



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Rendimiento pronóstico de reglas de decisión clínica en síncope: Un estudio piloto

Arnold Méndez Toro

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Bogotá, D.C.
2013**

Rendimiento pronóstico de reglas de decisión clínica en síncope: Un estudio piloto

Arnold Méndez Toro
Código: 05598738

**Trabajo de grado presentado para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna**

Director
Guillermo Mora Pabón

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Bogotá, D.C.
2013

Autores

Arnold Méndez Toro. Residente de tercer año. Especialidad en Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Tutor:

Dr. Guillermo Mora Pabón. Especialista en Cardiología y Electrofisiología. Profesor Asociado. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

Asesores Epidemiológicos:

Ingrid Tatiana Rojas Ruiz. Especialista en Epidemiología, Universidad del Rosario.

Carlos Eduardo Granados. Especialista en Medicina Interna. Magister en Epidemiología Clínica. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Entidades participantes

Fundación Hospital San Carlos

Universidad Nacional de Colombia

*A Juan Andrés mi hijo por ser el motor de mi vida.
A mi esposa, sin su ayuda no hubiera culminado este proyecto.*

*A mis padres y mi hermano, por siempre agradecido con ustedes por su apoyo y
darle sentido a todo el esfuerzo en cada proyecto.*

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia por abrir sus puertas a la educación pública en Colombia.

Al Profesor Guillermo Mora Pabón por brindarme la oportunidad de desarrollar esta investigación, sin su labor no hubiera sido posible llevarla a cabo en La Fundación San Carlos; esperando logre concluir el objetivo final de generar un grupo de investigación en síncope.

Al Profesor Oscar Amarís Peña por su valioso aporte conceptual y adicionalmente a los Profesores Carlos Eduardo Granados y Javier Eslava Schmalbach por su amable colaboración y asesoría.

A la asesora epidemiológica Ingrid Tatiana Rojas por su esfuerzo y dedicación.

Resumen

Objetivo: Desarrollar un estudio piloto de factibilidad de comparación del rendimiento pronóstico de reglas de decisión clínica en síncope. Objetivo secundario: Evaluar el rendimiento pronóstico de las reglas de decisión OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincopa nel Lazio), EGSYS (European Guidelines in Syncope Study), SFSR (San Francisco Syncope Rule) y su aplicación con los Ottawa Electrocardiographic Criteria (SFSR+Ottawa), en predicción de mortalidad por cualquier causa y desenlaces cardiovasculares y no cardiovasculares mayores a 7 y 30 días.

Métodos: Estudio observacional, analítico, prospectivo, de tipo longitudinal, con muestreo por conveniencia. Se incluyeron pacientes >18 años de edad admitidos a urgencias con síncope menor o igual a 48 horas de evolución. Se compararon las reglas mediante curvas ROC y sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para mortalidad y desenlaces mayores a 7 y 30 días.

Resultados: Se incluyeron 44 pacientes durante un periodo de 7 meses, hospitalizándose el 100%. El análisis ROC mostró una AUC para SFSR+Ottawa para mortalidad y/o desenlaces mayores a 7 días de 0,76(IC 95% 0.49-0.82) y 30 días 0,76(IC 95% 0.49-0.82), con sensibilidad de 86% y 84% y especificidad de 45% y 47% a 7 y 30 días respectivamente.

Conclusiones

Es factible realizar un estudio de comparación de rendimiento pronóstico de reglas de decisión clínica de síncope en Colombia. La comparación realizada, sugiere un mejor desempeño de SFSR si se aplica con los criterios electrocardiográficos de Ottawa (SFSR+Ottawa) para la predicción de desenlaces a corto plazo.

Palabras clave: Síncope, reglas de predicción clínica

Abstract

Objective: Develop a feasibility pilot study to compare pronostic performance of clinical decision rules. Secondary objective: We wished to evaluate the pronostic performance of decision rules (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio), EGSYS (European Guidelines in Syncope Study), SFSR (San Francisco Syncope Rule) and its application with the Ottawa Electrocardiographic Criteria (SFSR+Ottawa), in predicting mortality from any cause and cardiovascular and noncardiovascular outcomes longer than 7 to 30 days.

Methods: This is an observational, analytical, prospective, longitudinal, with convenience sampling study. We included patients >18 years old admitted to the emergency department with syncope less than or equal to 48 hours of evolution. Rules were compared using ROC curves and sensitivity, specificity, PPV and NPV for mortality and major outcomes at 7 and 30 days.

Results: We included 44 patients over a period of seven months, 100% were hospitalized. ROC analysis showed an AUC for SFSR+Ottawa for mortality and/or major outcomes at 7 days of 0,76(95% CI 0.49-0.82) and 30 days 0,76(95% CI 0.49-0.82), with sensitivity of 86%, 84% and specificity of 45% and 47% at 7 and 30 days respectively.

Conclusions: It is feasible to conduct a performance comparison study of clinical decision rules prognosis of syncope in Colombia. This study suggests a better performance of SFSR rule if applied with the Ottawa Electrocardiographic Criteria (SFSR+Ottawa) for predicting short term outcomes.

Keywords: Syncope, Clinical prediction rules.

Contenido

	Pág.
Resumen y Abstract	XI
Introducción	1
1. Justificación	3
2. Pregunta de investigación	5
3 Marco teórico	7
3.1. Definición	7
3.2. Nomenclatura	8
3.3. Epidemiología	10
3.4. Reglas de Decisión Clínica	13
4 Objetivos	19
4.1. Objetivo general	19
4.2. Objetivos específicos	19
5. Metodología	21
5.1. Diseño	21
5.2. Población de referencia	21
5.3. Muestra	21
5.4. Criterios de inclusión	21
5.5. Criterios de exclusión	21
5.6. Fuentes de información y técnicas de recolección	21
5.7. Variables	22
5.8. Métodos para el control de calidad de los datos	24
5.8.1. Sesgos de medición	24
5.8.2. Sesgos de selección	24
5.9. Plan de análisis	25
6 Consideraciones éticas	27
7. Resultados	30
8. Discusión	38
9. Limitaciones	44
10. Conclusiones	45
11. Referencias bibliográficas	47

Introducción

El síncope como síndrome agrupa un conjunto de condiciones clínicas heterogéneas con implicaciones diagnósticas y terapéuticas en todos los matices de gravedad, lo que históricamente ha dificultado su aproximación.¹ Desde el contacto inicial con estos casos, el médico enfrenta retos que ponen a prueba su acuciosidad como clínico. Debe distinguir este complejo sindromático de otros causales de pérdida transitoria del estado de conciencia cuando el paciente ya ha recuperado su estado basal sin poder presenciar el evento, dependiendo entonces de la información de testigos y de la muchas veces escasa información que el paciente recuerde.²

Al interrogar por comorbilidades tampoco es inusual la ausencia de antecedentes patológicos o que estos no expliquen la condición aguda, aunado a un examen físico muchas veces normal. El síncope es de las causas más frecuentes de pérdida de conciencia prácticamente en todos los grupos etarios, en él converge el contraste entre causas benignas y patologías con riesgo de muerte súbita. No resulta entonces fácil decidir entre una posible hospitalización innecesaria y el alta con la incertidumbre de encontrarse ante un alto riesgo de muerte en los días siguientes por una causa inadvertida.

A pesar de que el fenómeno sincopal se encuentra descrito incluso desde la Grecia antigua,³⁻⁵ hasta hace algo más de cien años no se habían aún establecido conceptos fisiopatológicos de correlación con algunos tipos de síncope como el vasodepresor o los síndromes de hipotensión postural ortostática. Es también reciente la inclusión del síncope dentro de los síndromes de pérdida transitoria del estado de conciencia, lo cual se traduce en dificultades

para diferenciarlo, mediante la anamnesis, de otros síndromes que cursen con pérdida de conciencia y recuperación espontánea. Las ayudas diagnósticas proporcionan escasa evidencia indirecta o ninguna luz en algunos casos para determinar la causa y el juicio clínico se debate solitario en la toma de decisiones. Finalmente el tratamiento muchas veces resulta insatisfactorio y la recurrencia compromete la calidad de vida del paciente.

