

## Protocol de studiu clinic

### Informații generale

**Titlu:** ACTIVAREA ELECTRICĂ A CORDULUI ÎN SINCOPA REFLEXĂ

**Investigator principal:**

Doctorand Dr. Țentea Călina-Patricia, tel 0768097439, email: [tenteapatricia@yahoo.it](mailto:tenteapatricia@yahoo.it)

Coordonator Prof. Dr. Blendea Dan, tel 0766852878, email: [dblendea1@gmail.com](mailto:dblendea1@gmail.com)

**Locul de desfășurare a studiului:** Institutul Inimii "Niculae Stăncioiu" Cluj-Napoca, Calea Moșilor nr 19-21, jud Cluj, România.

**Instituții participante în studiu pentru recrutarea subiecților:**

Spital Clinic Județean de Urgență

Spital Clinic Municipal

Spital Clinic de Recuperare

### INTRODUCERE

Sincopa reprezintă un simptom comun întâlnit în departamentele de urgență. 20% până la 40% dintre adulți prezintă un episod sincopal cel puțin o dată în viață. Sincopa poate fi periculoasă, invalidantă și dificil de diagnosticat. Evaluarea diagnostică a pacientului cu sincopă este frecvent costisitoare, fiind necesare multiple teste, unele cu valoare diagnostică relativ limitată, și, nu rareori, ca urmare a acurateții diagnostice reduse, tratamentul poate fi inadecvat [1,2]. Din acest motiv, este importantă explorarea unor noi modalități de maximizare a eficienței diagnostice al testelor existente utilizate pentru evaluarea pacienților cu sincopă.

Mecanismul principal în sincopa reflexă (SR) este reprezentat de un răspuns autonom anormal inițiat de diverși factori declanșatori, cum ar fi ortostatismul prelungit, emoțiile puternice, tusea, micțiunea sau defecarea [3]. Acești factori activează receptorii periferici și centrul nervos vagali, care au un rol esențial în mecanismul reflex al SR. Rezultatul activării nervoase este un răspuns cardioinhibitor sau/și vasodepresor responsabil pentru scăderea perfuziei cerebrale și apariția sincopei [4-6]. Acest răspuns reflex este mai probabil să apară sau să fie mai sever atunci când sunt prezente hipovolemia, hipoxemia sau stresul termic. [2]

Istoricul bolii, examenul obiectiv și electrocardiograma (ECG) sunt elementele principale pentru diagnosticul pacienților cu sincopă. Electrocardiograma a fost folosită până în prezent predominant în diagnosticul diferitelor forme de sincopă cardiacă. În ghidul ACC/AHA/HRS de sincopă din 2017, ECG prezintă o recomandare de clasa I, împreună cu istoricul bolii și examenul obiectiv, ca pași inițiali în diagnosticul sincopei. Aceasta poate ajuta la identificarea unui substrat aritmogen subiacent pentru episodul sincopal, obiectivând modificări ECG caracteristice precum cele din sindromul Wolff-Parkinson-White, sindromul Brugada, sindromul QT lung, cardiomiopatia hipertrofică sau cardiomiopatia aritmogenă [7].

ECG de bază este mai puțin informativă în SR decât în sincopa cardiacă. Cu toate acestea, poate identifica unele modificări, mai mult sau mai puțin specifice pentru SR, care ar putea ajuta la diagnosticul și stratificarea prognosticului acestor pacienți. De cele mai multe ori, pacienții cu SR sunt asimptomatici în momentul examinării clinice, iar probabilitatea de a documenta un eveniment spontan este scăzută. Modificările ECG sunt în primul rând legate de reflexul cardioinhibitor, astfel utilitatea ECG s-a regăsit în asociere cu tilt-testul, monitorizarea Holter ECG, utile în stabilirea mecanismului sincopei. Valoarea diagnostică a ECG de bază în sincopa reflexă a fost mult mai puțin explorată.

Un aspect ECG recent studiat legat de SR este prezența complexelor QRS cu voltaj foarte scăzut (VFS) izolat într-o derivație. VFS a fost definit ca un voltaj de  $\leq 0,3$  mV în derivațiile

frontale și de  $\leq 0,7$  mV în derivațiile precordiale. Aceste rezultate au fost obținute pornind de la observația că unii pacienți cu SR prezintă VFS izolat într-o derivație frontală [8]. Mecanismul responsabil pentru prezența acestor modificări ar putea fi determinat de o activare electrică și/sau de o geometrie ventriculară particulară la acești pacienți, ipoteză care necesită studii suplimentare.

## SCOPUL CERCETĂRII

Scopul prezentei cercetări este studierea activării electrice a cordului la pacienții cu istoric de sincopă reflexă, utilizând electrocardiografia și vectorcardiografia (VCG).

