



**Universidad**  
Zaragoza



**Facultad de Medicina**  
**Universidad** Zaragoza

# Trabajo Fin de Grado

Revisión bibliográfica de la cardioneuroablación para  
el tratamiento del síncope vasovagal

Autor

**Laura Erdociaín Perales**

Directora

Calvo Galiano, Naiara;

Codirectora

Jáuregui Garrido, Beatriz

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología  
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza  
Curso 2023-2024

# ÍNDICE

---

**RESUMEN/ABSTRACT**

---

---

**INTRODUCCIÓN**

---

**1**

---

---

**MATERIAL Y MÉTODOS**

---

**5**

---

---

**RESULTADOS**

---

**8**

---

- Fisiología y anatomía de los plexos ganglionares.
- Selección de los pacientes.
- Procedimiento electrofisiológico
- Técnicas de cardioneuroablación
- Análisis estadístico
- Evaluación de la denervación
- Complicaciones

---

**DISCUSIÓN**

---

**26**

---

---

**CONCLUSIONES**

---

**31**

---

---

**BIBLIOGRAFÍA**

---

**32**

---

## RESUMEN

El síncope se define como una pérdida transitoria del conocimiento debida a una hipoperfusión cerebral, afecta a la calidad de vida, a la salud de los pacientes y además existe recurrencia de los episodios. El síncope vasovagal es el más frecuente, su fisiopatología se basa en una caída de la presión arterial sistémica, siendo la principal causa la reducción del gasto cardíaco por bradicardia refleja o síncope cardioinhibitorio. El tratamiento del síncope vasovagal, según las guías actuales es la estimulación con marcapasos, pero solo en pacientes muy seleccionados.

La cardioneuroablación como tratamiento del síncope vasovagal consiste en la ablación de los plexos ganglionares para neutralizar las vías eferentes vagales mediante radiofrecuencia. Esta técnica tiene una aplicación fisiopatológica de la enfermedad, presenta menos riesgos y además hay resultados prometedores en los estudios, sin embargo no se incluye como tratamiento en las guías de práctica clínica.

El objetivo de esta revisión es proporcionar una descripción general de la literatura existente sobre la base fisiopatológica, el procedimiento, las diferentes técnicas y la eficacia clínica de la cardioneuroablación para el tratamiento del síncope vasovagal. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos y se han analizado los resultados cualitativamente y cuantitativamente mediante el programa SPSS.

La base fisiopatológica de la CNA se basa en que al realizar una lesión transmural por radiofrecuencia se daña los cuerpos parasimpáticos situados en el epicardio, pero solo los axones simpáticos, consiguiendo que la denervación parasimpática sea irreversible y la simpática se regenere y de esta manera no se produce la excesiva respuesta parasimpática. La media de recurrencia de síncope en los artículos analizados fue del 10% durante una media de seguimiento de 24 meses. La técnica más efectiva es la guiada por electrogramas que presenta una recurrencia media de síncope del 5%, siendo el abordaje biauricular el que presenta mejores resultados. Las complicaciones se produjeron en un 2% de los pacientes.

Como conclusión, la CNA es una opción terapéutica que, a corto plazo, muestra mejores resultados y menos complicaciones que la estimulación con marcapasos, aunque se necesitan más estudios que lo avalen.

**Palabras clave:** síncope vasovagal; sistema nervioso autónomo; cardioneuroablación

## ABSTRACT

Syncope is defined as a transient loss of consciousness due to cerebral hypoperfusion, affecting patients' quality of life and health, with a recurrence of episodes. Vasovagal syncope is the most common type, with its pathophysiology based on a drop in systemic blood pressure, primarily caused by a reduction in cardiac output due to reflex bradycardia or cardioinhibitory syncope. According to current guidelines, the treatment for vasovagal syncope is pacemaker stimulation, but only in highly selected patients.

Cardioneuroablation as a treatment for vasovagal syncope involves the ablation of ganglionic plexuses to neutralize vagal efferent pathways using radiofrequency. This technique has a pathophysiological application in the disease, presents fewer risks, and shows promising results in studies. However, it is not included as a treatment in clinical practice guidelines.

The aim of this review is to provide an overview of the existing literature on the pathophysiological basis, procedure, different techniques, and clinical efficacy of cardioneuroablation for the treatment of vasovagal syncope. A bibliographic review was conducted in various databases, and the results were analyzed qualitatively and quantitatively using the SPSS program.

The pathophysiological basis of CNA is that performing a transmural lesion by radiofrequency damages the parasympathetic bodies located in the epicardium, but only the sympathetic axons, achieving irreversible parasympathetic denervation while sympathetic regeneration occurs, thereby preventing excessive parasympathetic response. The average recurrence rate of syncope in the analyzed articles was 10% over an average follow-up period of 24 months. The most effective technique is guided by

electrograms, with an average syncope recurrence rate of 5%, and the bi-atrial approach showing the best results. Complications occurred in 2% of the patients.

In conclusion, CNA is a therapeutic option that, in the short term, shows better results and fewer complications than pacemaker stimulation, although more studies are needed to support this.

**Key words; Vasovagal syncope; Autonomic nervous system; Cardioneuroablation**

## INTRODUCCIÓN

“El síncope se define como una pérdida transitoria del conocimiento debida a una hipoperfusión cerebral y caracterizada por un inicio rápido, una duración corta y una recuperación espontánea completa. “<sup>1</sup>. Podemos clasificar el síncope en neuromediado que incluye el vasovagal, situacional, síndrome del seno carotídeo y formas atípicas; síncope de origen cardiogénico que puede producirse por una arritmia o alguna cardiopatía estructural y síncope por hipotensión ortostática que puede deberse a fallos funcionales y estructurales del sistema nervioso autónomo o desencadenado por fármacos o hipovolemia. <sup>2</sup>

El síncope es una entidad muy común en la población general y es causa frecuente de consulta tanto en atención primaria como en urgencias.<sup>1</sup> La prevalencia del síncope en la población según la guía del síncope de la SEC 2018 es de 9,5 cada 1.000 personas/año, mientras que la incidencia acumulada de síncope durante toda la vida en la población es casi del 50%, siendo mayor en mujeres que en varones. <sup>2</sup>

El pronóstico del síncope en los pacientes jóvenes en los que se descarta una causa arritmica o estructural cardíaca es bueno <sup>1,3</sup>, y en los pacientes que presentan síncope vasovagal (SVV) la supervivencia es la misma que en los pacientes sin antecedentes de síncope. <sup>4</sup>. Sin embargo, los pacientes con síncope, por todas las causas, presentan un incremento del riesgo de muerte, y esto está relacionado en parte con la enfermedad subyacente. <sup>2</sup>

El impacto del síncope en la vida del paciente puede deberse a los traumatismos sufridos en la caída, a la interrupción de la escolarización, de la actividad laboral o de la conducción. Entre las consecuencias personales se incluyen la ansiedad, depresión o el aislamiento social<sup>2</sup>. Según un estudio en población española los pacientes con síncope presentan una peor calidad de vida relacionada con la salud, correlacionándose con el número de recurrencias de síncope.<sup>5</sup>

### **Síncope vasovagal**

El síncope neuromediado, particularmente el síncope vasovagal (SVV), es la causa más frecuente de síncope <sup>1,3,6</sup>, su recurrencia es del 37% a los 24 meses <sup>2</sup> el número de

episodios de síncope en los dos años previos es el predictor más importante de recurrencia.<sup>2</sup> En el SVV es el que se producen mayores recidivas.<sup>6</sup>

La fisiopatología se basa en una caída de la presión arterial sistémica y con ello reducción del flujo cerebral. La caída de la presión arterial ocurre, por definición, por una resistencia periférica total baja o por una reducción del gasto cardíaco, siendo la principal causa de la reducción del gasto cardíaco la bradicardia refleja o síncope cardioinhibitorio.<sup>2</sup>

Actualmente existen varias teorías que tratan de explicar el origen del síncope. En condiciones fisiológicas normales, la función autónoma del corazón se mantiene mediante el equilibrio de los tonos inhibidores (parasimpáticos, nervio vago) y excitadores (simpáticos). En condiciones patológicas este mecanismo no se regula bien produciéndose una excesiva respuesta vagal.

En la teoría periférica que trata de explicar el síncope, se produce una caída del gasto cardíaco probablemente por una venodilatación mayor que una vasodilatación arterial, producida por el ortostatismo u otras situaciones, lo que conlleva una activación de los mecanorreceptores, que son interpretados de manera excesiva como que el paciente tiene una crisis hipertensiva o hipercontractilidad, y por ello se activa el parasimpático y se inhibe el simpático. Otra explicación es que, ante una disminución de la precarga, también por ortostatismo entre otras situaciones, se produce una disminución del llenado ventricular y una estimulación paradójica de los receptores vágales cardíacos, más concentrados en el ventrículo izquierdo produciéndose el reflejo de Bezold-Jarisch que es un reflejo cardioinhibitorio cuya estimulación produce bradicardia e hipotensión.

En algunos estudios sobre los mecanismos etiológicos del síncope vasovagal se ha descubierto que los pacientes tienen una alteración fisiológica que explica la excesiva respuesta parasimpática. En estos estudios existen pacientes que tienen una aumentada expresión a los receptores muscarínicos<sup>7</sup>, otros pacientes con bajos niveles circulantes de adenosina<sup>8</sup>, cuando se produce su liberación tiene una gran avidez por la unión con el receptor y otros presentan alteración a nivel de los barorreceptores<sup>9</sup>.

En la valoración inicial del síncope se debe incluir una historia clínica detallada y exploración física con medición de la tensión arterial y un electrocardiograma. Pueden realizarse otras pruebas adicionales cuando sea necesario como la monitorización electrocardiográfica, ecocardiograma, análisis de sangre o prueba de mesa basculante. Uno de los aspectos más importantes del diagnóstico y estudio del síncope es detectar una causa subyacente grave.<sup>2,3,6</sup>

No existe una referencia estándar para el diagnóstico del SVV, pero hay dos métodos diagnósticos que son indispensables. EL primero es la mesa basculante que proporciona evidencia sobre la susceptibilidad a sufrir un SVV de los pacientes con síncope, así como el mecanismo predominante productor del mismo. La mesa basculante muestra que pueden producirse tres tipos de respuesta vasovagal, cardioinhibitoria con o sin asistolia, vasopresora o mixta<sup>1,2</sup>. La aparición de una respuesta cardioinhibidora durante el episodio provocado durante la tabla basculante y, sobre todo, la aparición de asistolia se describe hasta en el 17,5% de los pacientes que presentan una prueba de mesa basculante positiva.<sup>10</sup> Es importante el diagnóstico mediante ésta, ya que las formas puramente cardioinhibitorias tienen mejores resultados que las formas mixtas <sup>10</sup>.

La otra herramienta indispensable en el diagnóstico del SVV es el Holter insertable, que muestra los cambios espontáneos en el ritmo cardíaco que ocurren durante el síncope. Cuando se describen los hallazgos eléctricos en los pacientes que sufren SVV espontáneamente y tienen un holter implantado, se confirma que la asistolia y/o bradicardia es un componente decisivo que aparece en el 56-58% de los casos. <sup>10</sup>

El tratamiento del síncope se basa en el riesgo del paciente y la identificación del mecanismo causante, ya que la eficacia del tratamiento está determinada por este. La bradicardia refleja que se produce en el síncope cardioinhibitorio es el mecanismo más frecuente<sup>2</sup>. La guía ESC del síncope 2018 recomienda la estimulación con marcapasos para el tratamiento del síncope vasovagal (grado 2A), actualmente, la guía ESC 2021 sobre estimulación cardíaca, lo recomienda con un grado 1A, pero solo debe considerarse en pacientes muy seleccionados: mayores de 40 años, con formas graves de síncope y recurrencias frecuentes o de alto riesgo. Los pacientes tienen que presentar una pausa asistólica espontánea, sintomática y documentadas > 3 segundos o asintomática > 6 s debido a parada sinusal, BAV o la combinación de ambas<sup>11</sup>.



Los resultados del tratamiento con estimulación cardíaca se basan sobre todo en prevenir las recurrencias y no en el pronóstico. Las evidencias en las que se apoya esta guía para pasar de una recomendación 2A a 1A, son tres artículos principalmente: el estudio ISSUE-3<sup>12</sup>, el estudio SPAIN<sup>13</sup> y el estudio de BioSync<sup>14</sup>. A pesar de las recomendaciones, siguen existiendo recurrencias tras la estimulación con marcapasos entre un 25%-9% dependiendo del tipo de estimulación cardíaca <sup>12-14</sup>.