En un mismo escenario clínico se reúnen causales de bajo riesgo junto con patologías cardiovasculares de alta morbimortalidad, lo cual implica contar con herramientas que permitan diferenciar esta dispar gama de etiologías. Sin embargo, en la práctica clínica puede resultar complejo lograr un acertado diagnóstico etiológico e incluso decidir si optar por un manejo ambulatorio u hospitalario, por lo que diferentes investigadores dentro de este enfoque de estratificación, común a gran parte de la medicina cardiovascular, han recurrido al desarrollo de reglas de decisión clínica que permitan medir el riesgo de mortalidad y desenlaces mayores y aproximarse a alguno de los grupos etiológicos. Sin embargo a la fecha ninguno de estos modelos predictivos permite con certeza definir el riesgo vital a corto, mediano o largo plazo, ni confirma o descarta la causalidad. No se cuenta con evidencia incontrovertible que permita tomar una sola herramienta como la ideal o considerar que el uso de las reglas de decisión en esta patología supere al manejo convencional y al criterio médico.⁶

Los vacíos en el conocimiento de este grupo de enfermedades en relación con su definición clara, manifestación clínica, fisiopatología, diagnóstico y estimación de pronóstico y severidad frecuentemente conducen al empleo de múltiples ayudas diagnósticas que pueden resultar insatisfactorias, afectando los costos de la atención en salud y la calidad de vida de los pacientes que comúnmente presentan recurrencias, así como la subestimación de severidad del evento sincopal que afecta el pronóstico en aquellas condiciones de alto riesgo.⁷

1. Justificación

En nuestro país no se cuenta con estudios de prevalencia de síncope aunque cifras de otros países lo han determinado como motivo frecuente de consulta, del orden de 1 a 3% de las consultas al año en los servicios de urgencias. De hecho, se estima que al menos 50% de la población presentará un episodio sincopal durante la vida y debe considerarse que existe una subestimación de cifras ya que un número reducido de personas que presenten un episodio consultará y probablemente lo haga solo si se asocia a consecuentes como traumatismos o condiciones que generen el concepto de gravedad.⁸⁻¹⁰

La ausencia de información en nuestro país de una patología de tal importancia amerita su caracterización dentro de nuestra población así como evaluar el rendimiento de medidas de evaluación del riesgo, ya que no se cuenta con una herramienta definitiva que resuelva la incertidumbre diagnóstica y pronóstica, ni se cuenta con estudios que establezcan estos determinantes en Colombia y Latinoamérica.¹¹⁻¹⁸

El presente estudio pretende determinar la factibilidad de un estudio de comparación de reglas de decisión clínica en síncope, poner a prueba la logística, mejorar la calidad de los procedimientos y recopilar información antes de que se lleve a cabo un estudio más amplio. Realizar un estudio piloto puede exponer los problemas en el diseño metodológico y procedimental y ser tratados antes de que el estudio se lleve a cabo en una investigación a mayor escala.

Adicionalmente un estudio piloto, puede comprobar si las instrucciones que se proporcionan a los investigadores y participantes son comprensibles y que los

investigadores están capacitados para llevar a cabo la investigación. Por otra parte puede evaluar si el diseño y utilización del instrumento de recolección y el procesamiento de la información obtenida es correcta, posibles limitaciones y si los resultados proporcionan la fiabilidad validez de los datos que podrán ser incluidos en el diseño del estudio principal si no se produce ningún cambio en el protocolo de investigación.

2.Pregunta de investigación

¿Existe diferencia en el rendimiento pronóstico de las reglas de decisión clínica de las reglas de decisión clínica (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio), EGSYS (European Guidelines in Syncope Study), SFSR (San Francisco syncope rule) y su aplicación con los Ottawa Electrocardiographic Criteria (SFSR+Ottawa), para predecir la mortalidad por cualquier causa y desenlaces cardiovasculares y no cardiovasculares mayores, a 7 y 30 días en pacientes adultos con diagnóstico de síncope?

3.Marco teórico

3.1 Definición

El síncope se define como la pérdida transitoria y reversible de la conciencia a consecuencia de un fenómeno de hipoperfusión cerebral global, que se caracteriza por ser un síndrome de inicio rápido, duración corta y recuperación espontánea y completa del estado de conciencia.¹⁹ Desde el año 2001 se incluyó el concepto de hipoperfusión global para diferenciar de alguna manera al síncope de cuadros clínicos con pérdida transitoria real o aparente como caídas, ataque cerebrovascular del tipo isquémico transitorio o epilepsia sin que exista un claro hallazgo clínico de caracterización de hipoperfusión cerebral, donde estriba la primera dificultad diagnóstica.

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología incluyó la hipoperfusión cerebral global dentro de la definición para excluir otros eventos que pueden cursar con alteración de la conciencia y que en el pasado no se separaban del síncope resultando en ambigüedad, dificultades para determinar sus causas, tratamiento y pronóstico. Adicionalmente enmarca al síncope dentro de un complejo sindromático mayor denominado: pérdida transitoria del estado de conciencia, clasificándola en traumática (conmoción) y no traumática.¹⁹ Esta última a su vez se divide en síncope, ataques epilépticos, pseudosíncope psicógeno y otro grupo de menor frecuencia (cataplexia, somnolencia diurna, etc.) Diversos trastornos se pueden asemejar al síncope, ya sea porque producen pérdida de conciencia pero mediante otro mecanismo fisiopatológico diferente de la hipoperfusión cerebral global: crisis epilépticas, hipoxia, hipocapnia con hiperventilación, intoxicaciones, hipoglucemia, ataque isquémico transitorio (AIT); o por simular pérdida de

conciencia: cataplexia, ataques de caídas (caídas no accidentales), convulsiones atónicas (drop attacks), pseudosíncope psicógeno y AIT de origen carotídeo.

El tiempo de duración del evento podría ser un mecanismo de diferenciación adicional, sin embargo para el síncope aunque corta no existe duración específica y esta es clásicamente concebida dentro de un amplio rango de tiempo de segundos hasta menos de cinco minutos, dificultándose de esta manera su diagnóstico.¹⁹

El síncope es usualmente una entidad común e incapacitante que puede asociarse con el riesgo de muerte súbita, por lo que un evento puede ser la primera y única manifestación clínica de un paciente con riesgo de morir en un tiempo cercano.²⁰

El síncope ha sido clasificado desde el punto de vista fisiopatológico en 3 grandes grupos: reflejo (neuromediado), debido a hipotensión ortostática y síncope cardiogénico (cardiovascular); los cuales se asocian a diferentes perfiles de riesgo.¹⁹

3.2 Nomenclatura²¹

La historia de la literatura médica que se refiere al síncope está marcada por la confusión de términos, lo cual obliga a especificar cada definición acorde con la tendencia de las guías de sociedades internacionales sobre este tema.

Presíncope o casi síncope: designa síntomas y signos que tienen lugar antes de la pérdida de conciencia sin que ésta finalmente se presente, desconociéndose aún si el sustrato fisiopatológico es el mismo del síncope propiamente dicho y si conlleva de esta manera el mismo riesgo. En un estudio prospectivo donde el evento fue descrito como aquel en el cual el paciente sintió que podía perder la

conciencia se encontró similar probabilidad de eventos adversos y menor probabilidad de admisión hospitalaria.²² Sin embargo, una de las dificultades del estudio adicionales a la no significancia estadística fue la ausencia de una definición universalmente aceptada del fenómeno, por lo que para nuestro trabajo no se tendrán en cuenta pacientes que sólo consulten por presíncope.

Síncope neuromediado: se caracteriza por ser desencadenado por aumento del tono vagal, incluyen un grupo heterogéneo de condiciones relacionadas con reflejos cardiovasculares inadecuados en respuesta a un desencadenante, produciendo vasodilatación o bradicardia con hipotensión subsecuente e hipoperfusión cerebral global.

Síncope neurocardiogénico: es sinónimo del síncope neuromediado pero resulta ambiguo pues restringe la fisiopatología a conexiones neurocardíacas y debiera ser abandonado.

El síncope neuromediado puede producir 3 tipos de respuestas hemodinámicas: cardioinhibitoria, vasodepresora o mixta. La respuesta cardioinhibitoria se caracteriza por bradicardia marcada (usualmente con una pausa mayor o igual a 3 segundos). La respuesta vasodepresora se caracteriza por vasodilatación inapropiada. Estos dos mecanismos que frecuentemente convergen (respuesta mixta).

Dentro de los síncope neuromediados se describen el síncope vasovagal, el situacional y la hipersensibilidad carotídea. El síncope vasovagal se refiere a la pérdida de conciencia disparada por eventos como dolor, temor, estrés emocional entre otros.

El síncope situacional se asocia a precipitantes identificados que aumentan el tono vagal como micción, deposición, tos, deglución etc.

El síndrome del seno carotídeo produce síncope en relación con la estimulación del seno carotídeo.

La disautonomía debe reservarse para condiciones familiares (Síndrome Riley-Day, v.g.) inducidas por medicamentos, o secundarias a patologías como diabetes y no solamente como designación de alteraciones del sistema nervioso autónomo o frecuencia cardíaca o tensión arterial alteradas durante el test de mesa basculante.

3.3 Epidemiología

La estimación real de las medidas epidemiológicas que evalúan la frecuencia de presentación del síncope se afectan por la no diferenciación en la literatura entre el episodio sincopal y otras causas de pérdida transitoria del estado de conciencia, ya que por lo menos en las guías de manejo de sociedades reconocidas de cardiología no se marcaba hasta hace relativamente poco tiempo una distinción en los dos eventos.¹⁹ Sumado a esto, los términos epidemiológicos de prevalencia e incidencia son más difíciles de caracterizar ante lo breve de los episodios y lo inocuo que puede ser considerado por los mismos pacientes afectando su reporte.¹⁸

Se ha informado una incidencia acumulada en la población general del 35% (IC95% 31-39%), siendo mayor en mujeres con el 41% (IC95% 35-47) vs. hombres de 28% (IC95% 23-34).^{23, 24} La edad media de aparición del primer episodio es a los 18 años, y el 36% de la población experimenta por lo menos un episodio en su vida, siendo la mediana de episodios sincopales de dos. La mayoría de los pacientes que lo experimentan no consultan a un médico, sólo lo hacen el 37% (IC del 95%, 31-44%), de los que el 76% lo hacen con un médico de atención primaria (un 19% de los cuales son enviados a un hospital), y sólo el 24% consulta a un especialista.^{23, 25}