## OBIECTIVE

OBIECTIV	ACTIVITATE
Evaluarea electrocardiografică a voltajului foarte scăzut (VFS) izolat într-un lot de pacienți cu sincopă reflexă;	<ol style="list-style-type: none"> <li>Obținerea acordului comisiei de etică a cercetării din cadrul UMF Cluj;</li> <li>Depunerea protocolului de cercetare în cadrul clinicilor participante.</li> <li>Identificarea pacienților eligibili pentru participare în studiu și formarea loturilor de pacienți;</li> <li>Evaluarea ECG, ecocardiografică și tilt-test a pacienților;</li> <li>Evaluare statistică a datelor obținute;</li> </ol>
Studierea activării electrice cardiace prin vectorcardiografie (VCG): <ol style="list-style-type: none"> <li>Forma curbelor VCG</li> <li>Aria curbelor VCG</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Derivarea computerizată a VCG din ECG;</li> <li>Obținerea parametrilor VCG prin efectuarea măsurătorilor dedicate ale curbelor VCG;</li> <li>Evaluare statistică a datelor obținute;</li> </ol>
Evaluarea posibilei legături dintre geometria activării ventriculare și VFS;	<ol style="list-style-type: none"> <li>Validarea ipotezei alternative</li> <li>Studiul literaturii cu privire la mecanismele fiziopatologice posibile implicate în apariția modificărilor ECG și VCG.</li> </ol>
Integrarea parametrilor de activare electrică ventriculară într-un model predictiv pentru recurența SR;	<ol style="list-style-type: none"> <li>Consemnarea ratei de recurență a episoadelor sincopale pe o perioadă de 12 de luni în lotul studiat.</li> <li>Evaluarea prin analiza univariată și multivariată a parametrilor care pot prezice recurența sincopei</li> <li>Cuantificarea importanței acestor parametri prin integrarea lor într-un scor de risc.</li> </ol>

## MATERIAL ȘI METODE

STUDIUL 1	
TITLU	Parametri electrocardiografici la pacienții cu sincopă reflexă

TIPUL STUDIULUI	Descriptiv, observațional, de tip longitudinal;
MATERIAL ȘI METODĂ	2 loturi de studiu: 300 de pacienți cu sincopă reflexă și 100 de pacienți fără patologie cardiovasculară sau neurologică severă, fără istoric de sincopă.
METODE STATISTICE	Analiza statistica realizată prin Stata versiunea 14.0 și Microsoft Excel.
<b>STUDIUL 2</b>	
TITLU	<b>Evaluarea vectorcardiografică a activării electrice a cordului la pacienții sincopă reflexă</b>
TIPUL STUDIULUI	Descriptiv, observațional, de tip longitudinal;
MATERIAL ȘI METODĂ	2 loturi de studiu: 300 de pacienți cu sincopă reflexă și 100 de pacienți fără patologie cardiovasculară sau neurologică severă, fără istoric de sincopă.
METODE STATISTICE	Analiza statistica realizată prin Stata versiunea 14.0 și Microsoft Excel.
<b>STUDIUL 3</b>	
TITLU	<b>Parametri de activare electrică integrați într-un model predictiv la pacienții cu sincopă reflexă</b>
TIPUL STUDIULUI	Descriptiv, observațional, de tip longitudinal;
MATERIAL ȘI METODĂ	2 loturi de studiu: 300 de pacienți cu sincopă reflexă și 100 de pacienți fără patologie cardiovasculară sau neurologică severă, fără istoric de sincopă.
METODE STATISTICE	Analiza statistica realizată prin Stata versiunea 14.0 și Microsoft Excel.

**Domeniul cercetării** – medicină: se evaluează factori de predispoziție și factori de prognostic de ordin clinic și electric în ceea ce privește pacienții cu istoric de SR.

**Populația țintă:**

- pacienți adulți cu vârstă cuprinsă între 18-70 ani cu antecedente personale patologice de sincopa reflexă, episod unic sau multiplu.
- subiecți clinic sănătoși
- subiecți cu antecedente personale patologice din sfera cardiovasculară sau afectând alte organe sau sisteme, clasificate ca fiind ușoare/moderate.

**Populația accesibilă:**

- pacienți evaluați în cadrul Institutului Inimii de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Niculae Stăncioiu” din Cluj Napoca.
- pacienți evaluați în alte servicii medicale participante în studiu.

**Eșantionul de studiu:** studiul actual va analiza 2 loturi de pacienți.

- **Primul**, alcătuit din 300 de pacienți adulți cu antecedente personale de sincopă reflexă care respectă criteriile de includere și de excludere.
- **Al doilea**, alcătuit din 100 de subiecți clinic sănătoși sau cu patologie, inclusiv cardiovasculară, clasificată drept ușoară sau moderată conform criteriilor de includere și excludere.

