

Papel de la prueba de adenosina en el síncope de origen desconocido

ADELQUI PERALTA^{FHRS, CCDS}

La adenosina es un nucleótido de purina endógeno que modula diversas funciones fisiológicas. La administración intravenosa rápida tiene un efecto breve, dada su rápida metabolización. Inicialmente se observa bradicardia sinusal, con o sin bloqueo AV, seguido de un período de taquicardia sinusal. (1) Algunos estudios mostraron además activación de fibras excitatorias cardíacas aferentes. (2) Dados estos hallazgos, el fármaco fue usado para investigar los mecanismos del síncope vasovagal y en 1996 Shen y colaboradores describieron la adenosina como un potencial modulador en el síncope vasovagal. (3) En 1997, Flammang y colaboradores usaron ATP en pacientes con síncope de origen desconocido (SOD) recurrente. La tasa de positividad de la prueba (pausa > 10 seg) fue del 41%. A estos pacientes se les recomendó un marcapasos y la tasa de recurrencia en pacientes con marcapasos fue significativamente menor en comparación con los pacientes sin este dispositivo. Es decir que el uso de ATP podría identificar a una población con riesgo de una respuesta cardioinhibidora grave. (4) En el mismo año, Brignole y colaboradores realizaron un estudio similar. La tasa de una respuesta anormal al ATP (pausa > 6 seg) fue del 28%. En el seguimiento, algunos pacientes tuvieron recurrencia del síncope con registro electrocardiográfico de bloqueo AV y, retrospectivamente, el 84% de esta población había tenido una prueba anormal de ATP. El estudio concluyó que algunos pacientes con SOD tenían una hipersensibilidad al ATP manifestada por el desarrollo de bloqueo AV, lo que abría la posibilidad de usar la prueba para identificar a pacientes con síncope de probable etiología bradiarrítmica. (5)

Lamentablemente, estos hallazgos no fueron confirmados en estudios posteriores. Donateo y colaboradores usaron ATP en pacientes con SOD y en aquellos con una prueba positiva (pausa > 6 seg) implantaron un grabador de eventos. En el seguimiento, la mitad de los pacientes tuvieron recurrencias pero con diferentes ritmos registrados además de bradicardia; es decir que el mecanismo del síncope en esta población parece ser heterogéneo. (6) Más aún, el grupo de estudio ISSUE-2 (The International Study of Syncope of Uncertain Etiology) implantó un grabador de eventos en pacientes con síncope recurrente grave de probable etiología vasovagal. La prueba de ATP fue positiva (pausa > 6 seg) en el 29% de los pacientes. En el seguimiento, la presencia de síncope no tuvo relación con el resultado de la prueba de ATP. Los autores concluyeron que la prueba de ATP no tiene valor para predecir terapias. (7)

En el presente número de la *Revista*, Albina y colaboradores comunican su experiencia en el uso de adenosina en pacientes con SOD maligno. (8) El estudio incluyó pacientes de más de 40 años, con un primer episodio de síncope maligno (presencia de traumatismo facial grave) que requirió hospitalización. Se excluyeron pacientes con eventos sincopales previos, así como pacientes con cardiopatía, ECG anormal o con estigmas vasovagales. No hubo grupo control. En el término de 10 años, 29 pacientes fueron incluidos y sometidos a la prueba de adenosina (la cual tiene los mismos efectos que el ATP, pero es más estable a temperatura ambiente). La prueba fue positiva (pausa > 6 seg) en 17 (59%) pacientes, 9 (53%) de los cuales recibieron un marcapasos. En un seguimiento de un poco más de 4 años, sólo dos pacientes (adenosina positivos y sin marcapasos) tuvieron síncope. Los autores concluyen que estos pacientes, con un primer episodio de SOD maligno, representan en el seguimiento una población de riesgo clínico bajo, con una tasa baja de recurrencia, en especial cuando la prueba de adenosina es negativa. Asimismo, sugieren que la prueba de adenosina podría ser de utilidad en esta población.

Este estudio es de suma importancia, ya que presenta un seguimiento de más de 4 años en una población sin cardiopatía, sin características vasovagales, con un primer evento sincopal asociado con traumatismo facial, que presenta una tasa muy baja de recurrencia, independientemente de la terapia usada. Éste es el mensaje fundamental del estudio. Algunos puntos en este trabajo merecen atención. Primero, los autores reconocen las características selectas de la población: pacientes con el primer episodio de síncope maligno con un *work-up* negativo. La tasa de enrolamiento fue baja, menos de 3 pacientes por año. Sin embargo, los autores fueron persistentes en continuar el seguimiento de los pacientes enrolados tempranamente en el estudio. No hubo pacientes perdidos de seguimiento. La malignidad del síncope fue dada por la presencia de traumatismo facial grave. De este modo, se eliminaron pacientes con otros traumatismos, como fractura de cadera o con daño asociado con el episodio, como accidente de tránsito (características que también dan carácter de malignidad). El hecho de incluir pacientes con el primer episodio sincopal tiene enorme importancia, ya que el número de episodios de síncope durante la vida del paciente es la variable de predicción más importante de recurrencia. Para pacientes mayores de 40 años, con uno o dos episodios totales de síncope, sin diagnóstico