El síncope es un problema clínico común responsable del 3% de las consultas a servicios de emergencia y del 1% al 6% de las admisiones hospitalarias. Clásicamente se ha descrito una distribución bimodal de edad tanto de episodios

presincopales y sincopales con alta prevalencia entre los 10 y 30 años y un nuevo pico en mayores de 65 años.²⁶ Sin embargo un estudio danés reciente de tipo observacional que incluyó 127.508 pacientes con síncope encontró una distribución trimodal con picos a los 20, 60 y 80 años con diferencias de género y asociación con comorbilidades cardiovasculares especialmente en los dos picos más tardíos.²⁷

En la población de Framingham durante el primer reporte del estudio de seguimiento, se encontró que 3,2% de los adultos habían presentado uno o más episodios sincopales.²⁸ Posteriormente se determinó que entre los años 1971 y 1998, de 7.814 pacientes, 822 (10%) presentaron síncope con una tasa de 6.2/1.000 personas/año, mostrándose un pico de incremento luego de los 70 años de 5.7 eventos por 1000 personas/año en hombres de 60-69 años a 11.1 en hombres de 70 a 79 años.²⁹

En otro estudio en la comunidad basado en una población estadounidense de adultos de 45 o más años de edad, Chen y colaboradores reportaron que 19% habían presentado al menos un episodio sincopal.³⁰ Otros estudios realizados en Calgary (Canadá) y Ámsterdam (Holanda) reportaron estimaciones similares de incidencia acumulativa de síncope en la comunidad. Ganzeboom y colaboradores realizaron una encuesta entre estudiantes de medicina y encontraron que 39% se habían desmayado al menos una vez.²⁶ El grupo de Calgary reportó que a la edad de 60 años, 31% de los varones y 42% de las mujeres habían sufrido un síncope, proporciones muy similares a las reportadas en el estudio de Ámsterdam.³¹⁻³³ Se ha calculado que en los dos años siguientes al episodio inicial al menos 30% de los pacientes presentarán recurrencia.³⁴

Estimaciones recientes refieren que el 1% de las visitas a los servicios de emergencia en Italia, Francia y Estados Unidos son debidas a síncope.³⁵⁻³⁷ En Estados Unidos significaron más de 1.127 millones de consultas en el año 2006,

basadas en el diagnóstico primario registrado en la Encuesta Nacional Hospitalaria de Cuidados Ambulatorios, y más de 411.000 ingresos hospitalarios.³⁸

La frecuencia relativa con la cual puede ocurrir el síncope por grupos de edad puede resumirse así:

- 15% en niños menores de 18 años.
- 25% en población militar con edades entre 17 y 26 años.
- 16% durante un período de 10 años en hombres de 40 a 59 años.
- 19% durante un período de 10 años en mujeres de 40 a 49 años.
- 23% durante un período de 10 años en pacientes de la tercera edad (> 70 años).

En la población de Framingham, las causas identificadas con más frecuencia fueron: vasovagal (21.2%), cardíaca (9.5%), ortostática (9.4%) y desconocida (36.6%).²⁸

El hecho de identificar algún tipo de alteración cardíaca en un paciente con síncope, establece un alto riesgo para el futuro. Por eso, siempre se debe descartar la existencia de patología cardíaca estructural.³⁹

Los pacientes con síncope de origen cardíaco pueden llegar a tener una mortalidad a un año de 33%²⁰ y una incidencia de muerte súbita hasta de 24%.⁴⁰ Sin embargo, se ha observado que el mal pronóstico no se relaciona directamente con el hecho de presentar síncope, sino con las causas del daño cardíaco y la función sistólica del ventrículo izquierdo. El peor pronóstico es el de enfermos con antecedente de infarto de miocardio y compromiso importante de la función sistólica, especialmente si han tenido episodios previos de taquicardia ventricular.

Los pacientes con cardiopatía dilatada de otras causas diferentes a la isquémica, también tienen alto riesgo de muerte después de haber sufrido síncope.⁴¹ Otras alteraciones cardiacas en las cuales la historia de síncope parece empeorar el riesgo son la miocardiopatía hipertrófica y la displasia arritmogénica del ventrículo derecho. En la estenosis aórtica, la presentación de síncope es una señal de alarma que puede establecer el momento indicado para realizar la cirugía de reemplazo valvular, ya que se ha visto que la mortalidad en el año siguiente al síncope llega a ser supremamente elevada, riesgo que se normaliza después de la cirugía.⁴⁰

Aunque la causa del síncope puede ser eventualmente descubierta por un especialista, desde el punto de vista del servicio de urgencias, es esencial distinguir los pacientes con síncope de origen cardiaco, quienes deben ser hospitalizados, de aquellos con síncope de origen no cardiaco, quienes en su mayoría deben ser tratados de manera ambulatoria.⁴² Para resolver este problema se han creado estrategias basadas en escalas de estratificación del riesgo combinando anamnesis con información clínica básica. Algunas de estas reglas han sido propuestas recientemente, por ejemplo, escala de riesgo OESIL⁴³, EGSYS⁴⁴ y la Regla de Síncope de San Francisco.⁴⁵ Estos sistemas fueron diseñados para simplificar la decisión de hospitalización, a través de distinguir entre síncope cardiogénicos y no cardiogénicos. Por medio de regresión logística uni y multivariada se identificaron los predictores más importantes de síncope cardiogénico y de acuerdo al valor de coeficiente de regresión, se asignó un peso positivo o negativo asociado a los predictores respectivos.⁴⁶

3.4 Reglas de Decisión Clínica

Hay dos elementos principales en la evaluación del paciente con síncope: la primera mediante la búsqueda de su causa y la segunda la determinación del pronóstico.

La evaluación inicial de urgencias con frecuencia no revela la etiología sincopal debiéndose determinar qué pacientes requieren exámenes posteriores y en qué escenario (hospitalario o ambulatorio). Es en este momento cuando la evaluación del riesgo mediante escalas o modelos predictores de riesgo cobra gran importancia.

Pocos estudios han evaluado directamente el riesgo del síncope a corto plazo. Aquellas condiciones que ponen en riesgo la vida en el corto plazo son usualmente las que indican la admisión hospitalaria y la evaluación exhaustiva. El estudio StePS (Short-Term Prognosis of Syncope) por ejemplo, demostró asociación de un electrocardiograma anormal, trauma concomitante, ausencia de síntomas precedentes y el género masculino con riesgo de muerte o eventos adversos graves (Reanimación cardiopulmonar, implante de marcapasos o CDI, ingreso a UCI) y readmisión temprana.⁴⁷

El estudio conocido como “San Francisco syncope rule” (SFSR) se desarrolló como herramienta para predecir desenlaces serios a 7 días y posteriormente validados por el mismo autor a 30 días, en pacientes que consultasen al departamento de emergencias por síncope.⁴⁵ Este fue definido como la pérdida transitoria de conciencia con retorno al estado neurológico de base excluyéndose pérdidas de conciencia asociadas a trauma, alcohol o relacionadas con fármacos, así como las convulsiones y alteraciones del estado mental.

Se definieron como desenlaces serios la muerte de cualquier causa, infarto agudo al miocardio, arritmias, embolismo pulmonar, ACV, hemorragia subaracnoidea o hemorragia significativa (requiriendo transfusión, en la cohorte de validación) y cualquier otra condición que ameritase reconsulta y hospitalización, debiendo resaltarse que el desenlace más frecuente fue la presentación de arritmias. De cincuenta variables determinadas mediante revisión de literatura y consenso de expertos que se llevaron al análisis univariado, veintiséis se asociaron con los desenlaces predefinidos que llevándose al análisis multivariado se seleccionaron

como significativas: ECG anormal (no sinusal o cambios con respecto al ECG de base), disnea, hematocrito <30%, presión arterial sistólica <90 mm Hg (durante el triage), o historia de insuficiencia cardíaca congestiva.

En la cohorte de derivación con desenlaces a 7 días se obtuvieron una sensibilidad de 96% (IC95% 92–100) y una especificidad de 62% (IC95% 58-66), con una potencial disminución en las hospitalizaciones del 10%. La cohorte de derivación con desenlaces a 30 días determinó sensibilidad de 98% (IC95% 89-100) y especificidad de 56% (IC95% 52-60) con disminución en la admisión hospitalaria de 7%.

Sin embargo, otros estudios que han hecho uso de la regla de San Francisco han mostrado diferentes valores de sensibilidad y especificidad que han llevado a cuestionar la utilidad de la herramienta, adicionalmente se cuestiona el hecho de no originarse en un estudio multicéntrico. Para evaluar la evidencia disponible, una revisión sistemática que evaluó los estudios disponibles desde la publicación de SFSR hasta enero de 2011 con un n = 5316 pacientes y un 11% de desenlaces serios, determinó una sensibilidad de 87% (IC95% 79–93) y una especificidad de 52% (IC95% 43-62), con un valor predictivo negativo de 95% que llegó al 98% cuando fue aplicada a pacientes a quienes después de la evaluación inicial no se logró determinar la causa de síncope, aunque el porcentaje de falsos negativos osciló en el amplio margen de 0 a 48%.⁴⁸ Estos resultados pueden relacionarse con la gran heterogeneidad encontrada en los estudios, el momento de aplicación de la regla y el seguimiento.

En la publicación original se hace referencia a alteraciones en el ECG entendiéndose como el de ingreso, posteriormente los autores incluyen cualquier ECG y no solamente el inicial para la aplicación de dicho criterio al igual que alteraciones en el monitor de signos vitales en el trazado de ECG. Por ello la aplicación del criterio de ECG anormal fue diferente entre estudios o no se especificó en la mayoría de las publicaciones.