### **Criterii de includere:**

- Pacienți adulți (vârsta >18 ani)
- Diagnostic de sincopă (cel puțin un episod):
  - reflexă
  - neuro-mediată
  - vasovagală
  - situațională
  - formă non clasică
- Subiecți cu patologii cardiovasculare sau afectând alte organe sau sisteme, clasificate ca fiind ușoare/moderate, cu istoric de sincopă
- Subiecți clinic sănătoși sau cu patologii ușoare/moderate, fără istoric de sincopă

### **Criterii de excludere:**

- Pacienți minori
- Diagnostic de sincopă:
  - Prin hipotensiune ortostatică: indusă medicamentos, hipovolemie, neurogenică
  - Cardiacă: aritmică, boală structurală cardiacă severă sau în exacerbare:
    - Antecedente de infarct miocardic
    - Istoric de insuficiență cardiacă cu FEVS depreciată (<40%)
    - Istoric de cardiomiopatie hipertrofică/dilatativă/restrictivă
    - Patologie valvulară semnificativă hemodinamic/severă
    - Patologie pericardică: pericardită acută, tamponadă cardiacă
    - Boală de nod sinusal
    - Bloc atrio-ventricular grad II/III
    - Tahicardii supra-/ventriculare
    - Sindrom de preexcitație
    - Interval QT prelungit
    - Sindrom Brugada
    - Cardiomiopatie aritmogenă de ventricul drept
  - Neurogenă: epilepsie, sincopă psihogenă, AIT vertebro-bazilar, hemoragie subarahnoidiană, sindromul "Blestemul Ondinei"
- Alte cauze de pierdere tranzitorie a stării de conștiență: traumatism cranian, sindrom de furt de subclavie,
- Patologii afectând alte organe sau sisteme, clasificată drept severă, diagnostic acut sau în exacerbare
- Patologie neurologică
- Patologie psihiatrică severă

### **Criterii de retragere din studiu:**

- Dorința pacientului
- Nerespectarea instrucțiunilor investigatorului și a personalului din studiu.
- Investigatorul decide că o continuare a participării ar putea fi dăunătoare pentru dvs.
- În caz de sarcină.
- Pe durata desfășurării studiului aveți nevoie de un tratament asociat, ce nu este permis în acest studiu.
- Studiul este anulat.
- Alte motive administrative.
- Circumstanțe neprevăzute

### **Desfășurarea studiului:**

Durata estimată a studiului actual este de 72 de luni.

Identificarea pacienților care corespund criteriilor de includere și excludere se va realiza:

- în mod direct: prin evaluarea pacientului prezentat în camera de gardă, în ambulator sau pentru spitalizare continuă și stabilirea diagnosticului de sincopă, de către investigatorul principal.
- în mod indirect: prin identificarea pacienților care corespund criteriilor de includere și excludere bazat pe diagnosticul de sincopă evidențiat în fișe medicale, foi de observație, registre medicale sau în baza de date a spitalului/cabinetului. Pacienții vor fi ulterior contactați telefonic pentru propunerea de participare în studiu și semnarea consimțământului.

Toți pacienții vor fi evaluați anamnestic, clinic, ECG și ecocardiografic. Pacienții cu sincopă reflexă/neuro-mediată, și subtipuri, vor fi supuși unui tilt-test, ca parte a evaluării clinice a sincopei, conform ghidurilor actuale.

Datele pacienților vor fi anonimizate/codificate și vor fi consemnate într-un tabel Office Excel, urmând a fi prelucrate și analizate statistic (SPSS, STATA 14.0).

Evaluarea pacienților se va realiza trimestrial prin telemedicină sau la nevoie prin reevaluare ambulatorie/spitalizare continuă.

Datele noi obținute vor fi prezentate sub forma unor articole științifice publicate în reviste de specialitate.

### **CONTRIBUTII POTENTIALE**

Prezența VFS izolat în derivațiile frontale este un parametru care ar putea fi utilizat în managementul pacienților cu sincopă reflexă: ar putea ajuta în procesul de clarificare a diagnosticului atunci când variabilele clinice nu oferă suficientă claritate și ar putea ajuta la stratificarea riscului de recurență al pacienților cu SR.

### **CONSIDERAȚII ETICE**

Prezentul proiect propune studierea în mod observațional, longitudinal, a unei cohorte de pacienți comparativ cu un lot martor. Prin natura studiului, subiecții incluși în grupul control vor fi examinați (clinic, ECG, ecocardiografic, tilt-test) și li se vor aplica măsuri terapeutice (manevre de contrapresiune, hidratare, administrare de vasoconstrictoare periferice – midodrina, sau corticosteroizi sintetici – fludrocortizon) în conformitate cu protocoalele medicale în vigoare pentru patologia descrisă (vezi Ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru managementul Sincopei – 2019).

