródromos y sin importar si la mesa basculante era positiva o negativa. De hecho se evidenció que los pacientes del ISSUE-3 que tenían una prueba de mesa basculante positiva al ingreso, tenían mayor probabilidad de recurrencia de síncope en el seguimiento comparado con los que tenían mesa basculante negativa, lo cual puede ser explicado por una “susceptibilidad a la hipotensión” en el grupo de mesa basculante positiva con mayor posibilidad de tener un componente vasodepresor ambulatoriamente (44).

El ISSUE-3 por lo tanto consideramos es el estudio que podría encaminar el uso de marcapasos a una población seleccionada basada en sus criterios de inclusión. Se debe mencionar un par de dificultades con la aproximación del ISSUE-3 utilizando el monitor de eventos para evaluar los pacientes: a) No es claro que pacientes deberían ir a un monitor de eventos implantable. b) Que tan temprano en el estudio de un síncope se debería utilizar el monitor de eventos para definir necesidad de un marcapasos. c) Teniendo en cuenta que el síncope vasovagal es de curso benigno y usualmente tiende a mejorar, no hay análisis de costoefectividad a largo plazo de utilizar ésta ruta de selección de pacientes.

Finalmente el estudio de Flammang 2012 (40) mereció ser incluido y evaluado en la revisión sistemática pues es el autor que ha intentado comprobar la eficacia del marcapasos en síncope vasovagal con pacientes que fueron seleccionados en base a una prueba de ATP positiva. El test de ATP se usa en síncope inexplicado para poder identificar el grupo a riesgo de desarrollar SVV cardioinhibitorio. Las guías de síncope europeas 2009 lo tienen con indicación III B (ya mencionamos que la respuesta en el test de ATP no es la misma que tenían los pacientes con síncope no provocado identificada en un monitor de eventos). Las guías de estimulación 2013 tienen indicación II B para poner marcapasos a pacientes con síncope inexplicado con una prueba ATP positiva, gracias al ensayo de Flammang. El estudio fue favorable para disminuir recurrencia de síncope en un 75% con el implante de marcapasos. Sin embargo, el cegamiento solo se realizó al paciente, luego el grupo médico evaluador tenía conocimiento de la asignación del funcionamiento del marcapasos de cada grupo, lo cual genera dudas en cuanto a sesgo de evaluación de resultado. Tampoco se comparó lo ocurrido en los pacientes con test de ATP negativo. Además se debe resolver la incógnita sobre si el test de ATP identifica pacientes con síncope vasovagal cardioinhibitorio o si en verdad detecta pacientes ancianos con trastornos del sistema de conducción subyacentes no identificados. Parece ser que la prueba tiene mayor utilidad en identificar pacientes que requieren marcapasos por indicaciones de bradicardia (Enfermedad del nodo, bloqueo AV o hipersensibilidad del seno carotideo) (45).

Los resultados obtenidos son similares a los hallazgos obtenidos por Sud y cols en 2007 quienes realizaron una revisión sistemática de la literatura con meta-análisis evidenciando una clara disminución en la recurrencia de síncope al realizar estimulación con marcapasos en los estudios iniciales abiertos y un efecto neutro en la que no se demostró diferencia significativa cuando se analizaron los estudios con diseño doble ciego (46). Dicho estudio al igual que el meta-análisis de Vyas (47) no incluyeron los estudios de Flammang 2012 (40) y el ISSUE-3 (41); estos dos ensayos son incluidos en nuestra revisión sistemática y aportan evidencia importante para el análisis de las diferentes poblaciones seleccionadas por ellos, con resultados a favor de la estimulación con marcapasos que controvertían los dos únicos ensayos doble ciego realizados hasta la época que no avalaron el uso de estimulación en pacientes con SVV (38, 39). El incluir en nuestra revisión a estos dos estudios se constituye en una fortaleza para nuestro análisis final.