Además, el implante de marcapasos conlleva una serie de complicaciones como son la mal función o dislocación de los electrodos, así como complicaciones asociadas a la implantación, como hematomas, infecciones, neumotórax o pericarditis, eventos que ocurren hasta en un 14% de los pacientes.<sup>15</sup>

La ablación de los plexos ganglionares como tratamiento del SVV es una técnica que consiste en neutralizar las vías eferentes vagales localizadas cerca del nódulo sinusal y auriculoventricular mediante radiofrecuencia y de esta manera impedir una excesiva respuesta parasimpática. Esta técnica tiene una aplicación fisiopatológica de la enfermedad y presenta menos riesgos <sup>2</sup>.

Sin embargo, a pesar de los resultados prometedores de varios estudios, que expondré a continuación, las guías de práctica clínica no incluyen la cardioneuroablación como tratamiento del SVV, debido a que no existe evidencia suficiente para confirmar la eficacia de este tratamiento.

El **objetivo de esta revisión** es proporcionar una descripción general de la literatura existente sobre la base fisiopatológica, el procedimiento, las diferentes técnicas y la eficacia clínica de la cardioneuroablación para el tratamiento del síncope vasovagal.

Dentro de este objetivo planteo otros **objetivos específicos**:

- Comprobar la eficacia en términos de recurrencia de síncope de este tratamiento.
- Explicar la base fisiopatológica de la CNA
- Describir y comparar la eficacia de las diferentes técnicas para realizar la CNA.
- Describir los riesgos y complicaciones de la CNA.
- Investigar los pacientes que podrían beneficiarse de la CNA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **Definición de la pregunta clínica de interés y estrategia de búsqueda**

He realizado una revisión sistemática siguiendo la siguiente estrategia: se buscaron estudios cuya población fueron pacientes con diagnóstico de síncope vasovagal con episodios de síncope recurrente, que se tratasen mediante cardioneuroablación y midieran los resultados en términos de recurrencia del síncope. Se buscaron en diferentes bases de datos artículos observacionales, experimentales y revisiones sobre el tema.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyeron en la búsqueda estudios en humanos, de diseño observacional y experimental, sometidos a cardioneuroablación para tratamiento del síncope vasovagal. Se contemplaron diferentes métodos de abordajes de los ganglios: basados en anatomía, análisis espectral, estimulación de alta frecuencia y mapeo de electrogramas sinusales. Se incluyó la ablación de plexos ganglionares auriculares derechos, izquierdos o ambos y ambos métodos de aproximación. Por último, que midieran el resultado de la CNA en recurrencia de síncope.

Se excluyeron los estudios con una muestra de menos de 10 pacientes, ya que su inferencia estadística no es fiable, estudios sin un seguimiento exhaustivo de al menos 12 meses, ya que es el periodo cuando se producen más recurrencias (ya que la mayor parte de la reinervación ocurre en el primer año) y estudios que se realiza cardioneuroablación para la fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular funcional o sinusal, disfunción ganglionar o bradicardia sinusal.

### **Fuentes de información y búsqueda**

Las bases de datos utilizadas, que se han citado antes fueron: Web of Science, Scopus, PubMed, Cochrane y Nacional Library of Medicine. Estas bases de datos fueron consultadas entre noviembre de 2023 y marzo de 2024. La búsqueda se realizó utilizando las palabras clave, término MESH y operadores booleanos: "Syncope, Vasovagal"[Mesh] AND cardioneuroablation además se utilizó en las bases de datos el filtro especie: humanos.

Se realizó una revisión de las referencias de dos revisiones sistemáticas, incluyéndose aquellos artículos que cumplían criterios de inclusión y no habían sido obtenidos mediante la búsqueda sistemática, también se revisaron los estudios publicados en la última guía del síncope de la SEC 2018.

Con la búsqueda realizada en las bases de datos y excluyendo los artículos duplicados se encontraron un total de 49 artículos. Fueron revisados los títulos y resúmenes de todos los artículos encontrados y fueron evaluados para su inclusión o exclusión. Finalmente fueron incluidos en la revisión 18 artículos.

### **Análisis de los datos:**

Se realizó una tabla, que se expone a continuación <sup>(tabla 1)</sup>, con los 18 artículos revisados y una base de datos en el programa SPSS, incluyendo diferentes aspectos a analizar cuantitativamente y cualitativamente: diseño, número de casos con SVV, técnica realizada, plexos ganglionares objeto de CNA, abordaje auricular, porcentaje de recurrencia de síncope y periodo de seguimiento.

Se analizaron los 18 artículos mediante el programa SPSS, se realizó una media ponderada de la recurrencia de síncope y de los meses de seguimiento. Se hallaron las estadísticas descriptivas y percentiles de las diferentes técnicas de CNA y los diferentes abordajes. Mediante la prueba de Kruskal-Wallis se comprobó que los resultados eran estadísticamente significativos.

Autor, revista, año	Diseño	VVS Casos (n)	Técnica de CNA	CNA ganglios objetivo	Abordaje	Recurrencia de síncope	Seguimiento (meses)
Pachón Europace 2011 <sup>17</sup>	obs	VVS=43	SA + AA	RAGP, RIGP, LIGP	BiA	7%	22
Pachon. CAE 2020 <sup>18</sup>	obs	VVS=25 FaPV=58	SA + AA	RAGP, RIGP, LIGP	BiA	0% grupo de VVS	40
Calo JICE 2020 <sup>19</sup>	obs	VVS=18	EGM +AA	RAGP, RIGP	RA	16%	34
Aksu JICE 2019 <sup>20</sup>	Obs	VVS=20	Grupo a: AA + HFS Grupo B: EAM	Ao-SVC GP, RSGP, RIGP, PMLGP, LSGP, MTGP, LIGP	BiA	Grupo a: 10% Grupo B: 0% EAM(EGM) Total: 10%	20
Aksu JICE 2021 <sup>21</sup>	Obs	VVS=46,	Grupo A: HFS +SM+ AA Grupo B: EAM+AA	Bia=RAGP, RIGP, LSGP, LIGP RA=RAGP, LIGP	BiA=43 RA=3	5%	15
Aksu JICE 2021 <sup>22</sup>	RCT	VVS=51 Control=50	EAM +AA	Ao-SVC GP, RSGP, RIGP, PMLGP, LSGP, MTGP, LIGP	BiA	VVS=2% Control=10% Total: 11%	22
Piotrowski Auton Neurosci 2021 <sup>23</sup>	Obs	VVS= 20	AA + FEGM	RAGP, RIGP SVC GP	BiA	0%	12
Piotrowski JACC Clin Electrophysiol 2023 <sup>24</sup>	RCT	VVS=24 Control=24	AA + FEGMs	RAGP, PMLGP	BiA	VVS= 8% Control=54 %	24
Yao Circ AE 2012 <sup>25</sup>	obs	VVS=10	AA + HFS	LSGP, RAGP, LIGP	LA	0%	30
Hu Hearth Rythm 2019 <sup>26</sup>	obs	VVS= 115	AA + HFS	RAGP, RIGP, LIGP, LSGP	LA	4%	21
Hu et al Auton Neurosci 2021 <sup>27</sup>	Obs	VVS=28 14 grupo A 14 grupo b	AA + HFS	A: LSGP -LIGP - RIGP - RAGP; B: RAGP - LSGP - LIGP - RIGP	LA	A= 0% B= 0%	16
Sun JAHA 2016 <sup>28</sup>	obs	VVS=47	HFS=10 AA=37	RAGP, RIGP, LIGP, LSGP, LIGP	LA	O (HFS) 13 % (AA)	36
Tu, hearth rithm 2022 <sup>29</sup>	Obs	VVS=123	AA + HFS	LSGP, LIGP, RAGP, RIGP	LA	26,8%	48
Xu Clinical Medicine 2022 <sup>30</sup>	obs	VVS=108	HFS= 66 AA=42	LSGP, LIGP, RAGP, RIGP, CSMGP	LA	HFS= 28% AA=10% Total:16%	15
Huang Clinical Cardiology 2020 <sup>31</sup>	obs	VVS=49	AA	LSGP, LIGP, RAGP, RIGP	LA	8%	16
Candemir Anatol J Cardiol 2022 <sup>32</sup>	Obs	VVS= 23	AA	RAGP, RIGP	RA	4%	12
Silva Rev Port Cardiol. 2023 <sup>33</sup>	Obs	VVS=19	AA	RAGP, LSGP, LIGP, RIGP, RSGP	LA	11%	21
Debruyne CAE 2020 <sup>34</sup>	Obs	VVS=31	AA + TAC (caRDN)	RAGP, RIGP	RA	5%	12

**Tabla 1.** Cuadro resumen de los artículos revisados. Obs: observacional; RCT: estudio randomizado controlado; VVS: síncope vasovagal; CNA: cardioneuroablación; SA: análisis espectral; AA: abordaje anatómico; HFS: estimulación de alta frecuencia; EGM: electrogramas, FEGM: electrogramas fraccionados auriculares ; GP: plexos ganglionares; RAGP derecho anterior GP; RIGP: derecho inferior GP; LIGP: izquierdo inferior GP; LSGP: izquierdo superior GP; GP; RSGP: derecho superior GP; IVC-LAGP r interventricular izquierdo anterior GP, SVC GP Vena cava superior GP;; PMLGP: plexo ganglionar izquierdo posteromedial LA, aurícula izquierda;; RA: aurícula derecha; BiA: biauricular

## RESULTADOS

### 1. FISIOLÓGÍA Y ANATOMÍA DE LOS PLEXOS GANGLIONARES:

El sistema nervioso autónomo cardíaco (SNA) se divide anatómicamente en un componente extrínseco que proporcionan conexiones entre el sistema nervioso central y el corazón, y un componente intrínseco, que consta de neuronas ubicadas en la superficie epicárdica o incrustadas en la almohadilla grasa epicárdica.

El cuerpo de la neurona parasimpática se inserta en la grasa epicárdica, principalmente en la pared auricular y en los plexos ganglionares epicárdicos, mientras que el soma de la simpática se une en los ganglios dorsales paravertebrales y solo los axones llegan hasta la aurícula.

Por ello, cuando se realiza la lesión transmural por radiofrecuencia se dañan los cuerpos parasimpáticos, pero solo los axones simpáticos, de esta manera la denervación parasimpática es irreversible y la simpática se regenera. (Imagen 1)

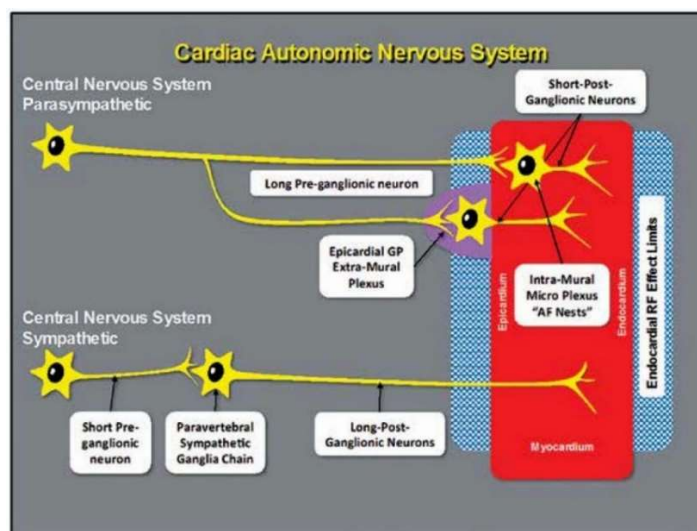


Imagen 1: esquema del sistema nervioso autónomo Arch Med Sci 2021;17(6):1716-1721

Podemos considerar tres ganglios como los principales en la cardioneuroablación, ya que contienen el mayor número de ganglios autónomos: el aorto-cava ubicado entre la vena cava superior medial y la raíz aórtica; el ubicado entre la vena pulmonar superior derecha y la aurícula (ligamento de Marshall) y el posteromedial alrededor del ostium del seno coronario. Básicamente son siete ganglios: los cuatro relacionados con las venas

pulmonares, el del ligamento de Marshall, el aorto-cava y el posteromedial de la aurícula izquierda. (imagen 2 y 3)

El número de neuronas que hay en los ganglios derechos es muy superior al de los ganglios izquierdos tanto es así que se considera que el 70% de las neuronas colinérgicas están en los ganglios derechos además se han demostrado que las conexiones de la aurícula derecha a la aurícula izquierda son muy importantes sin embargo de la aurícula izquierda a la aurícula derecha son pequeñas. La cantidad de neuronas que tiene cada núcleo es diferente y la estrategia utilizada en la ablación de los plexos va a influir en la respuesta.