Vectorcardiografia este o modalitate non-invazivă de evaluare a activității electrice cardiace, utilizată în principal în cercetare. Aceasta este derivată prin metode electronice/computerizate din electrocardiograma de bază sau Holter ECG, astfel metoda nu supune pacientul unei evaluări suplimentare, non-conforme ghidurilor în vigoare.

**Stocarea datelor** cu caracter personal al subiecților incluși se va realiza în mod anonim, codificat, în baze de date electronice la care vor avea acces doar autorii studiului, membrii Comisiei de Etica sau autorități cu abilitate, conform regulamentului european de protecție a datelor personale cu nr. 679/2016.

Studiul actual nu prevede **riscuri** pentru pacient, exceptând riscuri imprevizibile în prezent. Subiecții pot, însă, experimenta anumite **disconforturi**:

- Disconfortul de a efectua deplasări către orașul Cluj Napoca, locul unde va fi consultat inițial și unde vor avea loc eventualele evaluări cardiace periodice;

- Disconfortul fizic care poate surveni în contextul dezbrăcării pacientului (partea superioară a corpului) în momentul consultului cardiologic și a evaluării electrocardiografice și ecocardiografice. Dezbrăcarea pacientului pentru aceste evaluări este procedură standard.
- Disconfortul legat de necesitatea respectării stricte a orelor de programare a consultului medical și a investigațiilor.

În ceea ce privește **beneficiile**, consultația medicală de specialitate, recomandările pentru prevenția recurenței sincopei și o eventuală sancțiune terapeutică reprezintă câștigul principal pentru pacienți, pe lângă contribuția acestora la progresul științific medical.

Vor fi respectate **drepturile** subiecților participanți:

- Dreptul la confidențialitate
- Dreptul de a se retrage din studiu fără a fi tras la răspundere
- Dreptul la informare.

## BIBLIOGRAFIE

1. Shen, W.K.; Sheldon, R.S.; Benditt, D.G.; Cohen, M.I.; Forman, D.E.; Goldberger, Z.D.; Grubb, B.P.; Hamdan, M.H.; Krahn, A.D.; Link, M.S.; et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* **2017**, *70*, e39-e110, doi:10.1016/j.jacc.2017.03.003.
2. Brignole, M.; Moya, A.; de Lange, F.J.; Deharo, J.C.; Elliott, P.M.; Fanciulli, A.; Fedorowski, A.; Furlan, R.; Kenny, R.A.; Martin, A.; et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* **2018**, *39*, 1883-1948, doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
3. van Dijk, J.G.; van Rossum, I.A.; Thijs, R.D. Timing of Circulatory and Neurological Events in Syncope. *Front Cardiovasc Med* **2020**, *7*, 36, doi:10.3389/fcvm.2020.00036.
4. Rocha, B.M.L.; Gomes, R.V.; Cunha, G.J.L.; Silva, B.M.V.; Pocinho, R.; Morais, R.; Araujo, I.; Fonseca, C. Diagnostic and therapeutic approach to cardioinhibitory reflex syncope: A complex and controversial issue. *Rev Port Cardiol* **2019**, *38*, 661-673, doi:10.1016/j.repc.2018.11.007.
5. Jardine, D.L.; Wieling, W.; Brignole, M.; Lenders, J.W.M.; Sutton, R.; Stewart, J. The pathophysiology of the vasovagal response. *Heart Rhythm* **2018**, *15*, 921-929, doi:10.1016/j.hrthm.2017.12.013.
6. Wieling, W.; Jardine, D.L.; de Lange, F.J.; Brignole, M.; Nielsen, H.B.; Stewart, J.; Sutton, R. Cardiac output and vasodilation in the vasovagal response: An analysis of the classic papers. *Heart Rhythm* **2016**, *13*, 798-805, doi:10.1016/j.hrthm.2015.11.023.
7. Shen, W.K.; Sheldon, R.S.; Benditt, D.G.; Cohen, M.I.; Forman, D.E.; Goldberger, Z.D.; Grubb, B.P.; Hamdan, M.H.; Krahn, A.D.; Link, M.S.; et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* **2017**, *136*, e60-e122, doi:10.1161/CIR.0000000000000499.
8. Blendea, D.; McPherson, C.A.; Pop, S.; Anton, F.P.; Crisan, S.; Ruskin, J.N. Isolated very low QRS voltage predicts response to tilt-table testing in patients with neurally mediated syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* **2019**, *42*, 1558-1565, doi:10.1111/pace.13815.