La revisión de literatura que realizamos tiene las siguientes limitaciones:

- La escasa cantidad de estudios disponibles para la revisión.
- No se realizó meta-análisis porque no hacía parte de los objetivos del estudio, sin embargo, se realizará la fase meta-analítica como segunda parte de este proyecto, la cual hará parte de la publicación final.
- Se debe tener en cuenta la limitación en cuanto a validez externa y generalización de los resultados debido a todas las diferencias ya discutidas entre las poblaciones que hicieron parte de la selección de cada uno de los estudios.

10. Conclusiones.

Con la evidencia que se obtuvo a través de esta revisión sistemática de la literatura se pueden realizar las siguientes conclusiones:

- El rol del marcapasos en síncope vasovagal para disminuir recurrencias es aún controversial.
- Los primeros ensayos clínicos sin cegamiento mostraron un beneficio significativo de la estimulación con marcapasos para disminuir recurrencia en síncope vasovagal, pero asumiendo la alta probabilidad de sesgos por tratarse de estudios abiertos.
- Los ensayos clínicos doble ciego basados en el resultado de la mesa basculante mostraron un resultado neutro sin evidencia de beneficio del uso de marcapasos.
- El único grupo por ahora que ha mostrado un probable beneficio con el uso de marcapasos es el seleccionado mediante monitor de eventos al documentar asistolia durante el síncope, pacientes mayores de 40 años y que presenten traumatismos frecuentes con escasos pródromos.
- No es posible realizar recomendaciones sobre el uso de marcapasos en pacientes menores de 40 años.
- Se deben realizar ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con mayor número de muestra que corrobore los hallazgos del estudio ISSUE-3 y confirme la población diana que podría beneficiarse de la estimulación con marcapasos y de paso permitan evaluar diferentes programaciones de marcapasos en la población seleccionada para escoger la que mayor beneficio ofrecerá en términos de recurrencia de síncope.

11. Recomendaciones.

La evidencia obtenida a través de esta revisión sistemática de la literatura, permite realizar las siguientes recomendaciones para la práctica clínica:

- No se recomienda el uso de marcapasos a todas las poblaciones con síncope vasovagal con el fin de disminuir recurrencias sincopales. Parece ser que dar estimulación con marcapasos a mayores de 40 años, con síncope vasovagal recurrente, con escasos síntomas pródromos, traumatismos frecuentes y documento de asistolia durante los eventos sincopales mediante un monitor de eventos podría tener efecto benéfico en cuanto a disminución de recurrencias.
- Es necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos controlados aleatorizados, doble ciego, con mayor tamaño de muestra, cuyo objetivo sea confirmar los hallazgos del estudio ISSUE-3 y determinar la configuración del marcapasos más beneficiosa para el grupo de síncope con asistolia identificado mediante el monitor de eventos.

12. Bibliografía

1. Task Force for the D, Management of S, European Society of C, European Heart Rhythm A, Heart Failure A, Heart Rhythm S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *European heart journal*. 2009;30(21):2631-71.
2. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2011;21(2):69-72.
3. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002;347(12):878-85.
4. Linzer M, Pontinen M, Gold DT, Divine GW, Felder A, Brooks WB. Impairment of physical and psychosocial function in recurrent syncope. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(10):1037-43.
5. The European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and management of syncope reviewed by Angel Moya, MD, FESC, Chair of the Guideline Taskforce with J. Taylor, MPhil. *Eur Heart J*. 2009;30(21):2539-40.
6. Mathias CJ, Deguchi K, Schatz I. Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 patients. *Lancet*. 2001;357(9253):348-53.
7. Chen LY, Benditt DG, Shen WK. Management of syncope in adults: an update. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(11):1280-93.
8. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol*. 2003;91(8):1006-8, A8.
9. 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(11):1172-6.