Previamente en 2002, el grupo de investigadores italianos del puntaje de riesgo OESIL⁴³ publicaron la derivación y validación de esta escala de predicción de mortalidad a 12 meses. Se desarrolló en el servicio de urgencias de seis hospitales de Lazio incluyéndose pacientes mayores de 12 años previo consentimiento informado cursando con síncope, definido como pérdida súbita y transitoria de la conciencia y del tono postural con recuperación espontánea. Se excluyeron pacientes con epilepsia conocida que cursasen con cuadros típicos de su antecedente y fase postictal prolongada (no especificándose su duración en la publicación), así como pacientes con presíncope, vértigo sin una clara pérdida de conciencia. De esta manera se reclutó una cohorte n=270 pacientes, con abordaje de historia clínica examen físico y ECG de acuerdo con la primera parte del algoritmo OESIL publicado previamente, el cual evalúa en urgencias los pacientes mediante historia clínica detallada, examen físico completo, ECG con una tira de ritmo, medición de hemoglobina y glucosa sérica mediante glucometría. Se consideraron de acuerdo a este abordaje como enfermedades cardiovasculares: diagnóstico clínico o de laboratorio de cualquier forma de enfermedad cardíaca estructural, incluyendo cardiopatía isquémica, valvular o miocárdica primaria, así como diagnóstico previo o evidencia clínica de falla cardíaca, enfermedad arterial periférica y diagnóstico previo de ACV o AIT.

Se definió como desenlace primario la muerte de cualquier causa a 12 meses ya que los investigadores consideraron pudiera darse un subregistro ante la baja tasa de autopsias en sus instituciones. Se presentó una mortalidad de 11,5% siendo cardiovascular en 58%, no cardiovascular en 9,6% y de origen desconocido en 32,4% de los 270 pacientes.

Se desarrollaron análisis univariado y multivariado de la cohorte de derivación identificándose los siguientes predictores de mortalidad a 12 meses: edad mayor a 65 años, historia clínica de enfermedad cardiovascular, síncope sin pródromos y ECG anormal. De acuerdo a la construcción del puntaje, estos predictores se suman de manera aritmética indicando el riesgo predicho de mortalidad.

En 2008 se publica el estudio EGSYS⁴⁶, desarrollado como un puntaje diagnóstico para identificar síncope de causa cardíaca (entendiéndose como de mayor mortalidad que debido a otras etiologías) y lograr evaluación pronóstica. A través de una cohorte de derivación y una de validación con seguimiento a 21-24 meses se determinó que la presencia de un ECG anormal y/o cardiopatía, palpitaciones previas al síncope, la presentación de este durante esfuerzo o en posición supina y la ausencia de pródromos autonómicos o factores precipitantes, permitían desarrollar un puntaje capaz de predecir síncope de causa cardíaca con una sensibilidad de 95/92% y una especificidad de 61%/69% para las dos cohortes respectivamente.

En 2012 se publica un estudio retrospectivo mediante registro de historias clínicas del Hospital de Ottawa incluyendo pacientes mayores de 16 años con 505 pacientes excluyéndose entre otros los casos de presíncope y la pérdida de conciencia de más de cinco minutos de duración, para lograr derivar criterios electrocardiográficos incluyendo los del monitor cardíaco del servicio de urgencias que predijeran muerte o desenlaces cardíacos mayores a 30 días.⁴⁹ En la institución donde se desarrolló el estudio, todos los ECG cuentan con interpretación por cardiólogo y adicionalmente para efectos de la investigación se evaluó la concordancia interobservador en la interpretación electrocardiográfica con cegamiento. Se desarrolló un modelo predictivo encontrado las siguientes con peso estadístico [Capacidad predictiva con una AUC de 0.89 (IC95% 0.82–0.95)]. Se determinó que un ECG era anormal con cualquiera de los siguientes hallazgos: bloqueo auriculoventricular de segundo grado Mobitz tipo 2 o tercer grado, bloqueo completo de rama derecha o izquierda + bloqueo AV de primer grado, bloqueo completo de rama derecha + hemibloqueo anterosuperior o posteroinferior, cambios isquémicos nuevos, ritmo no sinusal, desviación del eje hacia la izquierda o anomalías en el monitor cardíaco. Estos Criterios Electrocardiográficos de Ottawa son propuestos por los autores como opción para empoderar las reglas de decisión como la de San Francisco donde no existe una

definición más estricta de lo que se considera anormal en el ECG y la posibilidad de que su uso dentro de la regla mejore el rendimiento.

Las reglas de decisión usualmente propenden por reemplazar el criterio clínico y por tanto requieren sensibilidad y especificidad ideales de 100%. En el escenario del síncope esta meta es difícil de lograr. La evaluación del síncope en los pacientes en el servicio de urgencias se considera un reto a causa de la heterogeneidad de los procesos fisiopatológicos subyacentes llevando a la internación de una considerable proporción de pacientes con causas “benignas”. La estratificación del riesgo para el egreso seguro del grupo de bajo riesgo es de radical importancia para el manejo eficiente de los servicios de urgencias y las instituciones y el adecuado manejo del gasto en salud.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Desarrollar un estudio piloto de factibilidad de evaluación del rendimiento pronóstico de reglas de riesgo en síncope.

Como objetivo secundario se propone evaluar el rendimiento pronóstico de las reglas de decisión clínica, (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio), EGSYS (European Guidelines in Syncope Study), SFSR (San Francisco syncope rule), su aplicación con los Ottawa Electrocardiographic Criteria (SFSR+Ottawa) en la predicción de mortalidad por cualquier causa y desenlaces cardiovasculares y no cardiovasculares mayores a 7 y 30 días en pacientes adultos con diagnóstico de síncope.

4.2 Objetivos específicos

- Aplicar las reglas de decisión clínica OESIL, EGSYS, SFSR y su determinación con los Ottawa Electrocardiographic Criteria (SFSR+Ottawa) para la predicción de riesgo de mortalidad por cualquier causa y desenlaces mayores cardiovasculares y no cardiovasculares mayores.
- Determinar la incidencia de desenlaces en pacientes a quienes se les aplicaron las reglas de decisión a los 7 y 30 días.

- Comparar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada uno de los instrumentos aplicados.
- Determinar factores asociados con la predicción de mortalidad por cualquier causa y eventos cardiovasculares y no cardiovasculares mayores a los 7 y 30 días.

5. Metodología

3.5 Diseño

Estudio observacional analítico prospectivo de tipo longitudinal

5.2 Población de referencia

Pacientes mayores de 18 años admitidos al servicio de urgencias con síncope menor o igual a 48 horas de evolución, en el Hospital Fundación San Carlos. Esta es una entidad de alta complejidad con servicios de cuidado crítico, hospitalización, clínico quirúrgicos, unidad renal, electrofisiología y hemodinamia diurnas, entre otros.

5.3 Muestra

La muestra se constituyó con una cohorte prospectiva de pacientes seleccionados en forma consecutiva durante el periodo de julio de 2012 a enero de 2013.

5.4 Criterios de inclusión

Pacientes con edad igual o mayor a 18 años que ingresen al servicio de urgencias con diagnóstico de síncope dentro de las últimas 48 horas de su ingreso.

5.5 Criterios de exclusión

- Menores de 18 años.
- No consentimiento para ingreso al estudio o incapacidad para emitir su aprobación, ni familiar o acudiente disponible para hacerlo

- Pérdida y/o alteración de conciencia secundaria a consumo de alcohol, hipoglucemia, sedantes o drogas ilícitas.
- Trauma en cráneo referido previo a la pérdida de conciencia.
- Pacientes con antecedente de epilepsia conocida con un episodio presenciado o descrito por testigos de convulsión típico y postictal prolongado
- Déficit neurológico persistente sugestivo de ACV
- Reclutamiento previo en el estudio

5.6 Fuentes de información y técnicas de recolección

Se diseñó un instrumento para la recolección y registro de datos de acuerdo con las variables a evaluar. Se empleó el programa SPSS versión 17.0 como herramienta para el análisis estadístico. (SPSS, Inc., Chicago, IL).

5.6.1 Fuente primaria

Evaluación clínica de pacientes que se encuentren hospitalizados, con diligenciamiento de formato de recolección de información. En caso de que el paciente haya sido dado de alta se realizará entrevista telefónica.

Seguimiento vía telefónica a los 7 y 30 días de la presentación del evento, con diligenciamiento de formatos de recolección de información.

5.6.2 Fuente secundaria

Revisión de historias clínicas en el caso de pacientes que hayan sido dados de alta, con diligenciamiento de formato de recolección de información.

5.7 Variables

Aplicación de las reglas de predicción clínica

- **SFSR (San Francisco syncope rule):**

Electrocardiograma anormal,

Disnea

Hematocrito menor de 30%

Presión arterial sistólica <90 mm Hg al ingreso a triage

Historia de insuficiencia cardíaca congestiva

- **SFSR + Ottawa Electrocardiographic Criteria**

Electrocardiograma anormal, entendido como cualquiera de los siguientes: Bloqueo auriculoventricular de segundo grado Mobitz tipo 2 o tercer grado, bloqueo completo de rama derecha o izquierda + bloqueo AV de primer grado, bloqueo completo de rama derecha + hemibloqueo anterosuperior o posteroinferior, cambios isquémicos nuevos, ritmo no sinusal, desviación del eje hacia la izquierda, anomalías en el monitor cardíaco.