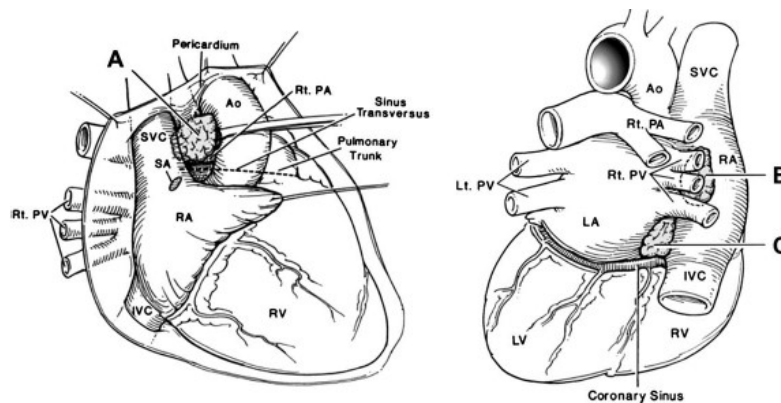


Imagen 2: vista de los 3 ganglios principales. A: ganglio aorto cava, B: ganglio entre la vena pulmonar superior derecha y la aurícula derecha y C el posteromedial. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, Jatene AD. "Cardioneuroablation"--new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. Europace. 2005 Jan;7(1):1-13

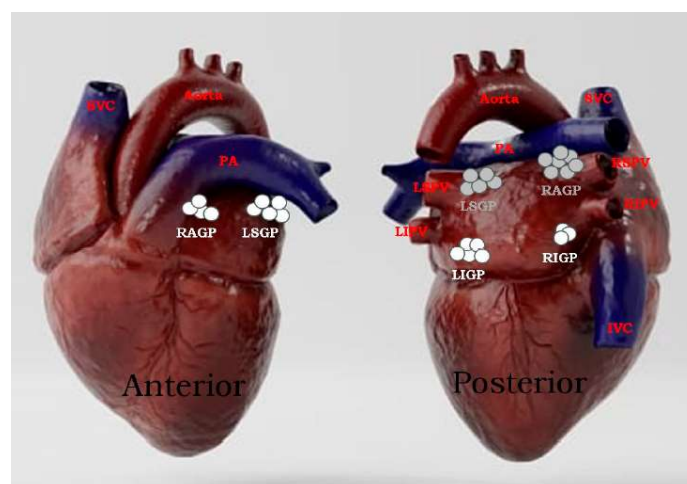


Imagen 3: vista anterior y posterior de los 4 ganglios relacionados con las venas pulmonares: El GP anterior derecho (RAGP), El GP superior izquierdo (LSGP), El GP inferior derecho (RIGP), La GP inferior izquierda (LIGP). Yarkoni, M.; Rehman, Wu; Bajwa, A.; Yarkoni, A.; Rehman, Au Procedimientos de ablación del plexo ganglionar para tratar el síncope vasovagal. En t. J. Mol. Ciencia.2023,24, 13264.

## **2. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES**

Los pacientes sometidos a CNA presentan episodios de síncope espontáneos y recurrentes con síntomas significativos que son refractarios a tratamiento conservador como maniobras de contrapresión y tratamiento farmacológico, además los pacientes no presentan cardiopatía estructural.

La media de edad de los pacientes de los estudios se situaba entre los 32 - 52 años. Respecto a la edad, la guía del síncope recomendando la estimulación cardíaca con marcapasos para reducir la recurrencia del síncope en pacientes mayores de 40 años, por tanto, la CNA puede ser una alternativa para los pacientes menores de 40 años o los pacientes mayores de 40 años que rechacen el marcapasos.

En la mayoría de los estudios el síncope este confirmado mediante la prueba de inclinación de la mesa basculante (HUT) e incluyen a los pacientes con tipo cardioinhibitoria y/o mixto (tipo 1 y 2), sin embargo, hay estudios que incluyen la respuesta vasodepresora pura (tipo 3). Un estudio de Tu et al. pone en duda la eficacia de la mesa basculante como criterio de selección de los pacientes y proponen la capacidad de desaceleración nocturna estudiada con un holter como criterio de selección.

## **3. PROCEDIMIENTO ELECTROFISIOLÓGICO:**

Los pacientes pueden someterse a un procedimiento de CNA bajo sedación consciente o anestesia general, y puesto que se accede a las cavidades izquierdas, los pacientes son anticoagulados para el procedimiento. Los catéteres se introducen habitualmente por vena femoral utilizando la técnica de Seldinger, el número y tamaño ( 4-8mm) de los catéteres introducidos es variable, éstos son guiados por escopia hasta diferentes puntos del endocardio, pudiendo registrar la señal eléctrica de la zona del corazón o realizar estimulación. Se utiliza un catéter multipolar para obtener el modelo electroanatómico y unos pocos autores utilizan la fluoroscopia como guía anatómica. A continuación, una vez localizados los GP objetos de CNA por diferentes técnicas que se desarrollan a continuación, se introduce un catéter específico que mediante una corriente de radiofrecuencia produce la ablación.

## 4. TÉCNICAS DE CARDIONEUROABLACIÓN

### 4.1 Análisis espectral:

El primer artículo que propone el uso de la cardioneuroablación para tratar el síncope neuromediado cardioinhibitorio se publicó por **Pachón et al. en 2005**<sup>35</sup>. En este primer estudio, propusieron el **método guiado espectral** para la identificación de los plexos ganglionares (GP) que se basa en el estudio del espectro de los potenciales endocárdicos. El análisis de éstos se realizó mediante la Transformada Rápida de Fourier (FFT), se encontraron dos tipos de miocardio auricular: el compacto que presenta un espectro homogéneo con una frecuencia principal en torno a los 40 Hz y el fibrilar que presenta un espectro segmentado heterogéneo y grueso con varias fracciones que tienen frecuencias superiores a 100 Hz desplazando su FFT hacia la derecha. En el lugar donde las fibras parasimpáticas entran en la pared auricular se produce un cambio en la conducción miocárdica de compacto a fibrilar pudiendo detectar la ubicación de los GP.

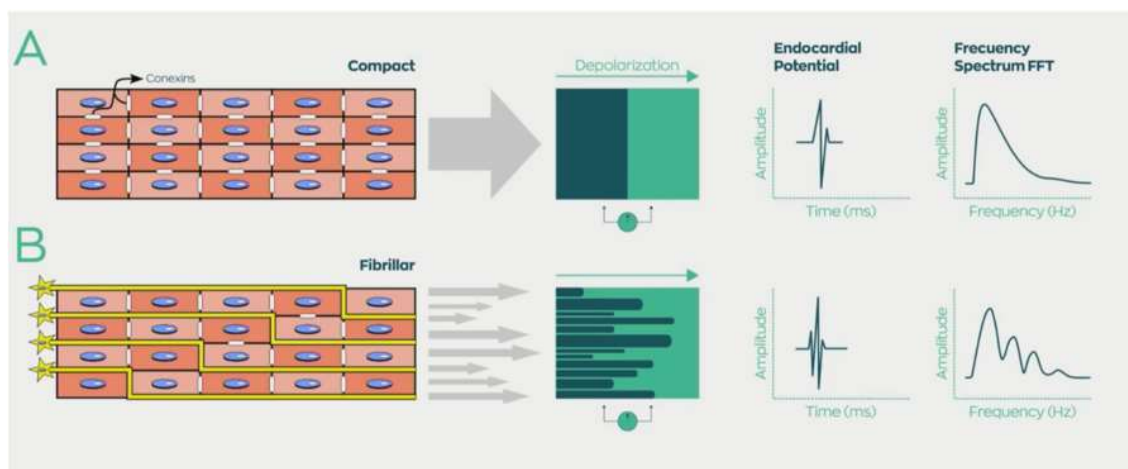


Imagen 4: esquema de la interfase entre el sistema nervioso autónomo y el miocardio auricular. Pachon, J. C., Pachon, E. I., Pachon, J. C., Lobo, T. J., Pachon, M. Z., Vargas, R. N., & Jatene, A. D. (2005). "Cardioneuroablation"--new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation.

En el 2011, **Pachón et al.**<sup>17</sup> publicó otro estudio con resultados a largo plazo de 47 pacientes. Para localizar los puntos de CNA se realizó un **análisis guiado espectral** junto a un software compatible para lograr un mapeo electroanatómico a tiempo real.

(Imagen 5)



A continuación, se realizó la ablación de los sitios con miocardio fibrilar, además se realizó ablación anatómica en las áreas relacionadas con las bolsas de grasa epicárdicas: entre la aorta y la vena cava superior, entre las venas pulmonares derechas y la AR y en la parte inferior del tabique interauricular posterior.

Únicamente tres (6,9%) de todos los pacientes, sufrieron síncope durante el seguimiento de 22 meses.

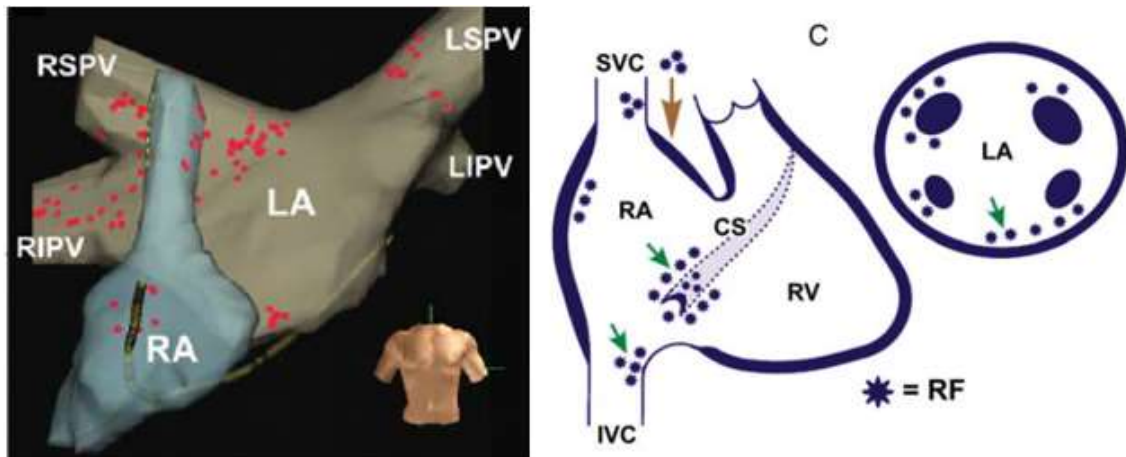


Imagen 5: Mapeo electroanatómico. Los puntos rojos corresponden al miocardio fibrilar. Esquema de los principales lugares de liberación de radiofrecuencia durante la CNA. "*Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, Lobo TJ, Pachon JC, Santillana TG. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. Europace. 2011*"

En otro estudio longitudinal prospectivo de **Pachón et al.** de 2020 <sup>18</sup>, se sometieron a CNA a 83 pacientes muy sintomáticos, de los cuales 25 presentaban síncope neuromediado y el resto fibrilación auricular paroxística. La técnica utilizada fue la identificación de los GP mediante **mapeo guiado espectral y localización anatómica**, expuesta anteriormente. En un seguimiento de 40 meses, ningún paciente del grupo de síncope neuromediado había presentado ningún episodio nuevo de síncope.

#### 4.2 Abordaje guiado por electrogramas

El abordaje guiado por electrogramas fue descrito originalmente por N.Lellouche, relacionó la morfología del electrograma con la respuesta parasimpática en el momento de la CNA, Se realiza una reconstrucción electroanatómica con el software CARTO, este sistema de cartografía adquiere la localización del electrodo de la punta del catéter junto con su electrograma local y reconstruye un mapa electroanatómico . Con este sistema

delimitó 3 tipos de electrogramas: electrograma normal, electrogramas de bajo voltaje fragmentado (LAFE) los que presentaban 4 o menos deflexiones de menos a 0,7mv y electrogramas fragmentados de alto voltaje (HAFE) los que presentaban más de 4 deflexiones y con un voltaje mayor a 0,7mv. (Imagen 6) Los electrogramas HAFE predijeron una respuesta vagal en el momento de la ablación.