10. van Dijk N, Boer KR, Colman N, Bakker A, Stam J, van Grieken JJ, et al. High diagnostic yield and accuracy of history, physical examination, and ECG in patients with transient loss of consciousness in FAST: the Fainting Assessment study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(1):48-55.
11. Asensio E, Oseguera J, Loria A, Gomez M, Narvaez R, Dorantes J, et al. Clinical findings as predictors of positivity of head-up tilt table test in neurocardiogenic syncope. *Arch Med Res.* 2003;34(4):287-91.
12. Vallejo M, Hermosillo AG, Marquez MF, Urquidez AK, Sotomayor A, Salas E, et al. Value of symptoms to predict tilt testing outcome in patients with clinical suspicion of vasovagal syncope. *Arch Med Res.* 2007;38(5):579-83.
13. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, 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(3):294-9.
14. 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.
15. Wieling W, Colman N, Krediet CT, Freeman R. Nonpharmacological treatment of reflex syncope. *Clin Auton Res.* 2004;14 Suppl 1:62-70.
16. van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(8):1652-7.
17. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace.* 2009;11(5):671-87.

18. Sheldon R, Rose S, Flanagan P, Koshman ML, Killam S. Risk factors for syncope recurrence after a positive tilt-table test in patients with syncope. *Circulation*. 1996;93(5):973-81.
19. 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.
20. Baron-Esquivias G, Gomez S, Aguilera A, Campos A, Romero N, Cayuela A, et al. Short-term evolution of vasovagal syncope: influence on the quality of life. *International journal of cardiology*. 2005;102(2):315-9.
21. 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(1):13-9.
22. Sra JS, Jazayeri MR, Avitall B, Dhala A, Deshpande S, Blanck Z, et al. Comparison of cardiac pacing with drug therapy in the treatment of neurocardiogenic (vasovagal) syncope with bradycardia or asystole. *N Engl J Med*. 1993;328(15):1085-90.
23. Petersen ME, Price D, Williams T, Jensen N, Riff K, Sutton R, et al. Short AV interval VDD pacing does not prevent tilt induced vasovagal syncope in patients with cardioinhibitory vasovagal syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994;17(5 Pt 1):882-91.
24. Benditt DG, Sutton R, Gammage MD, Markowitz T, Gorski J, Nygaard GA, et al. Clinical experience with Thera DR rate-drop response pacing algorithm in carotid sinus syndrome and vasovagal syncope. The International Rate-Drop Investigators Group. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(3 Pt 2):832-9.
25. 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(2):158-62.

26. Baron-Esquivias G, Pedrote A, Cayuela A, Valle JJ, Fernandez JM, Arana E, et al. Long-term outcome of patients with asystole induced by head-up tilt test. *Eur Heart J*. 2002;23(6):483-9.
27. 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. *European heart journal*. 2006;27(18):2232-9.
28. Deharo JC, Jegou C, Lanteaume A, Djiane P. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or adenosine triphosphate test. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3):587-93.
29. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials*. 1996;17(1):1-12.
30. Higgins P, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011 [updated 2011; cited 2015]. Available from: www.cochrane-handbook.org.
31. Ammirati F, Colivicchi F, Toscano S, Pandozi C, Laudadio MT, De Seta F, et al. DDD pacing with rate drop response function versus DDI with rate hysteresis pacing for cardioinhibitory vasovagal syncope. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1998;21(11 Pt 2):2178-81.
32. Deharo JC, Brunetto AB, Bellocci F, Barbonaglia L, Occhetta E, Fasciolo L, et al. DDDR pacing driven by contractility versus DDI pacing in vasovagal syncope: a multicenter, randomized study. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2003;26(1 Pt 2):447-50.
33. Occhetta E, Bortnik M, Audoglio R, Vassanelli C, Investigators IS. Closed loop stimulation in prevention of vasovagal syncope. Inotropy Controlled Pacing in Vasovagal Syncope (INVASY): a multicentre randomized, single blind, controlled study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups*

on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2004;6(6):538-47.

34. Russo V, Rago A, Papa AA, Golino P, Calabro R, Russo MG, et al. The effect of dual-chamber closed-loop stimulation on syncope recurrence in healthy patients with tilt-induced vasovagal cardioinhibitory syncope: a prospective, randomised, single-blind, crossover study. *Heart*. 2013;99(21):1609-13.

35. Flammang D, Antiel M, Church T, Chassing A, Hamani D, Donal E, et al. Is a pacemaker indicated for vasovagal patients with severe cardioinhibitory reflex as identified by the ATP test? A preliminary randomized trial. *Europace*. 1999;1(2):140-5.

36. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(1):16-20.

37. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, Syncope D, Treatment Study I. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation*. 2001;104(1):52-7.

38. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, 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(17):2224-9.

39. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Specchia 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). *European heart journal*. 2004;25(19):1741-8.

40. Flammang D, Church TR, De Roy L, Blanc JJ, Leroy J, Mairesse GH, et al. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation*. 2012;125(1):31-6.

41. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, 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(21):2566-71.
42. Brignole M. Pacing for neurally-mediated syncope: How to decide? *Cardiology journal*. 2014;21(6):601-5.
43. Task Force m, Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009;11(5):671-87.
44. Sutton R, Brignole M. Twenty-eight years of research permit reinterpretation of tilt-testing: hypotensive susceptibility rather than diagnosis. *European heart journal*. 2014;35(33):2211-2.
45. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Bartoletti A, et al. Clinical features of adenosine sensitive syncope and tilt induced vasovagal syncope. *Heart*. 2000;83(1):24-8.
46. Sud S, Massel D, Klein GJ, Leong-Sit P, Yee R, Skanes AC, et al. The expectation effect and cardiac pacing for refractory vasovagal syncope. *The American journal of medicine*. 2007;120(1):54-62.
47. Vyas A, Swaminathan PD, Zimmerman MB, Olshansky B. Are treatments for vasovagal syncope effective? A meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):1906-11.

Anexos

Anexo 1. Escala de Jadad*

PREGUNTA	SI	NO	MÉTODO INADECUADO
1. ¿El estudio se describe cómo aleatorizado?	1 punto	0 puntos	
2. ¿Se describe el método para definir la aleatorización, y este método es adecuado?	1 punto	0 puntos	-1 punto
3. ¿Se describe como estudio doble ciego?	1 punto	0 puntos	
4. ¿El método para mantener el doble ciego fue adecuado?	1 punto	0 puntos	-1 punto
5. ¿Se describen las pérdidas de seguimiento y abandonos?	1 punto	0 puntos	

*Fuente: Adaptado de Halpern S, M. Douglas. *Jadad scale for reporting randomized controlled trials.. Evidence-based Obstetric Anesthesia. 2005.*

Anexo 2 Herramienta de Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgos⁺

Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección.		
Generación de la secuencia.	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación.	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones antes de asignarlas.
Sesgo de realización.		
Cegamiento de los participantes y del personal <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de realización a causa del conocimiento por parte de los participantes y del personal durante el estudio de las intervenciones asignadas.
Sesgo de detección.		
Cegamiento de los evaluadores del resultado <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.
Sesgo de desgaste.		
Datos de resultado incompletos <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron las los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.	Sesgo de desgaste a causa de la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultado incompletos.
Sesgo de notificación.		
Notificación selectiva de los resultados. <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.	Sesgo de notificación a causa de la notificación selectiva de los resultados.
Otros sesgos.		
Otras fuentes de sesgo.	Señalar alguna inquietud importante acerca del sesgo no abordada en los otros dominios del instrumento. Si en el protocolo de la revisión se prespecficaron preguntas/items particulares, se deberían proporcionar las respuestas para cada pregunta/ítem.	Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.

⁺ Fuente: Adaptado de Higgins P, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011 [updated 2011; cited 2015]. Available from: www.cochrane-handbook.org

Anexo 3. Estudios incluidos.

Estudio 1, Referencia 35.

Título, Autor, País, Año	Is a pacemaker indicated for vasovagal patients with severe cardioinhibitory reflex as identified by the ATP test? A preliminary randomized trial, Flammang D et al, Francia, 1999
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, abierto (open label).
Participantes	Mayores de 18 años. N = 20 pacientes. Todos con síncope por síntomas y ATP positivo (posiblemente vasovagal). Seguimiento 52 meses (4.3 años). Edad promedio 72 años, casi todas mujeres.
Intervenciones	1. MCP bicameral: 10 pacientes 2. Tratamiento usual: 10 pacientes
Medidas de resultados	Recurrencia de síncope en: número de pacientes por cada grupo y porcentaje de recaída en cada grupo.
Resultados	<i>Recurrencia de síncope:</i> 0/10 del grupo con MCP. (0%) 6/10 del grupo de tratamiento usual. (60%) P = 0.02
Conclusiones	El implante de marcapasos puede tener un efecto benéfico en pacientes con síncope vasovagal identificados mediante un test de ATP positivo.