y de riesgo bajo, la tasa de recurrencia es del 20% en dos años; tres episodios sincopales aumentan la tasa de recurrencia al 42%. (9) Al elegir una población con el primer evento sincopal, los autores seleccionaron una población con una tasa de recurrencia baja. Ésta es una de las causas por las cuales las guías de síncope recomiendan que una vez determinado que el paciente es de riesgo bajo, con un episodio único sincopal benigno se considere no realizar más estudios. (10)

Para los pacientes como los incluidos en el estudio de Albina y colaboradores, el riesgo proviene de la morbilidad del síncope, del traumatismo asociado con el evento, y de allí surge la necesidad de llegar a un diagnóstico. Los autores agregan, con buen fundamento, que el implante de un grabador de eventos probablemente no sea de utilidad dada la escasa frecuencia de recurrencia. Asimismo, sugieren que tal vez la prueba de adenosina pueda utilizarse en esta instancia. Del presente estudio no queda clara la utilidad de la prueba en esta población. La tasa de recurrencia fue baja en el grupo total sin considerar la terapia indicada o el resultado de la prueba. Los números de recurrencias son bajos en los diferentes grupos para cualquier inferencia estadística, sin considerar el tiempo de seguimiento en cada uno de ellos.

Siguiendo el título del artículo, "Prueba de adenosina en el síncope de origen desconocido: ¿queda algún espacio para su indicación?", de acuerdo con el estudio, para esta población no parece de utilidad. La tasa de recurrencia es muy baja sin importar el resultado de la prueba o la terapia. ¿Cuál es el futuro de la prueba? Un trabajo reciente que estudió pacientes con indicación de marcapasos mostró que la prueba es positiva en el 100% de estos casos. (11) Ahora, estos pacientes ya están en la fase tardía de la enfermedad; el problema radica en aplicar esta prueba en forma temprana para identificar a los pacientes que más tardíamente podrían necesitar un marcapasos. Debemos considerar que aún no sabemos cómo utilizar esta prueba. En estudios futuros sería importante incluir

como terapia en los pacientes hipersensibles no sólo marcapasos, sino también inhibidores directos de la adenosina como las xantinas, las cuales han mostrado en pequeños ensayos no controlados que son efectivas en estos pacientes. (5)

BIBLIOGRAFÍA

1. Lerman B, Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine. Basic and clinical concepts. *Circulation* 1991;83:1499-508.
2. Biaggioni I, Killian TJ, Mosqueda-García R, Robertson RM, Robertson D. Adenosine increases sympathetic nerve traffic in humans. *Circulation* 1991;83:1668-75.
3. Shen WK, Hammill SC, Munger TM, Stanton MS, Packer DL, Osborn MJ, et al. Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:146-54.
4. Flammang D, Church T, Waynberger M, Chassing A, Antiel M. Can adenosine 5'-triphosphate be used to select treatment in severe vasovagal syndrome? *Circulation* 1997;96:1201-8.
5. Brignole M, Gaggioli G, Menozzi C, Gianfranchi L, Bartoletti A, Bottoni N, et al. Adenosine-induced atrioventricular block in patients with unexplained syncope: the diagnostic value of ATP testing. *Circulation* 1997;96:3921-7.
6. Donateo P, Brignole M, Menozzi C, Bottoni N, Alboni P, Dinelli M, et al. Mechanism of syncope in patients with positive adenosine triphosphate test. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:93-8.
7. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, García-Civera R, Moya A, Wieling W, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 2 (ISSUE 2) Group. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27:2232-9.
8. Albina G, Scazzuso F, Sammartino V, Rivera S, Laiño R, Giniger A. Prueba de adenosina en el síncope de origen desconocido: ¿queda algún espacio para su indicación? *Rev Argent Cardiol* 2011;79:9-13.
9. Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Huikuri H, Moya A, Ricci R, Sulke N, Wieling W. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace* 2009;11:671-87.
10. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-71.
11. Parry SW, Chadwick T, Gray JC, Bexton RS, Tynan M, Bourke JP, et al. The intravenous adenosine test: A new test for identification of bradycardia pacing indications? A pilot study in subjects with bradycardia pacing indications, vasovagal syncope and controls. *QJM* 2009;102:461-8.