Disnea

Hematocrito menor de 30%

Presión arterial sistólica <90 mm Hg al ingreso a triage

Historia de insuficiencia cardíaca congestiva

- **OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio)**

Edad mayor a 65 años

Enfermedad cardiovascular en la historia clínica

Ausencia de prodromos sincopales

Electrocardiograma anormal

- **EGSYS (European Guidelines in Syncope Study)**

Palpitaciones precediendo al síncope

Enfermedad cardíaca

Electrocardiograma anormal

Síncope durante esfuerzo

Síncope en posición supina

Factores precipitantes o predisponentes (Lugares calurosos y abarrotados/ortostasia prolongada/miedo-dolor-emoción)

Prodromos autonómicos (nausea-vómito)

- **Variables de caracterización general**

Edad

Fecha de nacimiento

Género

Antecedentes patológicos

Antecedentes farmacológicos

Diagnóstico

5.8 Métodos para el control de calidad de los datos

(Control de sesgo y error). Se pueden presentar los siguientes sesgos de información:

5.8.1 Sesgos de medición

Para controlar el sesgo del observador en la recolección de los datos, se realizará instrucción previa a la persona encargada de la recolección de datos sobre el uso del instrumento y la forma de diligenciarlo.

Para controlar el sesgo en el instrumento utilizado para la recolección de datos, este se construyó con base en las variables ya definidas previamente en los estudios originales donde se derivaron las reglas a comparar.

5.8.2 Sesgos de selección

Para controlar sesgos de selección, se seleccionarán todos los pacientes que ingresen al servicio de urgencias que hayan presentado diagnóstico de síncope en las 48 horas previas al ingreso, de acuerdo con los criterios definidos en el formato de recolección de información, para excluir pacientes que cursen con estados no sincopales de pérdida transitoria del estado de conciencia.

5.9 Plan de análisis

- **Análisis univariado**

Para las variables cualitativas con reporte de porcentajes

Para las variables cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión

- **Análisis bivariado**

Para la evaluación de asociaciones entre las variables independientes categóricas con la variable dependiente “Desenlace”, mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson (valores esperados > 5) o la prueba exacta de Fisher (valores esperados <= 5).

La fuerza de asociación entre los factores se evaluó con el riesgo relativo (RR) y se determinó la asociación con el intervalo de confianza del 95%.

El modelo utilizado en la explicación del “desenlace” ajustado por las variables de confusión fue la regresión logística binaria (la variable dependiente es binaria es decir que sólo puede adquirir dos posibles valores (Sí-No, 0-1,) las variables incluidas en el modelo fueron las significativas en el análisis bivariado es decir significancia con $p < 0,05$.

Para la comparación del rendimiento de los instrumentos evaluados se realizaron curvas ROC para determinar el área bajo la curva de las reglas de decisión clínica para los desenlaces que fueron derivados. Se evaluó el rendimiento de EGSYS y OESIL en la predicción de mortalidad de cualquier causa habiendo sido este su desenlace en el estudio original.^{43, 46} Para SFSR y SFSR+Ottawa se consideró el desenlace mortalidad y/o desenlaces mayores predefinidos, de acuerdo al estudio original de derivación de la regla de síncope de San Francisco.

Finalmente se determinó la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las cuatro reglas de decisión para predicción del desenlace muerte y/o cualquier desenlace mayor a 7 y 30 días. La presentación de las características operativas de las reglas de decisión clínica se hizo siguiendo la misma metodología empleada por los artículos originales que las validaron, usando como estándar de oro los diagnósticos definitivos en el estudio hospitalario o ambulatorio realizado a cada paciente y la evolución durante los 30 días de seguimiento. No se hizo comparación con una regla de decisión específica ya que a la fecha no existe una regla considerada como estándar de oro. Para el desenlace muerte y los desenlaces considerados mayores en el diseño del estudio se listan las herramientas consideradas diagnósticas de cada desenlace a continuación:

Se definieron como desenlaces mayores muerte, infarto agudo al miocardio, arritmias, embolismo pulmonar, ACV, hemorragia subaracnoidea, hemorragia requiriendo terapia transfusional mayor o igual a 2 unidades, procedimiento quirúrgico de urgencia, procedimientos terapéuticos mayores definidos a continuación.

El desenlace muerte fue constatado mediante historia clínica, otros registros clínicos, o información obtenida por interrogatorio durante seguimiento telefónico de familiares o acudientes.

Infarto agudo al miocardio: Se definió como cuadro clínico compatible por dolor, disnea o síncope y elevación de troponina significativa o cambios electrocardiográficos, con dicho diagnóstico al egreso como confirmación médica.

Arritmia: En registro ECG o monitor con relación de temporalidad al episodio sincopal o requiriendo tratamiento.

Embolismo Pulmonar: Determinado por angiotomografía de tórax, gamagrafía de ventilación perfusión o angiografía pulmonar y al diagnóstico de egreso,

recibiendo el paciente tratamiento para el mismo o confirmación por necropsia si se realizó.

ACV: Diagnóstico al egreso, relacionado temporalmente con la admisión a la institución hospitalaria y que el tratante considera que esos hallazgos tiene relación de causalidad con el episodio sincopal.

Hemorragia subaracnoidea: Diagnóstico al egreso, relacionado temporalmente con la admisión a la institución hospitalaria y que el tratante considera que esos hallazgos tiene relación de causalidad con el episodio sincopal.

Hemorragia significativa: Cualquier episodio de síncope asociado con una fuente de sangrado que requiera transfusión.

Reingreso: Cualquier paciente dado de alta de la institución hospitalaria después de un episodio sincopal y readmitido por los mismos síntomas o similares y que requieren una intervención aguda.

Intervención aguda: Cualquier procedimiento requerido para tratar una condición relacionada con los síntomas sincopales: (Inserción de marcapasos, cirugía valvular cardíaca, inserción de balón de contrapulsación, uso de vasopresores, cirugía para tratar aneurisma aórtico abdominal, ruptura esplénica, tratamiento endoscópico de varices esofágicas, inicio de terapia dialítica, reanimación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea, inserción de marcapasos o cardiodesfibrilador, cirugía valvular cardíaca, cirugía para tratar aneurisma aórtico abdominal, cirugía de revascularización miocárdica u otra cirugía cardíaca, inserción de balón de contrapulsación aortica, uso de medicación vasopresora endovenosa, uso de medicación antiarrítmica, traslado a unidad de cuidado crítico (Intermedio o intensivo), cirugía por estenosis carotídea, cirugía por ruptura esplénica, cirugía por embarazo ectópico roto u otra cirugía mayor.

Rabdomiolisis relacionada con el episodio sincopal.

Fractura(s) de columna secundarias a trauma debido al episodio sincopal.

Se consideraron también desenlaces los siguientes hallazgos entre los estudios realizados al paciente posteriores a la presentación del episodio sincopal: Ecocardiograma con obstrucción mayor al flujo sanguíneo o estenosis valvular severa, evidencia clínica o electrocardiográfica de isquemia miocárdica, monitoreo o ECG con bradicardia sinusal (40 lpm), bloqueos sinoatriales repetitivos, pausas sinusales > 3 segundos, Mobitz II o bloqueo AV avanzado (2:1, 3:1), bloqueo AV tercer grado, bloqueo alternante rama derecha o izquierda, disfunción marcapasos con pausas sinusales, taquiarritmia supraventricular paroxística, taquiarritmia ventricular. Holter-ECG con cualquier arritmia asociada a síncope o en ausencia de síntomas de pérdida de conciencia durante el registro la presencia de pausas ventriculares mayores a 3 segundos al despertar, Bloqueo AV Mobitz 2 segundo grado o avanzado, o tercer grado o taquiarritmia ventricular paroxística.

Estudio electrofisiológico con alguno de los siguientes hallazgos: Bradicardia sinusal y tiempo corregido de recuperación del nodo sinusal mayor a 525 mseg, intervalo HV >100 ms, aparición de bloqueo AV infrahisiano de segundo o tercer grado durante marcapasos auricular, inducción de taquicardia ventricular monomórfica sostenida y síncope o taquiarritmia supraventricular hipotensora,

Prueba de esfuerzo con anormalidades ECG y presentación de síncope durante el ejercicio o inmediatamente posterior, desarrollo de bloqueo bloqueo AV Mobitz 2 o de tercer grado durante ejercicio (incluso sin síncope).

6.Consideraciones éticas

El presente estudio respetará la norma internacional de la Declaración de Helsinki y las normas nacionales decretadas por la resolución 8430 de 1993.^{50, 51.} Se trata de un estudio clasificado como de riesgo bajo, en razón a que no se realizarán intervenciones que pudieran incidir en la modificación de las conductas y tratamientos prescritos para los pacientes.

Se realizará manejo confidencial de la información en salud y no se mencionarán nombres de pacientes ni de personal de la salud a cargo de los mismos.

7.Resultados

Durante el periodo de tiempo de julio de 2012 a enero de 2013 se realizó búsqueda de pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital Fundación San Carlos con diagnóstico de síncope que cumplieran los criterios de inclusión y que aceptaran participar en el presente estudio, recolectando un total de 44 casos a quienes mediante el instrumento de recolección de datos se les evaluaron 55 variables definidas a partir de estudios previos y consenso de los investigadores. A cada uno de los sujetos se le aplicó las reglas de decisión clínica OESIL, EGSYS, SFSR y la aplicación de esta última implementando los criterios electrocardiográficos de Ottawa (SFSR+Ottawa), realizándose seguimiento a los 7 y 30 días para determinar la ocurrencia de desenlaces mayores predefinidos y muerte.