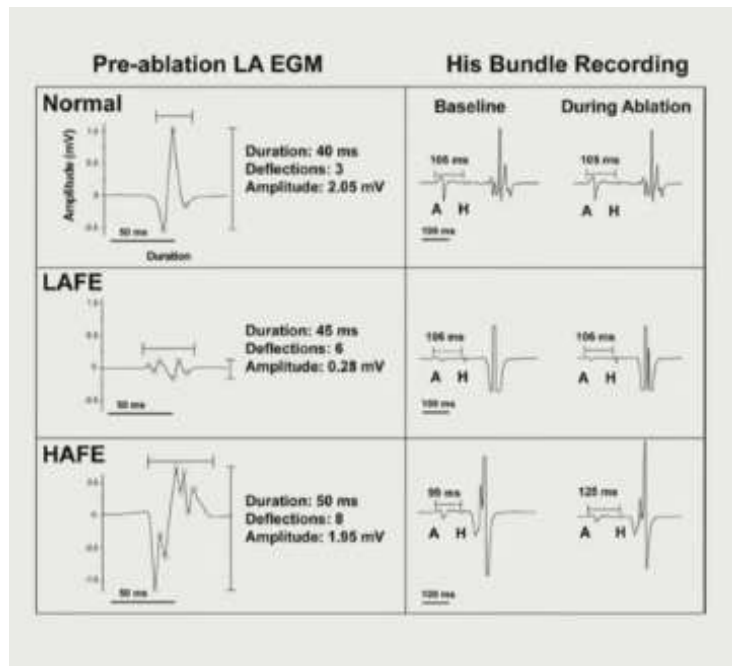


Imagen 6: Electrogramas normales, LAFE y HAFE. Lellouche, N., Buch, E., Celigoj, A., Siegerman, C., Cesario, D., De Diego, C., Mahajan, A., Boyle, N. G., Wiener, I., Garfinkel, A., & Shivkumar, K. (2007). Functional characterization of atrial electrograms in sinus rhythm delineates sites of parasympathetic innervation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(14), 1324–1331.

**Calo et al.** <sup>19</sup> basándose en el método de N.Lellouche realizó la CNA de los GP de la **aurícula derecha** localizados mediante la identificación previa de electrogramas fraccionados de alta amplitud (HAFE, número de desviaciones  $\geq 4$ , amplitud  $\geq 0,7$  mV y duración  $\geq 40$  ms) en dicho sitio, y diferenciarlos de electrogramas normales (número de desviaciones  $< 4$  o duración  $< 40$  ms), la reconstrucción se llevó a cabo con el sistema CARTO (imagen 7). Realizó un seguimiento de 18 pacientes durante una media de 34 meses en los cuales el 16,6% de los sujetos experimentaron síncope.

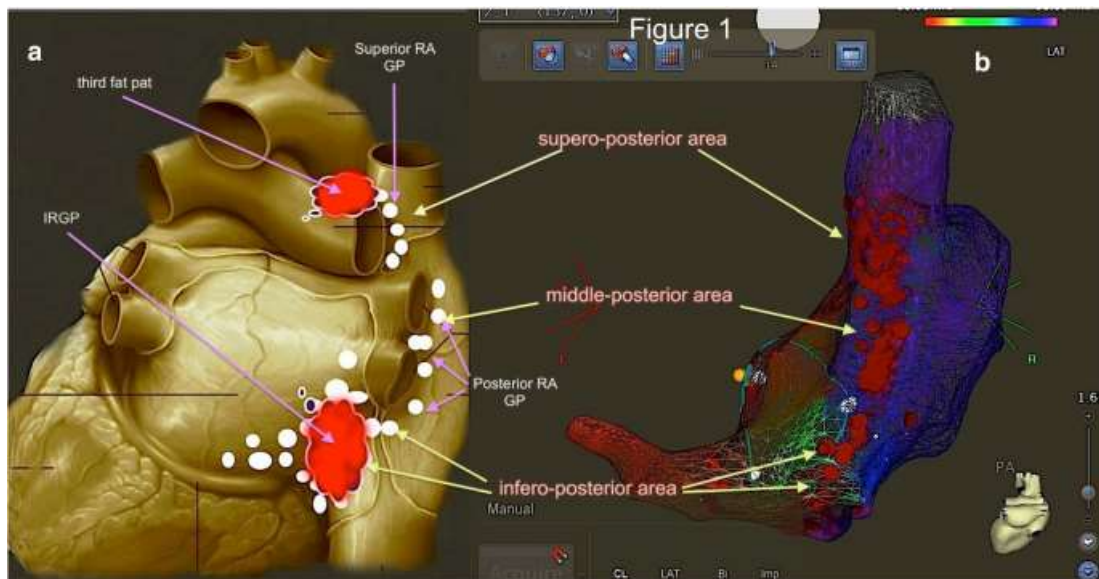


Imagen 7: Modelo anatómico (a) de la pared posterior de las aurículas humanas con localización topográfica de los plexos ganglionares más importantes colocados en la aurícula derecha (puntos blancos), especialmente aquellos conectados anatómicamente y funcionalmente con los plexos ganglionares inferiores derechos (IRGP) y el de la tercera almohadilla de grasa (puntos rojos). CARTO 3 mapa anatómico rápido (b) de la pared posterior de la aurícula derecha (los puntos rojos representan el sitio del pulso de RF). Calo L, Rebecchi M, Sette A, Sciarra L, Borrelli A, Scara A, Grieco D, Politano A, Sgueglia M, De Luca L, Martino A, Panattoni G, Golia P, Turrisi OV, Knowles M, Strano S, de Ruvo E. Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi to treat cardioinhibitory neurocardiogenic syncope: a long-term follow-up prospective study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021 Sep;61(3):499-510.

**Aksu et al**<sup>20</sup> en su estudio quería comprobar la eficacia de una nueva técnica basada en electrogramas fragmentados. Participaron en el estudio 20 pacientes con SVV refractario a tratamiento convencional. Para ello comparó **dos grupos** de paciente en los que se realizó la CNA con diferentes técnicas: en 12 de estos pacientes se realizó **un mapeo electroanatómico (EAM)** utilizando un enfoque basado en señales, mientras que 8 pacientes se sometieron a una CNA combinada utilizando una combinación de **estimulación de alta frecuencia y análisis espectral**.

En la **técnica EAM** se crearon mapas electroanatómicos tridimensionales de ambas aurículas analizando los electrogramas endocárdicos bipolares que se dividieron en: electrograma auricular normal (con <4 desviaciones); electrograma fraccionado de baja amplitud, con  $\geq 4$  deflexiones y una amplitud < 0,7 mV; y electrograma fraccionado de alta amplitud, con  $\geq 4$  deflexiones y una amplitud  $\geq 0,7$  mV (Imagen 8). Los sitios que presentan un patrón fraccionado son sitios de probables GP tanto en la aurícula izquierda como en la derecha y fueron objetivos de la ablación.

Durante la CNA si la administración de energía por radiofrecuencia inducía alguna respuesta vagal (asistolia > 2 s, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado o intervalo RR aumentado en un 50 %) en 10 segundos, se administraba energía adicional durante al menos 30 segundos hasta la inhibición de la respuesta vagal.

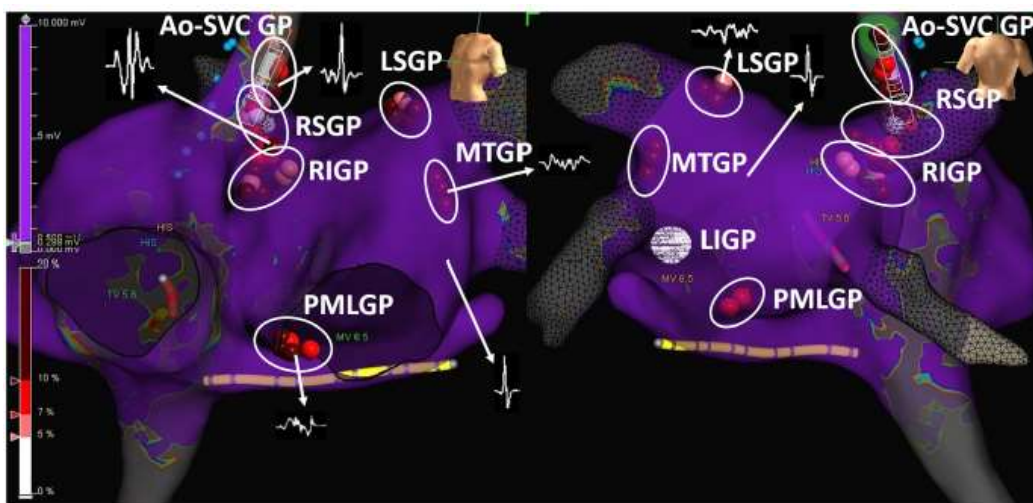


Imagen 8: Localización de plexos ganglionares a partir de electrogramas fragmentados. Aksu T, Guler TE, Mutluer FO, Bozyel S, Golcuk SE, Yalin K. Electroanatomic-mapping-guided cardioneuroablation versus combined approach for vasovagal syncope: a cross-sectional observational study. J Interv Card Electrophysiol. 2019 Mar;54(2):177-188.

Además, en ambos grupos se realizó ablación anatómica empírica final entre la raíz aórtica y la vena cava superior medial, entre las venas pulmonares derechas y la aurícula derecha, y en el tabique inferoposterior interauricular. La mediana de supervivencia libre de eventos fue comparable entre los dos grupos. En ningún caso se produjo un episodio de síncope en el seguimiento de los primeros 6 meses. En el grupo de abordaje combinado, se produjeron nuevos episodios de síncope en dos pacientes después de 12 meses de seguimiento.

**Aksu et al.<sup>21</sup>** Este mismo autor, más adelante, volvió a realizar un estudio prospectivo comparando 46 pacientes con SVV sometidos a CNA utilizando estas dos metodologías ya nombradas: **combinada con estimulación de alta frecuencia y análisis espectral y guiada por EAM**. En la mayoría de los pacientes la CNA fue biauricular (43) y solamente en 3 fue exclusiva del lado derecho. Durante el periodo de seguimiento de 15 meses solo dos pacientes (5%) sufrieron síncope.

En el 2021, **Aksu et al.**<sup>22</sup> realizó el primer **estudio que comparó la CNA con el tratamiento médico para el VVS** cardioinhibitorio inscribió a 101 pacientes, 51 de los cuales se sometieron a CNA y 50 recibieron terapia conservadora. La técnica utilizada fue mapeo electroanatómico (EAM) descrito anteriormente.

Se observó síncope en 12 (11,8%) casos. Se compararon las tasas de recurrencia entre 19 pares durante una media de seguimiento de 22 meses. Se observó recurrencia del síncope en 8 de 19 pacientes con tratamiento conservador en comparación con 2 de 19 en el grupo de CNA. La supervivencia libre de síncope a 4 años fue del 86% en el grupo de CNA en comparación con el 50% en el grupo de terapia conservadora.

En 2021 **Piotrowski et al.**<sup>23</sup> realizó un estudio con 20 pacientes con SVV, la estrategia de CNA se basó en la localización anatómica de los GP, combinado con la identificación de electrogramas bipolares fragmentados mediante el sistema CARTO 3, basándose en los sitios definidos por Aksu anteriormente. La ablación siempre se inició en el antro anterior de la vena pulmonar derecha, donde habitualmente se ubica el GP anterior derecho (RAGP). A continuación, se realizó la ablación de la parte inferoposterior del tabique intraauricular, donde generalmente se localiza el plexo ganglionar de la aurícula izquierda posteromedial (PMLGP), por último, se realizó la ablación en la unión entre la aurícula derecha y la vena cava superior (imagen 9), con un abordaje biauricular. Durante 12 meses de seguimiento no hubo ningún episodio de síncope espontáneo.