Estudio 2, Referencia 36.

Título, Autor, País, Año	The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope, Connolly SJ et al, Canada, 1999
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, abierto (open label).
Participantes	Mayores de 18 años. N = 54 pacientes. Con síncope vasovagal: al menos 6 episodios durante la vida, prueba de mesa basculante positiva con bradicardia relativa (FC < 60 lat/min sin isoproterenol, o menor de 70-80 con isoproterenol). Edad promedio 43 años

Intervenciones	1. MCP en DDD-RDR: 27 pacientes 2. Tratamiento usual: 27 pacientes
Medidas de resultados	Recurrencia de síncope en: número de pacientes por cada grupo y porcentaje de recaída en cada grupo.
Resultados	<i>Recurrencia de síncope:</i> 6/27 del grupo con MCP. (22%) 19/27 del grupo de tratamiento usual. (70%) P = 0.00002
Conclusiones	El marcapasos bicameral con función de respuesta a caída de frecuencia cardíaca reduce la probabilidad de síncope en pacientes con síncope vasovagal recurrente.

Estudio 3, Referencia 13.

Título, Autor, País, Año	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, Sutton R et al, Italia, 2000.
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, abierto (open label), multicéntrico.
Participantes	N = 42 pacientes. Mayores de 40 años (o menores de 40 años con comprobada falla terapéutica farmacológica), con diagnóstico de Síncope neurocardiogénico severo: más de 3 episodios en los últimos 2 años (último episodio en los últimos 6 meses), y Mesa basculante positiva 2A y 2B (cardioinhibitoria). Edad promedio 59 años
Intervenciones	1. MCP en DDI: 19 pacientes 2. Tratamiento usual: 23 pacientes
Medidas de resultados	Recurrencia de síncope en: número de pacientes por cada grupo y porcentaje de recaída en cada grupo.

Resultados	<i>Recurrencia de síncope:</i> 1/19 del grupo con MCP. (5%) 14/23 del grupo de tratamiento usual. (61%) P = 0.0006
Conclusiones	En un grupo seleccionado de pacientes con síncope vasovagal cardioinhibitorio por mesa basculante, el marcapasos en función DDI con histéresis reduce la posibilidad de síncope. El beneficio se mantiene a largo plazo.

Estudio 4, Referencia 37.

Título, Autor, País, Año	Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. Ammirati F et al, Italia, 2001.
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, abierto (open label), multicéntrico.
Participantes	N = 93 pacientes. Mayores de 35 años, con más de 3 episodios sincopales en 2 años, Mesa basculante positiva para bradicardia relativa (FC menor a 60 lat/min) Edad promedio 58 años
Intervenciones	1. MCP en DDD-RDR: 46 pacientes 2. Atenolol 100 mg cada día: 47 pacientes
Medidas de resultados	Recurrencia de síncope en: número de pacientes por cada grupo y porcentaje de recaída en cada grupo.
Resultados	<i>Recurrencia de síncope:</i> 2/46 del grupo con MCP. (4%) 12/47 del grupo de atenolol. (25%) P = 0.004
Conclusiones	El marcapasos en DDD-RDR es más efectivo que el betabloqueador para prevenir recurrencias sincopales en pacientes con SVV altamente recurrente con bradicardia relativa identificada en mesa basculante.

Estudio 5, Referencia 38.