Las características del síncope, el estado clínico al ingreso y comorbilidades de los sujetos incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características del síncope, estado clínico al ingreso y comorbilidades.

DESCRIPCION	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	18	98	68.4	19.2
Hemoglobina	5.4	19.0	13.4	2.6
Hematocrito	15.0	56.3	40.3	7.6
Glucometría / glucemia	70	302	125	56.3
TA media	50	144.3	93.4	17.9
TA sistólica	70	210	128.4	27.7
TA diastólica	40	126	75.8	16.2
FC triage	45	124	79.9	18.5

		N	Porcentaje (%)
Sexo	Mujeres	22	50,0
	Hombres	22	50,0
Raza	Caucásico	3	6,8
	Mestizo	41	93,2
Características del síncope			
Disnea		12	27,3
Deshidratación		4	9,1
Hemorragia gastrointestinal		3	6,8
Dolor torácico		13	29,5
Esfuerzo		8	18,2
Posición supina		2	4,5
Situacional		5	11,4
Traumatismo posterior		6	13,6
Pródromo		31	70,5
Palpitaciones		3	6,8
Visión borrosa		12	27,3
Diaforesis		17	38,6
nauseas/vomito		21	47,7
Piloerección		1	2,3
Antecedentes			
Enfermedad cardiaca	estructural	19	43,2
	Falla cardiaca	10	22,7
Enfermedad periférica	arterial	3	6,8
	Arritmias ventriculares	2	4,5
Electrocardiograma anormal previo		4	9,1
Síncope previo		15	34,1
Antecedente familiar muerte súbita		1	2,3
Farmacológicos betabloqueadores		9	20,5
Farmacológicos calciantagonistas		11	25,0
Farmacológicos antiarrítmicos		1	2,3
Farmacológicos IECAS / ARA II		20	45,5

Con respecto a los desenlaces evaluados a los 7 y 30 días la frecuencia de presentación de los mismos se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Frecuencia de desenlaces presentados a 7 y 30 días.

Desenlaces	A 7 días		A 30 días	
	N	%	N	%
Muerte por cualquier causa			4	9
IAM	2	4,5	1	2,3
Arritmias	11	25	1	2,3
Ritmo no sinusal	10	22,7		
Pausas ventriculares	1	2,3		
Trombo embolismo pulmonar	1	2,3		
Evento cerebro vascular	1	2,3		
Hemorragia significativa	4	9		
Sepsis severa / choque séptico	2	4,5		
Intervenciones agudas	5	11,3		
Intervención coronaria percutánea	3	6,8	1	2,3
Marcapasos	2	4,5		
Vasopresores	1	2,3		
Antiarrítmicos	1	2,3		
Unidad cuidado intensivo	7	15,9	1	2,3
Cirugía mayor	1	2,3		
Tratamiento endoscópico varices esofágicas	1	2,3		
Diálisis	1	2,3		
Eco obstrucción flujo	2	4,5		
Ecg isquemia	7	15,9		
Monitoreo/ECG pausas sinusales	1	2,3		
Monitoreo/ecg Mobitz II / (2:1, 3:1)	1	2,3		
Monitoreo/ECG TSVP	1	2,3		
Holter alterado sin síntomas	1	2,3		
Reingreso			2	4,5

El **análisis bivariado** de las variables independientes categóricas vs la variable dependiente desenlace mostró diferencia estadística significativa sugiriendo que son factores de riesgo para presentar muerte o desenlace mayor fueron las siguientes:

Desviación del eje P: 0,031 OR: 9

Electrocardiograma anormal p: 0,003 OR: 9,58

Hipertrofia ventricular p: 0,038 OR: 1,85

Otras variables que mostraron diferencia estadísticamente significativa y sugieren ser predictores de bajo riesgo para muerte o desenlace mayor fueron las siguientes:

Pródromo p: 0,043 y OR 0,17

Nauseas/vomito p: 0,036 y OR 0,26

Visión borrosa p: 0,045 y OR 0,23

Se realizó regresión logística binaria con las variables que fueron significativas en el análisis bivariado y la variable troponina anormal que tuvo significancia estadística dentro del modelo. Ingresaron las variables EKG anormal y troponina anormal que explican el 45,7% del evento muerte y desenlace mayor. Las variables desviación del eje e hipertrofia fueron excluidas por que mostraron colinealidad entre sí y con la variable EKG anormal.

El análisis ROC de cada uno de los puntajes pronósticos para su desenlace original, sugiere que la regla de decisión clínica SF5R + Ottawa a 7 días tiene adecuada capacidad predictiva con área bajo la curva (AUC) >0,75 para la variable muerte y/o desenlaces mayores, mostrando AUC de 0,76 (IC 95% 0,618 – 0,903) y 30 días con AUC de 0,73 (IC 95% 0,584 – 0,881)

Es de aclarar que para OESIL y EGSYS no se calculó el AUC ni sensibilidad, especificidad, VPP y VPN a 7 días por qué no se presentó el desenlace predefinido mortalidad para estos puntajes en los sujetos en seguimiento durante este periodo de tiempo. Las muertes fueron posteriores al séptimo día de seguimiento. Su valor a 30 días se muestra en la tabla 5. Ver tabla 3 y figuras 1,2 y 3.

Tabla 3. AUC Reglas de decisión para desenlace original

AUC Reglas de decisión					
Regla de decisión	Área	Error estándar	p	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
SFSR 7 días	0.656	0.082	0.077	0.495	0.817
SFSR 30 días	0.658	0.083	0.077	0.496	0.820
SFSR+Ottawa 7 días	0.76	0.073	0.003	0.618	0.903
SFSR+Ottawa 30 días	0.733	0.076	0.009	0.584	0.881
OESIL 30 días	0.519	0.135	0.903	0.253	0.784
EGSYS 30 días	0.256	0.117	0.111	0.026	0.487

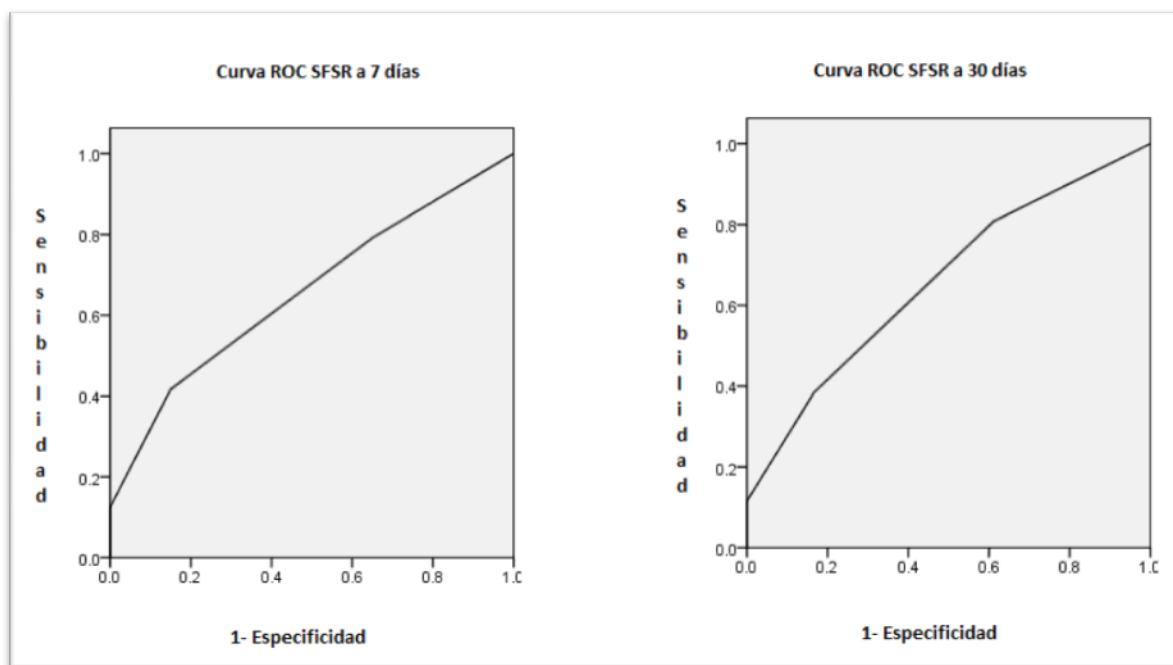
Figura 1. Curvas ROC regla de decisión SFSR