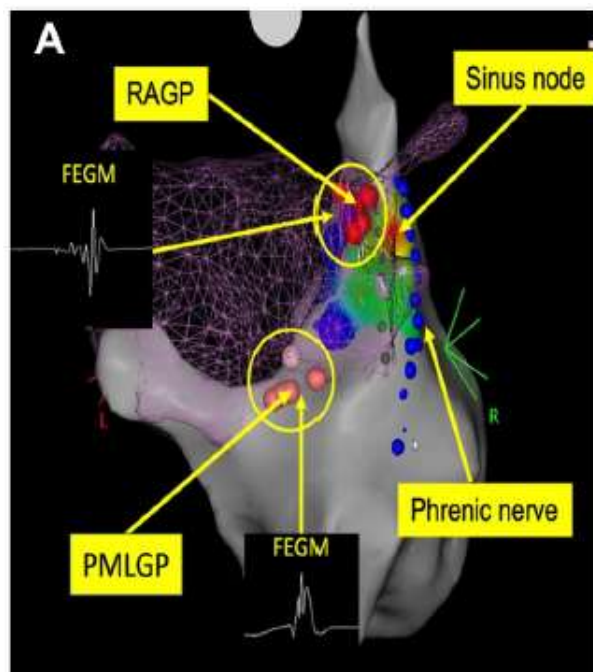


Imagen 9: mapa CARTO con aplicaciones de radiofrecuencia (RF) realizadas desde las aurículas derecha e izquierda en el plexo ganglionar anterior derecho (RAGP) y el plexo ganglionar izquierdo posteromedial (PMLGP) y un ejemplo de electrogramas auriculares fragmentados (FEGM). Piotrowski R, Żuk A, Baran J, Sikorska A, Kryński T, Kułakowski P. Cardioneuroablation changes the type of vasovagal response in patients with asystolic reflex syncope. Auton Neurosci. 2021 Nov;235:102838.

En 2023 **Piotrowski et al.**<sup>24</sup> realizó un **estudio controlado aleatorio**, 48 pacientes con VVS refractario fueron asignados al azar para **tratamiento con CNA o conservador**. La técnica utilizada y los GP abordados fueron los mismos que en el anterior estudio descrito por este autor. Después de 2 años de seguimiento, la CNA se asoció con una disminución significativa del síncope (grupo CNA: 8 % frente al grupo control: 54 %) y una mejor calidad de vida.

#### **4.3 Estimulación de alta frecuencia**

La técnica de detección y ablación de los plexos ganglionares por HFS se basa en la identificación de áreas que contienen nervios parasimpáticos mediante la detección de una respuesta vagal en respuesta a la estimulación. Cuando se aplica HFS a las aurículas se producen dos tipos de respuesta: la primera, una respuesta vagal, definida como una prolongación importante de los intervalos PR o RR que localizan sitios de innervación vagal; o una respuesta normal, caracterizada por fluctuaciones nulas o insignificantes en los intervalos PR o RR, de miocardio auricular.

En 2012, **Yao et al.**<sup>25</sup> identificó los plexos ganglionares mediante **estimulación de alta frecuencia**, aplicando a través de un catéter una frecuencia de aproximadamente 20 Hz, un voltaje de 10 a 20 V y una duración de pulso de 5 ms. Tras identificar los posibles GP se aplicó radiofrecuencia para reproducir una respuesta vagal, definida como asistolia ventricular transitoria, bloqueo AV o intervalo RR aumentado en un 50% y así confirmarlos. La principal limitación de este método es la inducción involuntaria de FA.

En este estudio Yao realizó la cardioneuroablación a 10 pacientes con VVS sintomático. **La denervación del plexo ganglionar se realizó exclusivamente en la aurícula izquierda** alrededor de las entradas de las venas pulmonares. Durante el seguimiento medio de 30 meses, ninguno de los pacientes tuvo un episodio de síncope o complicación relacionada con el procedimiento. Curiosamente en este estudio, la cardioneuroablación también fue eficaz en los pacientes con VVS con respuesta vasodepresora.

Un estudio posterior realizado por **Hu et al.**<sup>26</sup> en 2019 basándose en los buenos resultados de la CNA simplificada a la aurícula izquierda de Yao et al 2012 y Sun JAHA



2016 evaluó la eficacia y seguridad de la CNA de la **aurícula izquierda** en 115 pacientes con VVS.

Identificaron los sitios exactos de los GP mediante un método guiado anatómicamente y estimulación de alta frecuencia. Los GP localizados y estimulados fueron: plexo ganglionar inferior izquierdo (LIGP), plexo ganglionar inferior derecho (RIGP), plexo ganglionar superior izquierdo (LSGP); plexo ganglionar anterior derecho (RAGP) (Imagen 10)

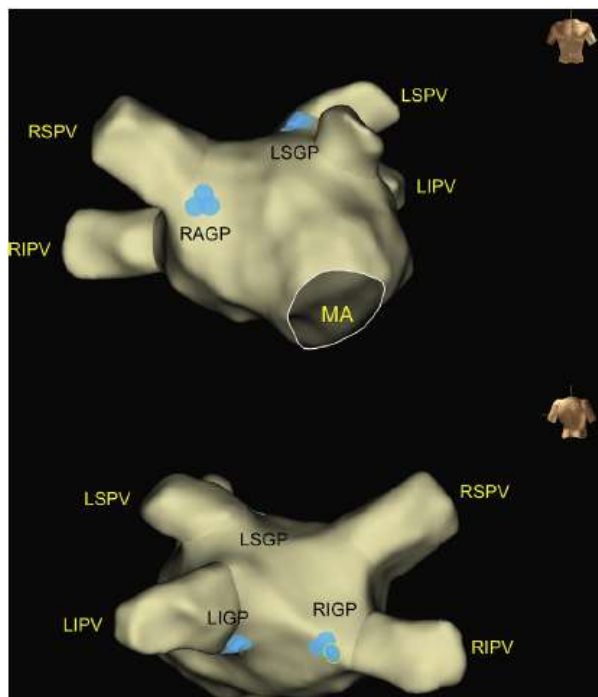


Imagen 10: Superficie endocárdica tridimensional de la aurícula izquierda (LA) y ubicación de los plexos ganglionados. Puntos azules indican la ubicación de los GP: - LIGP: plexo ganglionar inferior izquierdo; LIPV: vena pulmonar inferior izquierda; LSGP: plexo ganglionar superior izquierdo; LSPV: vena pulmonar superior izquierda; MA: anillo mitral; RAGP: plexo ganglionar anterior derecho; RIGP: plexo ganglionar inferior derecho; RIPV: vena pulmonar inferior derecha; RSPV: vena pulmonar superior derecha. Hu F, Zheng L, Liang E, Ding L, Wu L, Chen G, Fan X, Yao Y. Right anterior ganglionated plexus: The primary target of cardioneuroablation? Heart Rhythm. 2019 Oct;16(10):1545-1551.

Durante un seguimiento medio de 21 meses, el 92% de los pacientes estaban libres de síncope y 6 de ellos presentaron síncope (8%). Curiosamente, los pacientes con respuesta HUT tipo 3 (14%) también mostraron beneficios.

En otro estudio posterior realizado por el mismo autor **Hu et al.**<sup>27</sup> estudió si la secuencia de ablación de los GP de la aurícula izquierda tenía impacto en la respuesta vagal, la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante el procedimiento. Para ello, los pacientes fueron asignados de forma prospectiva y aleatoria a **dos grupos según el orden de ablación de los plexos ganglionares** diana. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables estudiadas entre ambos grupos. Como resultados destacados sobre los plexos ganglionares, el superior izquierdo (LSGP) fue el sitio de GP más común en el que se observó respuesta vagal inducida por HFS y el anterior derecho (RAGP) indujo un aumento inmediato de la frecuencia cardíaca (FC) en

pocos segundos y se mantuvo a largo plazo. Durante un periodo de seguimiento promedio de 16 meses no hubo recurrencia de síncope en ninguno de los dos grupos.

En 2016 **Sun et al.**<sup>28</sup> realizó un estudio con 57 pacientes con síncope vasovagal refractario, y se realizó localización de los GP mediante estimulación de alta frecuencia y guiada anatómicamente en 10 y 47 casos, respectivamente. Mediante la HFS se identificaron cuatro sitios de GP de la aurícula izquierda expuestos en otros estudios LIGP, RIGP, LSGP, RAGP en los cuales se producía respuesta vagal, además se utilizó una guía electromanatómica tridimensional para ayudar a localizar los GP. Mediante ablación guiada anatómicamente se incluyó GP lateral izquierdo, ubicado entre la vena pulmonar inferior izquierda y el apéndice auricular izquierdo, cercano al ligamento de Marshall.

Los sitios de GP se sometieron a ablación secuencialmente desde los GP superior izquierdo a lateral izquierdo, inferior izquierdo, anterior derecho e inferior derecho, todos ellos desde la aurícula izquierda.

Durante el seguimiento de 36 meses aproximadamente 52 pacientes (91,2%) permanecieron libres de síncope. **No se encontraron diferencias** estadísticas significativas en la recurrencia de síncope **entre los grupos de estimulación de alta frecuencia y ablación guiada anatómicamente** respectivamente **(100% versus 89,4%)**

**Tu et al.**<sup>29</sup> realizó un estudio con 123 pacientes con diagnóstico de VVS, con diversos resultados en la prueba de inclinación de la cabeza hacia arriba (HUT). Se construyó la superficie endocárdica tridimensional de la **aurícula izquierda** y las venas pulmonares, los sitios de los GP se ubicaron primero por anatomía y luego se confirmaron mediante HFS. Tras un seguimiento medio de 4 años, 33 pacientes experimentaron eventos de síncope (26,8%), Las tasas de recurrencia en diferentes tipos de VVS no mostraron diferencias significativas. Este autor señala que las pruebas de HUT no son buen criterio para seleccionar los pacientes para realizar la CNA y tras investigarlo propuso la capacidad de desaceleración nocturna 10ms como indicación de CNA.

**Xu et al.**<sup>30</sup> realizó un estudio de 108 pacientes con VVS refractario. Los pacientes se dividieron en dos grupos: en un grupo de 66 pacientes se realizó mapeo y ablación con estimulación de alta frecuencia (HFS) y el otro de 42 pacientes mediante abordaje anatómico, ambos en la aurícula izquierda. Los ganglios que se abordaron fueron: LSGP,



LIGP, RAGP, RIGP y del seno coronario correspondientes al CSMGP de la región endocárdica de la aurícula izquierda.

Durante el seguimiento de 15 meses 83,7 % de los pacientes no experimentaron síncope. Del 16% que presentaron síncope el 28% pertenece al grupo de HFS y 10% al grupo de abordaje anatómico.

#### **4.4. Abordaje anatómico**

Se basa en la suposición de la ubicación anatómica de los principales plexos ganglionares. El enfoque anatómico se basa en el supuesto de que los ganglios parasimpáticos suelen estar ubicados en ubicaciones similares en casi todos los pacientes, lo que permite una ablación empírica de estas ubicaciones. La ablación anatómica empírica se puede realizar como complemento del HFS o de los métodos de abordaje guiado por señales, o como estrategia independiente. A continuación, realizamos la revisión de los pacientes que lo utilizan como estrategia independiente.

**Huang et al.**<sup>31</sup> La ablación de los GP se realizó mediante un mapeo electroanatómico y la ablación de los ganglios de manera empírica, guiada anatómicamente. El orden de ablación de los GP se preestableció de la siguiente manera: LSGP-LIGP-RIGP- RAGP de la **aurícula izquierda**. Durante el seguimiento de 17 meses de 49 pacientes con VVS 45 (91,8%) pacientes no tuvieron recurrencia de síncope y mejoraron significativamente los síntomas.

**Candemir et al.**<sup>32</sup> realizó un estudio con 23 pacientes que se sometieron a CNA, mediante un mapeo electroanatómico y **guiada anatómicamente** dirigida al plexo ganglionar anterior derecho y al plexo ganglionar inferior derecho, desde la **aurícula derecha**. Sólo un paciente tuvo un episodio de síncope después del procedimiento en un período de seguimiento medio de 12 meses.

**Silva et al.**<sup>33</sup> En primer lugar, se realizó la construcción del mapa electroanatómico y a continuación se realizó **estimulación vagal extracardíaca**. Una respuesta vagal positiva se definió como asistolia transitoria, bradicardia sinusal grave y/o bloqueo auriculoventricular durante la estimulación Según el tipo de alteración del ritmo

desencadenada por la estimulación vagal extracardíaca, y también la que se produjo clínicamente, la ablación del GP guiada de forma secuencial y anatómica se dirigió hacia los ganglios más probablemente responsables.