Título, Autor, País, Año	Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. Connolly SJ et al, Canadá, 2003.
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.
Participantes	N = 100 pacientes. Mayores de 19 años, historia típica de síncope vasovagal recurrente, más de 6 episodios en su vida o más de 3 episodios en los últimos 2 años. Además debían tener una mesa basculante positiva, con producto FC x TA < 6000. Edad promedio 49 años
Intervenciones	1. MCP en DDD-RDR: 48 pacientes 2. MCP en modo ODO (sin estimulación): 52 pacientes
Medidas de resultados	Recurrencia de síncope en: número de pacientes por cada grupo y porcentaje de recaída en cada grupo.
Resultados	<i>Recurrencia de síncope:</i> 16/48 del grupo con MCP DDD-RDR (33%) 22/52 del grupo con MCP sin estimulación (42%) P = 0.14
Conclusiones	El marcapasos no reduce el riesgo de recurrencia de síncope en pacientes con síncope vasovagal. No se recomienda como primera opción en pacientes con SVV recurrente.

Estudio 6, Referencia 39.

Título, Autor, País, Año	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). Raviele A et al, Italia, 2004.
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.
Participantes	N = 29 pacientes. Mayores de 18 años, con síncope vasovagal inducido en mesa basculante (asistólico o mixto), recurrente severo (más de 6 síncope en su vida, ultimo no más de 6 meses) y una recaída después de la mesa basculante. Edad promedio 53 años

Intervenciones	1. MCP en DDD-RDR: 16 pacientes 2. MCP en modo OOO (sin estimulación): 13 pacientes
Medidas de resultados	Recurrencia de síncope en: número de pacientes por cada grupo y porcentaje de recaída en cada grupo.
Resultados	<i>Recurrencia de síncope:</i> 8/16 del grupo con MCP DDD-RDR (50%) 5/13 del grupo con MCP sin estimulación (38%) P = 0.58
Conclusiones	El marcapasos no es superior al manejo sin estimulación para disminuir recurrencias en síncope vasovagal inducido por mesa basculante recurrente y severo.

Estudio 7, Referencia 40.

Título, Autor, País, Año	Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. Flammang D et al, Francia, 2012.
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, único ciego, multicéntrico.
Participantes	N = 80 pacientes. Mayores de 18 años con síncope de origen desconocido + Test de ATP positivo. Edad promedio 75 años
Intervenciones	1. MCP en DDD: 39 pacientes 2. MCP en modo AAI 30x (sin estimulación): 41 pacientes
Medidas de resultados	Recurrencia de síncope en: número de pacientes por cada grupo y porcentaje de recaída en cada grupo.
Resultados	<i>Recurrencia de síncope:</i> 8/39 del grupo con MCP DDD (21%) 27/41 del grupo con MCP sin estimulación (66%) P < 0.05
Conclusiones	El estudio sugiere que en pacientes adultos mayores con síncope inexplicado y test de ATP positivo, la estimulación con marcapasos reduce el riesgo de recurrencia de síncope en un 75%.

Estudio 8, Referencia 41.

Título, Autor, País, Año	Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. Brignole M et al, Italia, 2012.
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.
Participantes	N = 77 pacientes. Mayores de 40 años, con más de 3 episodios sincopales en los últimos 2 años (sincope neuralmente mediado). Todos fueron pacientes que tuvieron un ILR por 1 año, y tuvieron respuesta de síncope con asistolia de más de 3 segundos o sin síncope con más de 6 segundos de asistolia (ISSUE tipo 1: asistolia). Todos síncope espontáneos, sin importar el resultado previo de la mesa basculante entraban si tenían historia clínica sugestiva por guías de Síncope neuralmente mediado.
Intervenciones	Edad promedio 63 años 1. MCP en DDD-RDR: 38 pacientes 2. MCP en modo ODO (sin estimulación): 39 pacientes
Medidas de resultados	Recurrencia de síncope en: número de pacientes por cada grupo y porcentaje de recaída en cada grupo.
Resultados	<i>Recurrencia de síncope:</i> 8/38 del grupo con MCP DDD (21%) 19/39 del grupo con MCP sin estimulación (48%) P = 0.039
Conclusiones	El marcapasos bicameral permanente es efectivo en reducir la recurrencia de síncope en mayores de 40 años con síncope neuralmente mediado severo asistólico. Una reducción absoluta del 32% y relativa del 57% avala ésta medida invasiva para una entidad relativamente benigna.