Figura 2. Curvas ROC regla de decisión SFSR + Ottawa

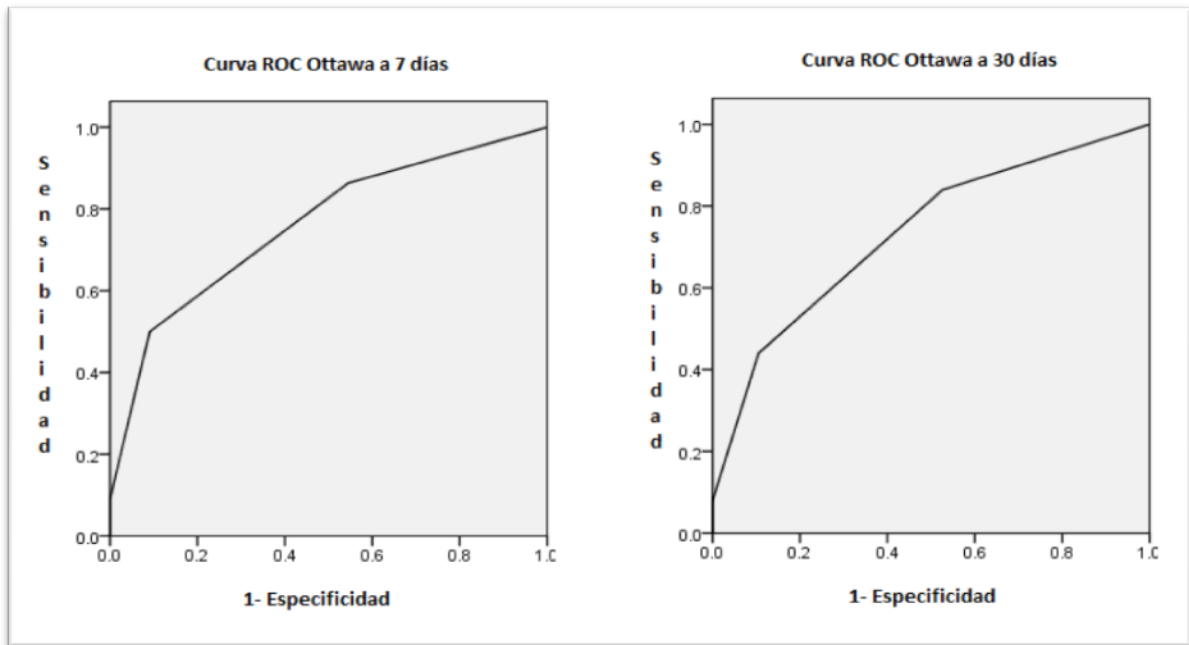
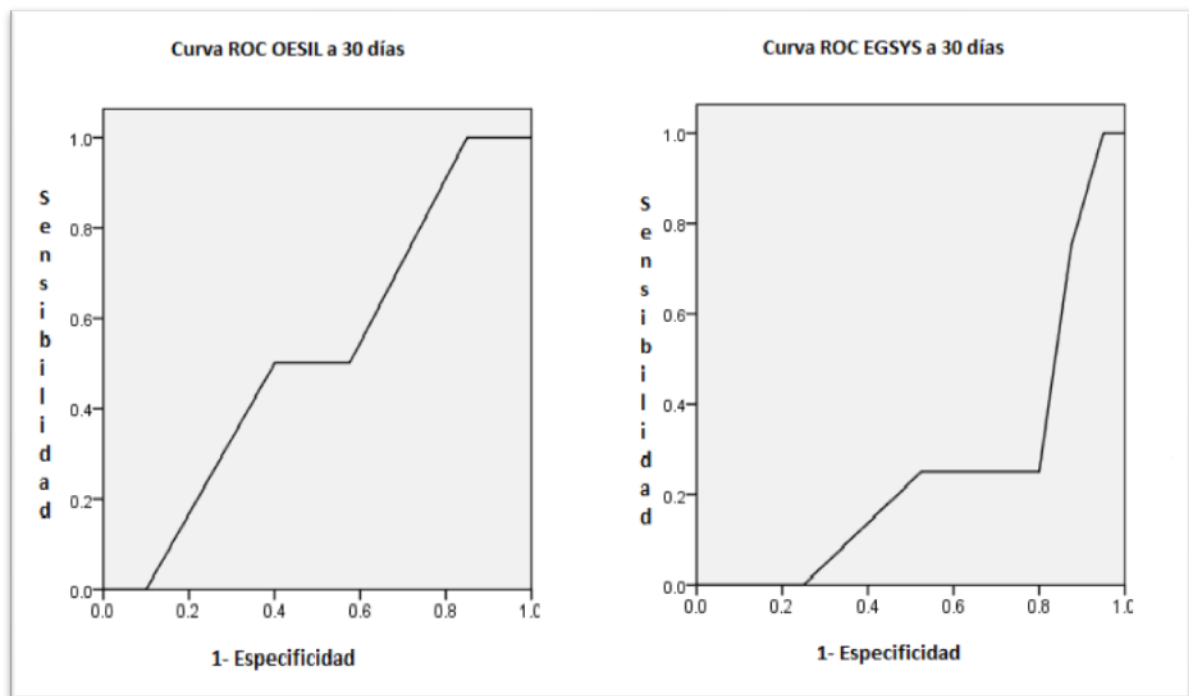


Figura 3. Curvas ROC reglas de decisión OESIL y EGSYS



Adicionalmente se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las reglas de decisión en la predicción de muerte y/o desenlaces mayores aplicado a 7 y 30 días como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Rendimiento pronostico reglas de decisión para muerte y/o desenlaces mayores

	Sensibilidad	Especificidad	valor predictivo positivo	valor predictivo negativo
SFSR				
<i>A 7 días</i>	79%	35%	59%	58%
<i>A 30 días</i>	81%	39%	66%	58%
SFSR+OTTAWA				
<i>A 7 días</i>	86%	45%	61%	77%
<i>A 30 días</i>	84%	47%	68%	69%
OESIL				
<i>A 7 días</i>	65%	52%	60%	58%
<i>A 30 días</i>	65%	56%	68%	53%
EGSYS				
<i>A 7 días</i>	61%	62%	64%	59%
<i>A 30 días</i>	58%	61%	68%	50%

También se compararon las reglas de decisión OESIL y EGSYS en su rendimiento pronóstico para el desenlace muerte para el que fueron descritas originalmente. Ver tabla 5.

Tabla 5. Rendimiento pronostico reglas de decisión OESIL y EGSYS para desenlace original muerte.

	Sensibilidad	Especificidad	valor predictivo positivo	valor predictivo negativo
OESIL				
<i>A 30 días</i>	50%	43%	8%	89%
EGSYS				
<i>A 30 días</i>	25%	48%	5%	86%

Los cuatro casos de mortalidad se describen a continuación:

Uno de los casos ingresó con un síncope considerado como situacional postusivo, diagnosticándose durante su estancia una masa pulmonar con diagnóstico confirmado histológicamente de carcinoma de pulmón avanzado y derrame pleural asociado. Las cuatro reglas de decisión fueron positivas incluyendo EGSYS.

Un segundo caso de mortalidad ingresó con hemorragia de vías digestivas y síncope por hipotensión ortostática. Las cuatro reglas de decisión fueron negativas no prediciendo el desenlace. La anemización de acuerdo a los valores de la regla de San Francisco fue posterior al ingreso y en este caso la tensión arterial de ingreso fue de 90/60 estando en el límite del criterio de positividad. Por su condición clínica fue hospitalizado al ingreso y manejado en unidad de cuidado crítico donde murió.

El tercer caso se clasificó clínicamente como síncope neuromediado en un sujeto de 81 años que tenía como hallazgo electrocardiográfico un bloqueo auriculoventricular de primer grado, presentándose al seguimiento telefónico muerte domiciliaria sin causa aclarada. Todas las reglas de decisión exceptuando EGSYS resultaron positivas.

El último caso se clasificó clínicamente como secundario a hipotensión ortostática en un sujeto anciano con deterioro cognitivo y dependencia funcional presentándose al seguimiento telefónico muerte domiciliaria. Las reglas de decisión clínica fueron positivas excepto por EGSYS.

8. Discusión

Este estudio se realizó como piloto para evaluación de factibilidad y desempeño del instrumento de recolección de datos, proceso de inclusión y evaluación de método de estudio y factibilidad de reclutamiento de muestra, precediendo la realización de un estudio multicéntrico subsecuente para la evaluación de reglas de riesgo en síncope, que sería el primero en su clase a desarrollarse en Colombia. El modelo de estudio piloto ha sido utilizado dentro de la investigación del síncope optimizando los recursos de investigación al corregir fallas en instrumentos de recolección, inclusión de sujetos de estudio como en el caso de la derivación de la regla ROSE.⁵²

Previo a este piloto no se contaba con cifras en la Fundación San Carlos que permitiesen conocer la frecuencia de casos con este motivo de consulta pero se estimaba que para desarrollar el proyecto futuro de comparación y eventual derivación de un puntaje de riesgo se requeriría un estudio multicéntrico.

Las características de la población en estudio difirieron de otros estudios de síncope. Por ejemplo, la totalidad de los pacientes incluidos fueron hospitalizados aunque se presentaron egresos hacia las 24 horas. Esto denota posiblemente la mayor sensibilidad de los médicos tratantes a la relación de síncope con mortalidad ulterior, pero establece claramente la necesidad de establecer reglas de decisión clínica para disminuir los costos de hospitalizar el 100% de pacientes con síncope.

Al ser independiente la conducta adoptada por los médicos tratantes acerca de pruebas diagnósticas y tratamiento junto con la decisión de hospitalización surgen

diferencias metodológicas principalmente con OESIL y EGSYS, pues no se contó con supervisión del servicio de cardiología o evaluación de adherencia a guías de manejo por el carácter de no intervención.

En esta cohorte la edad promedio fue mayor al de los estudios de comparación (62 años para San Francisco, 58,5 para Ottawa, 57 años para OESIL y 61 para EGSYS). Por otra parte sólo se incluyeron pacientes que consultaran al servicio de urgencias y no aquellos remitidos ya que el hospital donde se desarrolló la investigación tiene una alta tasa de sus ingresos derivados de la remisión de pacientes de otras instituciones con el fin de evitar un sesgo en la selección de los casos asumiendo que el paciente internado tuviese mayor severidad de su caso que el dado de alta de urgencias.