Para pacientes con asistolia o bradicardia sinusal grave, la ablación siempre comienza en el GP anterior derecho (RAGP). Si la respuesta vagal positiva persistía, la ablación continuaba, siempre que fuera necesario en el GP superior izquierdo (LSGP) y en el GP lateral izquierdo (LLGP), si persistía en el GP inferior derecho (RIGP) Y en el GP superior derecho (RSGP). La ablación de RAGP se realizó en 19 pacientes, LSGP en 14 pacientes. RSGP en 12 pacientes, RIGP en 8 pacientes.

De los 19 pacientes durante un tiempo de seguimiento promedio de 21 meses, 17 pacientes permanecieron libres de síncope.

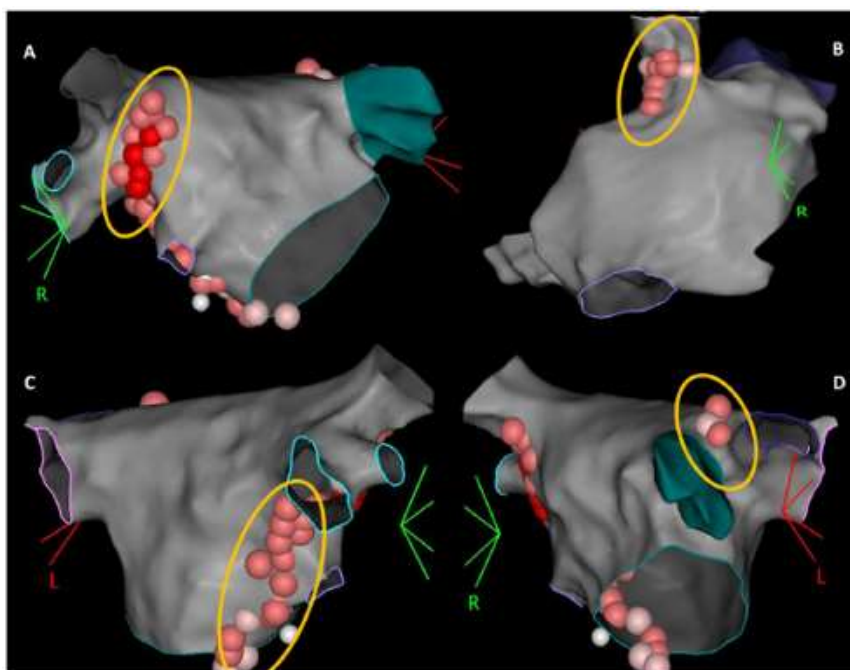


Imagen 11: Representación tridimensional de la ubicación de los plexos ganglionares. (A): plexo ganglionar anterior derecho (RAGP) entre la vena pulmonar superior derecha y aurícula derecha; (B) plexo ganglionar superior izquierdo (RSGP) entre la vena cava superior y la raíz aórtica justo encima de la vena pulmonar superior derecha; (C) plexo ganglionar inferior derecho (RIGP) en el techo del seno coronario y medial y justo debajo de la válvula tricúspide y el ostium del seno coronario; (D) plexo ganglionar superior izquierdo (LSGP) en el área superolateral alrededor de la raíz de la vena pulmonar superior izquierda. 27. “Santos Silva G, Fonseca P, Cardoso F, Almeida J, Ribeiro S, Oliveira M, Sanfins V, Gonçalves H, Pachon M JC, Barra S, Primo J, Lourenço A, Fontes-Carvalho R. Cardioneuroablation for severe neurocardiogenic syncope. Rev Port Cardiol. 2023 Oct;42(10):821-829. English, Portuguese.

#### 4.1 Cardioneuromodulación (CardNM)

Debruyne et al.<sup>34</sup> estudiaron la eficacia de la CNA mediante un **abordaje del lado derecho exclusivamente** guiada por **tomografía computarizada** combinada con un mapa electroanatómico (sistema CARTO) que caracteriza la metodología de **cardioneuromodulación**. (Imagen 12)

La estrategia de esta técnica se basa en realizar la CNA exclusivamente desde el lado derecho para evitar ingresar a la aurícula izquierda a través del septo interauricular y que el procedimiento sea más rápido y seguro. El único plexo ganglionar objetivo de la cardioneuromodulación es el plexo ganglionar derecho anterior (ARGP) en el lado posteroseptal de la unión entre la aurícula derecha y la vena cava superior, abordado desde el lado derecho.

En los 31 pacientes con SVV estudiados la carga del síncope se redujo en un 95 % a los 12 meses de seguimiento.

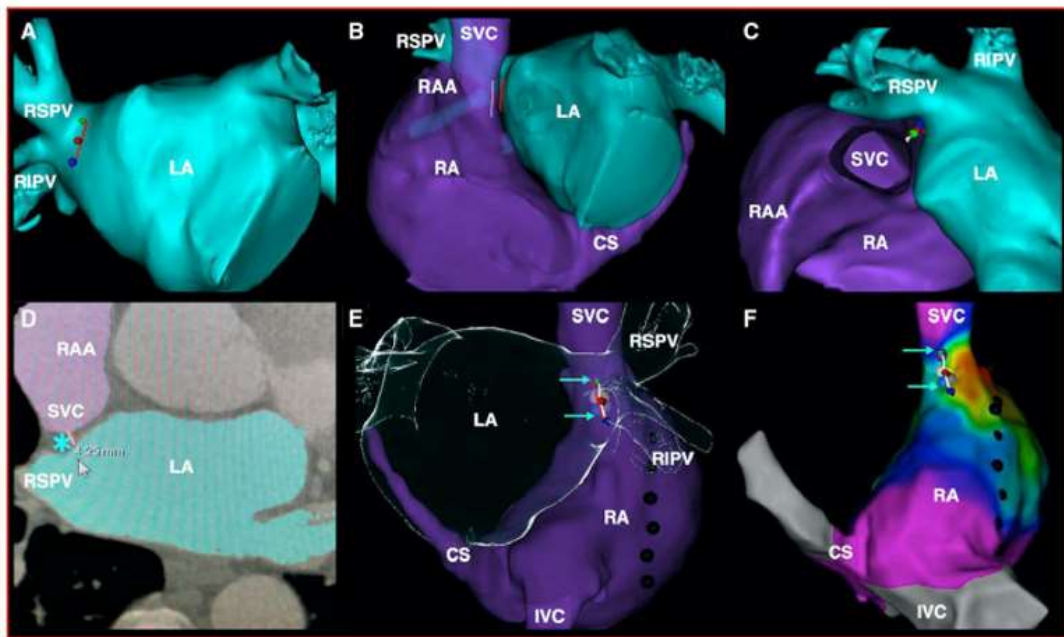


Imagen 12: Imágenes de tomografía computarizada (TC) y mapa electroanatómico que indica la región objetivo durante la cardioneuromodulación. Debruyne P, Rossenbacker T, Janssens L, et al. Durable physiological changes and decreased syncope burden 12 months after unifocal right-sided ablation under computed tomographic guidance in patients with neurally mediated syncope or functional sinus node dysfunction. Circ Arrhythm Electrophysiol 2021; 14:e009747.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

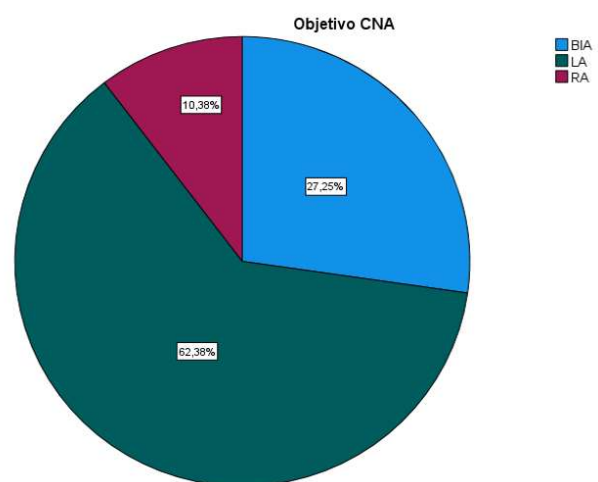
Se analizaron un total de 800 pacientes sometidos a CNA, la media de recurrencia de síncope fue del 10,67% y la media de seguimiento fueron 24 meses.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación
Recurrencia síncope %	800	0	28	10,67	9,89
Seguimiento (meses)	800	12	48	24,75	12,03

### 5.1 Análisis por abordaje:

Se analizaron los 800 pacientes sometidos a CNA según abordaje biauricular (BIA), aurícula derecha (RA) o aurícula izquierda (LA)

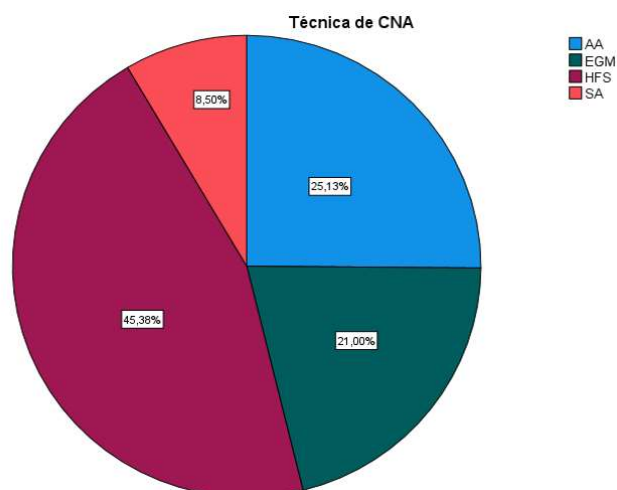
El porcentaje de cada una de ellas fue de biauricular 27,25%, abordaje derecho 10,38%, y aurícula izquierda 62,36%. Se hallaron la media, desviación estándar, mediana, media de seguimiento y percentiles para cada una de las técnicas.  
(TABLA)



OBJETIVO	Media recurrencia síncope %	DESV.ESTANDAR	MEDIANA	P25	P50	P75	Media seguimiento (meses)
BIA	4,27	3,15	5	2	5	7	21,88
LA	14,14	10,75	10	4	10	27	27,18
RA	6,63	5,15	5	4	5	5	17,65

## 5.2 Análisis por técnica:

Se analizaron los 800 pacientes sometidos a CNA según las 4 técnicas anteriormente descritas: Análisis espectral (AS), electrogramas (EGM), estimulación de alta frecuencia (HFS) y abordaje anatómico (AA).



El porcentaje de cada una de ellas fue de 8,5% utilizaron la técnica SA, 21% la EGM, 25,13% AA y el 45,38% HFS. Se hallaron la media, desviación estándar, mediana, media de seguimiento y percentiles para cada una de las técnicas. (TABLA).

Las diferencias halladas entre la media de recurrencias de síncope de las diferentes técnicas evaluadas mediante la prueba de Kruskal-Wallis son estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ )

TÉCNICA	Media recurrencia síncope %	DESV.ESTANDAR	MEDIANA	P25	P50	P75	Media seguimiento (meses)
AA	8,33	2,5	8	5	8	11	18,87
EGM	5,46	4,65	5	2	5	8	20,45
HFS	15,55	12,39	27	4	27	27	29,26
SA	4,43	3,4	7	0	7	7	28,62

## 6. EVALUACIÓN DE LA DENERVACIÓN:

La evaluación de la denervación es importante para valorar la eficacia de la CNA así como del procedimiento. Independientemente de la técnica utilizada existen varias maneras de evaluar la denervación vagal:

- **Test de atropina:** la atropina produce un bloqueo de los receptores muscarínicos del sistema parasimpático del corazón y por tanto aumenta la automaticidad del nodo sinusal y de los miocitos de la aurícula y la velocidad de conducción

auriculoventricular. En la prueba de respuesta a la atropina preablación se administra un bolo intravenoso mientras se registra el electrocardiograma. Un aumento de la frecuencia sinusal de  $\geq 20$ -25% o una frecuencia sinusal  $\geq 90$ -100lpm, dependiendo del autor, en los primeros 20 minutos se consideran una respuesta positiva. Al finalizar el procedimiento de CNA no se produce respuesta a la atropina.

- **Estimulación vagal extracardíaca:** esta técnica consiste en estimular el vago, introduciendo un catéter de estimulación por la vena yugular. Antes de la CNA se produce una respuesta vagal, la respuesta típica es asistolia transitoria y/o bloqueo auriculoventricular. También se realiza durante el procedimiento para guiarlo y después de éste para confirmar la ausencia de respuesta vagal a la estimulación y la eficacia de la CNA

En los autores que utilizaron la HFS como técnica, la eliminación de la respuesta vagal en los GP que la presentaba a la estimulación con HFS previa a la CNA, se considera una evaluación de la denervación y eficacia de la CNA. La variabilidad de la frecuencia cardíaca también es utilizada para valorar la eficacia de la CNA mediante el registro Holter de 24 h.

## 7. COMPLICACIONES:

La mayoría de los estudios no presentan complicaciones asociadas a la CNA. Se presentaron algunas complicaciones menores: en el estudio de Pachon et al.<sup>18</sup> una paciente presentó fibrilación auricular durante su estancia hospitalaria y en 10 pacientes se produjo un bloqueo leve transitorio. En el estudio de Aksu et al.<sup>21</sup> se observó taquicardia sinusal en dos pacientes durante el seguimiento. En el estudio de Sun et al.<sup>28</sup> un paciente presentó taquicardia sinusal transitoria. Debruyne et al.<sup>34</sup> reportó un pseudoaneurisma una semana después del procedimiento. Por último, Silva et al.<sup>33</sup> reportó un paciente una crisis comicial postprocedimiento que en el TAC no relacionó con embolismo sino de probable causa farmacológica por los anestésicos.

## DISCUSIÓN

La recomendación actual en las guías de práctica clínica sobre el tratamiento del síncope vasovagal es la estimulación cardíaca. Las evidencias en las que se apoya la última guía para pasar de una recomendación II (Guía síncope 2018) a recomendación 1A, son tres artículos principalmente: El estudio ISSUE-3<sup>12</sup> es un estudio randomizado en el cual la recurrencia de síncope a los dos años fue del 21% en el grupo de marcapasos encendido frente al 48% del grupo control, es decir una recurrencia importante. En el estudio SPAIN<sup>13</sup> se compara la estimulación con marcapasos CLS (siglas del inglés Closed Loop Stimulation) y marcapasos convencional, la tasa de recurrencia de síncope es de un 9% en el grupo CLS y de un 45% en el convencional. Por último, el estudio de BioSync<sup>14</sup> que realizó un ensayo clínico aleatorizado en el que la tasa de recurrencia de síncope en el grupo de estimulación fue del 22% frente a 68% respectivamente.

Comparando los resultados de estos estudios de estimulación con marcapasos, en los que se produce una recurrencia de entre el 9%-21%, con los resultados del presente trabajo en el que se analizaron estudios en los que se realizó cardioneuroablación como tratamiento alternativo al síncope vasovagal, en los que se produce una recurrencia media del síncope del 10 % (0%-28%), podemos afirmar que es un tratamiento eficaz para evitar la recurrencia de síncope. Además, si se realiza la CNA con una determinada técnica y abordaje los resultados son mejores.

Con respecto a la técnica de abordaje de los plexos ganglionares, el análisis de los resultados publicados hasta la fecha (considerando las limitaciones de este tipo de análisis dada la heterogeneidad de los estudios analizados) demuestra que la técnica más efectiva es la guiada por electrogramas (EGM) que presenta una media de recurrencia de síncope del 5%. Esta técnica fue utilizada en el 21% de los pacientes. Además, existe un estudio de Aksu et al.<sup>20</sup> que compara esta técnica (EGM) con la técnica de estimulación de alta frecuencia (HFS) y los resultados concluyen que la recurrencia de síncope es nula en el grupo de EGM frente al 10% de HFS. También esta técnica se compara en un estudio controlado randomizado de Piotrowski et al.<sup>24</sup> con un grupo de control, mostrándose una recurrencia del 8% frente al 54% del grupo de control en

recurrencia de síncope. Ambos estudios que comparan esta técnica con un grupo de control aportan mayor evidencia a la eficacia de la técnica.

La técnica de análisis espectral también muestra buenos resultados en términos de recurrencia, sin embargo, esta es una técnica realizada exclusivamente por Pachon et al.<sup>17,18</sup> que se ha realizado en sus dos estudios (8,5% de los pacientes) y su software de detección de análisis espectral no están estandarizados ni comercializados, no pudiendo hacer un uso práctico de esta técnica.

El abordaje exclusivo anatómico parece no resultar tan eficaz (8% de recurrencia de síncope), dado que la anatomía y los plexos ganglionares pueden variar entre diferentes individuos, aunque sustenta y apoya la localización de los plexos ganglionares junto a otras técnicas.

La estimulación de alta frecuencia (HFS) es la técnica que presenta resultados no tan buenos (15% de recurrencia de síncope), además Xu et al.<sup>30</sup> realizó un estudio con dos grupos, comparando la HFS con abordaje anatómico, presentando un 28% de recurrencia frente a 10% del abordaje anatómico. En los estudios que se ha comparado la técnica de HFS con otras, los resultados en recurrencia de síncope han sido peores en ésta.

Respecto al abordaje de los plexos ganglionares desde la aurícula izquierda, aurícula derecha o ambas, los porcentajes de recurrencia de síncope fueron de 14%, 6,6% y 4,2% respectivamente. El abordaje biauricular muestra los mejores resultados, aunque teniendo en cuenta todos los percentiles, el abordaje auricular exclusivamente derecho presenta también muy buenos resultados y el procedimiento de la CNA es más sencillo y presenta menos riesgos al no tener que atravesar el septo interauricular, sin embargo, este abordaje se ha realizado en menos pacientes (10% de los pacientes analizados) y además los estudios con abordaje biauricular no presentaron apenas complicaciones, excepto una fibrilación auricular, que pudiera compensar unos resultados no tan buenos de un abordaje exclusivo derecho.

Respecto a las complicaciones, el implante de marcapasos conlleva una serie de complicaciones como son la mal función o dislocación de los electrodos , así como complicaciones asociadas a la implantación, como hematomas, infecciones, neumotórax



o pericarditis, eventos que ocurren hasta en un 14% de los pacientes<sup>10,33</sup>. Si comparamos las complicaciones del marcapasos con las complicaciones del presente trabajo, en el cual la mayoría de los estudios no presentan ninguna complicación asociada a la CNA y solamente se reportan complicaciones menores en un 2% de todos los pacientes, podemos concluir que la CNA presenta menos riesgos de complicaciones y éstas son menos graves que las del tratamiento con marcapasos.

Sobre la necesidad del tratamiento, los estudios avalan la importancia de tratar a los pacientes con síncope recurrente ya que las tasas de recurrencia sin tratamiento son muy altas entre el 48%- 68% en un periodo de seguimiento máximo de 2 años.<sup>12-14</sup>

La selección de los pacientes que se beneficiarían de la CNA es un tema controvertido. Respecto a la edad de los pacientes, la media de los estudios analizados se sitúa entre los 32 - 52 años. La estimulación cardíaca se recomienda en pacientes mayores de 40 años, ya que no es eficaz en menores de esa edad <sup>11</sup>, por tanto, la CNA puede ser una alternativa de tratamiento eficaz para los pacientes menores de 40 años o los pacientes mayores de 40 años que rechacen el marcapasos, ya que la colocación de un marcapasos a una edad temprana, puede suponer muchas revisiones, posibles complicaciones e infecciones al recambio y fallos a lo largo del tiempo del dispositivo.

En la mayoría de los estudios analizados se incluyen pacientes menores de 40 años, situándose el rango de edad desde los 25 hasta los 65 años, mostrándose eficaz la CNA en todos ellos. Además, hay estudios cuyo objetivo es comparar la eficacia de la CNA en diferentes grupos de edad, no encontrándose diferencias significativas en los grupos, siendo un tratamiento eficaz desde los 18 años e incluso para pacientes mayores de 60 años<sup>37,38</sup>. Deberían realizarse más investigaciones en esta línea y valorar si la CNA es un tratamiento igual de eficaz en los diferentes grupos de edad.

Respecto a la eficacia de la CNA en pacientes con síncope con respuesta cardioinhibitoria, vasopresora y/o mixta, existe controversia. La mayoría de los estudios analizados seleccionan a pacientes con las tres respuestas <sup>17,18,25-30</sup>, otros estudios excluyen la respuesta vasopresora pura <sup>20-22,32,34</sup>, y otros seleccionan pacientes solo con respuesta cardioinhibitoria <sup>19, 23,24,33</sup>. Los resultados son dispares, mientras que Pachón et al.<sup>17,18</sup> en sus diferentes estudios encontró que la recurrencia de síncope afectaba en

mayor medida a los pacientes del tipo vasodepresor puro (tipo3), en contraposición Tu et al.<sup>29</sup> en 123 pacientes con las tres respuestas, no encontró diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia de síncope entre los diferentes grupos. Por otro lado, otros autores, como Hu et al.<sup>27</sup> que incluyó en su estudio la mayoría de pacientes de tipo mixto encontraron eficaz la CNA en estos pacientes, con una recurrencia de síncope solamente del 8% .

Por tanto, no existe una clara evidencia sobre si todos los pacientes se beneficiarían del tratamiento o hay que excluir algún tipo. Existen autores que exponen que la CNA no afecta directamente a los nervios autónomos vasculares, sin embargo, un reciente estudio en animales<sup>39</sup> apuntan a que la CNA puede inhibir el reflejo de Bezold-Jarisch y de esta manera alterar las respuestas cardiorritmica y vasomotora.

Sería interesante investigar sobre el efecto y el beneficio de la CNA en pacientes con síncope vasopresor y mixto, ya que podría ser una nueva línea de tratamiento para estos pacientes en los que actualmente se indica el uso de fármacos, y en los cuales no se recomienda la estimulación.

En resumen, en la actualidad no existe un protocolo claro en la selección de pacientes, ni en la técnica utilizada, ni el abordaje de los plexos ganglionares. Tampoco se han informado resultados de la CNA más allá de 5 años. Se necesitan más estudios clínicos aleatorizados que comparen la CNA y el tratamiento conservador y además no existe ningún estudio todavía que compare la CNA con la estimulación.

## **LIMITACIONES**

Durante la realización de este trabajo he encontrado diferentes limitaciones. En primer lugar, en la búsqueda bibliográfica, me ha costado encontrar artículos que se ajustaran a los criterios de inclusión, ya que existen muchos artículos que analizan pocos pacientes o presentan unas series de casos, pero no hay tantos estudios que presenten una muestra representativa, también hay otros estudios que expresan los resultados en otras variables y no en recurrencia de síncope.

Respecto a la técnica, en cada estudio los autores la nombraban de una manera diferente y ha sido complicado agruparlas en técnicas similares para su descripción y análisis, ya que no existen protocolos sobre éstas. Por último, otra limitación que he encontrado es la disparidad de resultados entre los diferentes estudios, en el análisis estadístico no presentaban normalidad los datos y ha sido más dificultoso su análisis y extracción de resultados.

## CONCLUSIONES

- ❖ El tratamiento del síncope reflejo cardioinhibitorio mediante estimulación con marcapasos en  $\geq 40$  años es eficaz y existe evidencia suficiente que lo avala.
- ❖ Los estudios observacionales sobre CNA hasta la fecha demuestran que la CNA es una opción terapéutica que, a corto plazo, muestra mejores resultados y menos complicaciones que la estimulación, aunque se necesitan más estudios aleatorizados y resultados a largo plazo.
- ❖ La CNA podría ser una opción terapéutica para los pacientes menores de 40 años, en las que la estimulación no tiene recomendación.
- ❖ Es necesario establecer un protocolo en la CNA de abordaje de los ganglios y técnica. En este trabajo, el abordaje biauricular guiado por electrogramas ha mostrado los mejores resultados.
- ❖ Los pacientes con síncope reflejo vasopresor y mixto podrían beneficiarse de la CNA, son necesarios más estudios que avalen la eficacia en estos pacientes.
- ❖ Son necesarios estudios aleatorizados que comparen la CNA y la estimulación con marcapasos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Moya-i-Mitjans, Á., Rivas-Gándara, N., Sarrias-Mercè, A., Pérez-Rodón, J., & Roca-Luque, I. (2012). Síncope. *Revista española de cardiología*, 65(8), 755–765. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.03.005>
2. Guía ESC 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento del síncope. (2018). *Revista española de cardiología*, 71(10), 837.e1-837.e92. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.08.018>
3. Gómez, J. M. S., Martínez, Á., Izquierdo, M., Ferrero, Á., & Valero y Ricardo Ruiz Granell, E. (s/f). Pronóstico e impacto del síncope sobre la calidad de vida en pacientes sin cardiopatía. *Secardiología.es*. Recuperado el 22 de enero de 2024, de <https://secardiologia.es/images/stories/secciones/estimulacion/cuadernos-estimulacion/16/pronostico-e-impacto-del-sincope-en-la-calidad-de-vida.pdf>
4. Sorterades, ES, Evans, JC, Larson, MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347:878.
5. Barón-Esquivias, G., Cayuela, A., Gómez, S., Aguilera, A., Campos, A., Fernández, M., Cabezón, S., Morán, J. E., Valle, J. I., Martínez, Á., Pedrote, A., Errázquin, F., & Burgos, y. J. (2003). Calidad de vida en los pacientes con síncope vasovagal. Influencia de parámetros clínicos. *Elsevier.es*. <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0025775303751884&r=28>
6. Barón-Esquivias, G., Cayuela, A., Gómez, S., Aguilera, A., Campos, A., Fernández, M., Cabezón, S., Morán, J. E., Valle, J. I., Martínez, Á., Pedrote, A., Errázquin, F., & Burgos, y. J. (2003). Calidad de vida en los pacientes con síncope vasovagal. Influencia de parámetros clínicos. *Elsevier.es*. <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0025775303751884&r=28>
7. Beutelstetter M, Livolsi A, Grenay H, Helms P, Schmidt-Mutter C, De Melo C, Roul G, Zores F, Bolle A, Dali-Youcef N, Beaugey M, Simon A, Niederhoffer N, Regnard J, Bouhaddi M, Adamopoulos C, Schaeffer M, Sauleau E, Bousquet P. Increased expression of blood muscarinic receptors in patients with reflex syncope. *PLoS One*. 2019 Jul 18;14(7):e0219598. doi: 10.1371/journal.pone.0219598. PMID: 31318899; PMCID: PMC6638918.
8. Brignole M, Groppelli A, Brambilla R, Caldara GL, Torresani E, Parati G, Solari D, Ungar A, Rafanelli M, Deharo JC, Marlinge M, Chefrour M, Guieu R. Plasma adenosine and neurally mediated syncope: ready for clinical use. *Europace*. 2020 Jun 1;22(6):847-853. doi: 10.1093/europace/euaa070. Erratum in: *Europace*. 2020 Sep 1;22(9):1375. PMID: 32449908.
9. Chaddha A, Wenzke KE, Brignole M, Wasmund SL, Page RL, Hamdan MH. The Role of the Baroreflex in Tilt Table Testing: Outcome and Type of Response. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016 Dec;2(7):812-817. doi: 10.1016/j.jacep.2016.05.001. Epub 2016 Jun 22. PMID: 29759765.
10. G. Baron-Esquivias, A. Pedrote, A. Cayuela, et al. Long-term outcome of patients with asystole induced by head-up tilt test. *Eur Heart J*, 23 (2002), pp. 483-489 <http://dx.doi.org/10.1053/euhj.2001.2900> | Medline
11. Glikson, M., Nielsen, J. C., Kronborg, M. B., Michowitz, Y., Auricchio, A., Barbash, I. M., Barrabés, J. A., Boriani, G., Braunschweig, F., Brignole, M., Burri, H., Coats, A. J. S., Deharo, J.-C., Delgado, V., Diller, G.-P., Israel, C. W., Keren, A., Knops, R. E., Kotecha, D., ... Tolosana, J. M. (2022). Guía ESC 2021 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización. *Revista española de cardiología*, 75(5), 430.e1-430.e86. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.025>
12. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, Wieling W, Beiras X, Deharo JC, Russo V, Tomaino M, Sutton R, International Study on Syncope of Uncertain Etiology Investigators. 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;125:25662571.
13. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, Martinez-Alday J, Ruiz-Granell R, Lacunza-Ruiz J, Garcia-Civera R, Gutierrez-Carretero E, Romero-Garrido R. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:17201728.
14. 32. Brignole M, Russo V, Arabia F, Oliveira M, Pedrote A, Aerts A, Rapacciuolo A, Boveda S, Deharo JC, Maglia G, Nigro G, Giacomelli D, Gargaro A, Tomaino M, BioSync CSL trial Investigators.

- Cardiac pacing in severe recurrent reflex syncope and tilt-induced asystole. *Eur Heart J* 2020;42:508516.
15. Shirwaiker A, William J, Mariani JA, Kistler PM, Patel HC, Voskoboinik A. Long-Term Implications of Pacemaker Insertion in Younger Adults: A Single Centre Experience. *Heart Lung Circ.* 2022 Jul;31(7):993-998. doi: 10.1016/j.hlc.2022.01.009. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35219598.
  16. Vandenberk, B., Lei, L. Y., Ballantyne, B., Vickers, D., Liang, Z., Sheldon, R. S., Chew, D. S., Aksu, T., Raj, S. R., & Morillo, C. A. (2022). Cardioneuroablation for vasovagal syncope: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 19(11), 1804–1812. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.06.017>
  17. Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, Lobo TJ, Pachon JC, Santillana TG. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace*. 2011 Sep;13(9):1231-42. doi: 10.1093/europace/eur163. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21712276.
  18. Pachon-M JC, Pachon-M EI, Pachon CTC, Santillana-P TG, Lobo TJ, Pachon-M JC, Zerpa-A JC, Cunha-P MZ, Higuti C, Ortencio FA, Amarante RC, Silva RF, Osorio TG. Long-Term Evaluation of the Vagal Denervation by Cardioneuroablation Using Holter and Heart Rate Variability. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020 Dec;13(12):e008703. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008703. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33198486.
  19. Calo L, Rebecchi M, Sette A, Sciarra L, Borrelli A, Scara A, Grieco D, Politano A, Sgueglia M, De Luca L, Martino A, Panattoni G, Golia P, Turrisi OV, Knowles M, Strano S, de Ruvo E. Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi to treat cardioinhibitory neurocardiogenic syncope: a long-term follow-up prospective study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021 Sep;61(3):499-510. doi: 10.1007/s10840-020-00840-9. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32766945.
  20. Aksu T, Guler TE, Mutluer FO, Bozyel S, Golcuk SE, Yalin K. Electroanatomic-mapping-guided cardioneuroablation versus combined approach for vasovagal syncope: a cross-sectional observational study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019 Mar;54(2):177-188. doi: 10.1007/s10840-018-0421-4. Epub 2018 Jul 28. PMID: 30054828.
  21. Aksu T, Guler TE, Bozyel S, Golcuk SE, Yalin K, Lakkireddy D, Gopinathannair R. Medium-term results of cardioneuroablation for clinical bradyarrhythmias and vasovagal syncope: effects on QT interval and heart rate. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021 Jan;60(1):57-68. doi: 10.1007/s10840-020-00704-2. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32034611.
  22. Aksu T, Padmanabhan D, Shenthair J, Yalin K, Gautam S, Valappil SP, Banavalikar B, Guler TE, Bozyel S, Tanboga IH, Lakkireddy D, Olshansky RB, Gopinathannair R. The benefit of cardioneuroablation to reduce syncope recurrence in vasovagal syncope patients: a case-control study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021 Jan;63(1):77-86. doi: 10.1007/s10840-020-00938-0. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33527216.
  23. Piotrowski R, Żuk A, Baran J, Sikorska A, Kryński T, Kułakowski P. Cardioneuroablation changes the type of vasovagal response in patients with asystolic reflex syncope. *Auton Neurosci.* 2021 Nov;235:102838. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102838. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34186273.
  24. Piotrowski R, Baran J, Sikorska A, Krynski T, Kulakowski P. Cardioneuroablation for Reflex Syncope: Efficacy and Effects on Autonomic Cardiac Regulation-A Prospective Randomized Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2023 Jan;9(1):85-95. doi: 10.1016/j.jacep.2022.08.011. Epub 2022 Aug 28. PMID: 36114133.
  25. Yao Y, Shi R, Wong T, et al. Endocardial autonomic denervation of the left atrium to treat vasovagal syncope: an early experience in humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:279–286.
  26. Hu F, Zheng L, Liang E, Ding L, Wu L, Chen G, Fan X, Yao Y. Right anterior ganglionated plexus: The primary target of cardioneuroablation? *Heart Rhythm.* 2019 Oct;16(10):1545-1551. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.07.018. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31330187.
  27. Hu, F., Zheng, L., Liu, S., Shen, L., Liang, E., Liu, L., Wu, L., Ding, L., & Yao, Y. (2021). The impacts of the ganglionated plexus ablation sequence on the vagal response, heart rate, and blood pressure during cardioneuroablation. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*, 233, 102812. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102812>
  28. Sun, W., Zheng, L., Qiao, Y., Shi, R., Hou, B., Wu, L., Guo, J., Zhang, S., & Yao, Y. (2016). Catheter Ablation as a Treatment for Vasovagal Syncope: Long-Term Outcome of Endocardial Autonomic

- Modification of the Left Atrium. *Journal of the American Heart Association*, 5(7), e003471. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003471>
29. Tu B, Wu L, Hu F, Fan S, Liu S, Liu L, Ding L, Zheng L, Yao Y. Cardiac deceleration capacity as an indicator for cardioneuroablation in patients with refractory vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2022 Apr;19(4):562-569. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.12.007. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34896621.
  30. Xu, L., Zhao, Y., Duan, Y., Wang, R., Hou, J., Wang, J., Chen, B., Yang, Y., Xue, X., Zhao, Y., Zhang, B., Sun, C., & Guo, F. (2022). Clinical Efficacy of Catheter Ablation in the Treatment of Vasovagal Syncope. *Journal of clinical medicine*, 11(18), 5371. <https://doi.org/10.3390/jcm11185371>
  31. Huang X, Chen Y, Huang Y, et al. Comparative effects of intensive ganglionated plexus ablation in treating paroxysmal atrial fibrillation and vasovagal syncope. *Clin Cardiol* 2020;43:1326–1333.
  32. Candemir B, Baskovski E, Beton O, Shanableh N, Akbulut İM, Kozluca V, Esenboğa K, Tan TS, Altın T, Tutar E. Procedural Characteristics, Safety, and Follow-up of Modified Right-Sided Approach for Cardioneuroablation. *Anatol J Cardiol*. 2022 Aug;26(8):629-636. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2022.217. PMID: 35924289; PMCID: PMC9403874.
  33. Santos Silva G, Fonseca P, Cardoso F, Almeida J, Ribeiro S, Oliveira M, Sanfins V, Gonçalves H, Pachon M JC, Barra S, Primo J, Lourenço A, Fontes-Carvalho R. Cardioneuroablation for severe neurocardiogenic syncope. *Rev Port Cardiol*. 2023 Oct;42(10):821-829. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2023.02.012. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37268266.
  34. Debruyne P, Rossenbacker T, Janssens L, et al. Durable physiological changes and decreased syncope burden 12 months after unifocal right-sided ablation under computed tomographic guidance in patients with neurally mediated syncope or functional sinus node dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021; 14:e009747.
  35. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN, Jatene AD. "Cardioneuroablation"--new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005 Jan;7(1):1-13. doi: 10.1016/j.eupc.2004.10.003. PMID: 15670960.
  36. Francia, P., Viveros, D., Falasconi, G., Penela, D., Soto-Iglesias, D., Martí-Almor, J., Alderete, J., Saglietto, A., Bellido, A. F., Franco-Ocaña, P., Zaraket, F., Matiello, M., Fernández-Armenta, J., San Antonio, R., & Berruezo, A. (2023). Clinical impact of aging on outcomes of cardioneuroablation for reflex syncope or functional bradycardia: Results from the cardionEuroabLation: patiEnt selection, imaGe integrAtioN and outComEs-The ELEGANCE multicenter study. *Heart rhythm*, 20(9), 1279–1286. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.06.007>
  37. Minguito C, Rodríguez M, Martínez JL, García FJ, XA Fernandez, González L, González T, Martínón J, García-Rodeja F, González JR J. Impacto clínico de la ablación de plexos ganglionares en pacientes mayores de 50 años *Rev Esp Cardiol*. 2023;76(Supl 1):232
  38. Saal, D, Thijs, R, van Zwet, E. et al. Temporal Relationship of Asystole to Onset of Transient Loss of Consciousness in Tilt-Induced Reflex Syncope. *J Am Coll Cardiol EP*. 2017 Dec, 3 (13) 1592–1598. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.07.006>
  39. Xia Y, Zhao W, Yang ZJ, Zhang JY, Zhao L, Gu XJ, Zhao X, Lü F, Wu ZG, Liao DN. Catheter ablation of cardiac fat pads attenuates Bezold-Jarisch reflex in dogs. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 May;22(5):573-8. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01922.x. Epub 2010 Oct 11. PMID: 20958835.