También surgen interrogantes por diferencias entre desenlaces como la alta tasa de arritmias (25% a 7 días) si bien se discriminó de acuerdo a lo considerado como arritmia significativa para cada estudio al momento de la comparación. Esta variable puede ser particularmente problemática si se tiene en cuenta que desde los primeros estudios publicados de puntajes de riesgo en síncope, se ha definido de manera arbitraria cuáles hallazgos electrocardiográficos se consideran relevantemente anormales y que se considera arritmia con desenlace de riesgo. Desde lo amplio del concepto de ECG anormal en la regla de síncope de San Francisco, hasta una definición más estricta de los criterios de ECG anormal de Ottawa o OESIL. Adicionalmente se ha atribuido la variabilidad en el rendimiento pronóstico obtenido en la validación de estos puntajes a no incluir todos los ECG o monitoreos electrocardiográficos realizados a los sujetos de estudio sino solo el primer registro para el caso de SFSR dentro del análisis reflejándose en un rendimiento variable entre estudios de comparación para sensibilidad y especificidad. Para el presente estudio a pesar de no realizarse intervención, se ha reproducido la aplicación de los criterios señalados en cada regla de decisión clínica para acercarse al mayor rendimiento obtenido en los estudios de derivación; aunque estos algoritmos muchas veces se consideran aplicables

después de no lograr aclarar mediante la aproximación médica inicial y el juicio clínico la decisión del escenario de diagnóstico y manejo de un paciente.

El ejercicio de comparación de rendimiento pronóstico se desarrolló con desenlaces a 7 y 30 días a pesar de que para las reglas de decisión OESIL y EGSYS se derivó la regla con base en desenlaces a 12 y 21-24 meses respectivamente, con la intención de aproximarse a su utilidad en el pronóstico a corto plazo, al encontrarse poca información de estudios que interrogaran esa pregunta de investigación, sin contarse con evaluación de adherencia a guías clínicas de manejo o supervisión por cardiología del enfoque diagnóstico y manejo como en EGSYS y OESIL. Adicionalmente se encuentra en este piloto el hecho de usar EGSYS como predictor de mortalidad y no como predictor diagnóstico de síncope cardiogénico con la inferencia de mayor riesgo de mortalidad por esta etiología de síncope. Aunque como se verá en la descripción de los casos de mortalidad no se encontró peso de este tipo de síncope en los desenlaces fatales. Se respetó la definición histórica de desenlaces de las reglas previas como en el caso de infarto agudo al miocardio en lugar de usarse la nueva definición⁵³ para emplear la usada en dicho estudio, así como la inclusión en el instrumento de recolección de los desenlaces tenidos en cuenta en cada una de las reglas analizadas. Con todos estos atenuantes y el hecho de tratarse de un estudio piloto se propone la discusión de la comparación de reglas de síncope. Adicionalmente, la búsqueda bibliográfica previa a la ejecución del estudio no encontró una validación prospectiva de aplicación de la regla SFSR modificada mediante la aplicación de los criterios de Ottawa, lo cual consideramos como pregunta válida para una primera aproximación al rendimiento pronóstico de Ottawa con miras al segundo estudio que se pretende realizar.

Con respecto al desempeño de la regla de decisión SFSR en validaciones posteriores a la derivación de San Francisco, se encuentran valores más bajos de sensibilidad y especificidad en la mayoría de estudios, aunque con variación en el

tipo de estudio y edad de los individuos, sin lograr reproducir el rendimiento del estudio original en gran parte de los estudios desarrollados.⁵⁴ Posteriores publicaciones de los autores de SFSR indican como causa de esta heterogeneidad la variable aplicación de la regla, el momento de aplicación de la misma o las diversas interpretaciones del ECG como anormal, no lográndose una satisfactoria validez externa.^{54-59.}

Incluso la revisión sistemática y metanálisis comentada previamente, incluyó doce estudios con un n=5316 y desenlaces mayores del 11%, determinó una sensibilidad de 87% y especificidad de 52% con una alta heterogeneidad de los estudios en lo referente al intervalo para sensibilidad (55-98%) que se atribuyó por los autores a la interpretación de la variable ECG anormal y por la aplicación inconsistente de la definición de arritmias significativas. Como aspecto a resaltar se describe que la probabilidad de un desenlace mayor es menor de 2% cuando se aplica la regla de decisión después de no lograr identificar la causa del síncope mediante la evaluación médica inicial.⁴⁸

En este piloto se encontró de acuerdo a las características operativas predefinidas de comparación un mejor rendimiento pronóstico para SFSR+Ottawa seguido de SFSR según el área bajo la curva obtenida y sensibilidad con significancia estadística, aunque con una baja especificidad para lo que se considera ideal en este tipo de instrumentos de medición clínica en general, que sacrifican especificidad a expensas de una sensibilidad cercana al 100%.

No es posible descartar la utilidad de OESIL y EGSYS por limitantes como el objetivo primario y tamaño de este estudio y la salvedad hecha con los tiempos de medición de desenlace de estas reglas, concebidas para pronóstico a largo plazo y diferencias en su aplicación ya descritas, junto con la no significancia estadística de los resultados obtenidos.

Cabe señalar que para la aplicación de los criterios electrocardiográficos de Ottawa y en general dentro del estudio, no se realizó evaluación de concordancia interobservador en el análisis de electrocardiograma y sólo se tuvo en cuenta si la

especialidad de Cardiología era interconsultada o tomaba parte dentro del manejo del paciente teniendo en cuenta su interpretación electrocardiográfica del caso en cuestión, ya que todos los pacientes fueron evaluados por el servicio de medicina interna de la institución; lo que contrasta con el resultado favorable de rendimiento pronóstico que se obtuvo. Esta forma de aplicación dentro del contexto de no intervención se aproxima más a la aplicación de las reglas en escenarios reales de práctica clínica.

Esta cohorte tuvo una alta mortalidad 10% comparada con San Francisco (0,7%), Ottawa (0,4%), aunque similar a la de estudios como OESIL mortalidad 11,5% y EGSYS con muerte en 9% de los sujetos de estudio. Sin embargo el alto número de hospitalizaciones y de desenlaces mayores si bien pudiera explicarse por el tamaño de muestra sugiere una mayor gravedad en el estado de salud de los pacientes incluidos. En este sentido se encuentra por las características de la población en cuanto a sus antecedentes un alto porcentaje de pacientes con medicación de patología cardiovascular (uso de IECA/ARAII 45% vs 16,4% SFSR, por ejemplo), mayor enfermedad cardíaca estructural de acuerdo a la definición EGSYS (43,2% vs. 30% EGSYS; 23,8% OESIL), aunque menor antecedente de enfermedad coronaria (11,36% vs. 24,1% SFSR; 19,6% Ottawa) si bien el desenlace isquemia e IAM fue importante en este estudio, el peso de mortalidad fue dado por hemorragia digestiva, patología neoplásica y causas no determinadas como se describió en los resultados de los cuatro casos de mortalidad presentados.

En cuanto al desenlace muerte para la población evaluada surgen varios conceptos sin dejar de lado dos limitantes: la ausencia de pruebas adicionales para confirmar la causa del síncope como mesa basculante o estudio electrofisiológico; aunque en las muertes presentadas probablemente no existía indicación, así como el no contar con diagnóstico posmortem mediante necropsia. En el caso de la aplicación de EGSYS esta permite orientar hacia la etiología del síncope pero el hecho de que este no sea cardiogénico probablemente no lo

tipifica como benigno o de bajo riesgo por sí solo. ¿La aplicación de las reglas de decisión deberá entonces realizarse solamente si el criterio médico no satisface la respuesta acerca del alta o internación de un paciente dado? De allí el concepto de la aplicación de las reglas de decisión en los escenarios donde la respuesta no es posible determinarla después del acucioso ejercicio clínico.

9.Limitaciones

Al tratarse de un estudio piloto existen limitantes en la interpretación de los desenlaces, en especial en la comparación del rendimiento pronóstico de las reglas de decisión aplicadas. La totalidad de pacientes fueron hospitalizados por lo que de repetirse esta situación en el estudio proyectado no podría aplicarse sus resultados a pacientes con síncope que no se hospitalicen, una de las decisiones que las reglas en general pretenden definir. Por tanto, deberá optimizarse el proceso de inclusión de los pacientes para lograr la recolección de sujetos de estudio con aparente bajo riesgo, objetivo que también puede facilitarse al desarrollarlo de manera multicéntrica.

10. Conclusiones

Este trabajo constituye la primera evaluación prospectiva de reglas de síncope en Colombia. Como piloto demostró que es factible realizar un estudio de comparación de rendimiento pronóstico. Sin embargo, se requiere incluir múltiples centros de atención con diferente nivel de complejidad y tiempo de respuesta en la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos para acercarse hacia su implicación en los desenlaces. Deberá mejorarse el proceso de reclutamiento de los sujetos de estudio para que se incluyan casos tanto hospitalizados como de manejo ambulatorio después de su evaluación en los servicios de urgencias, logrando así extrapolar los resultados a diferentes escenarios. El presente estudio logró implementar satisfactoriamente el instrumento de recolección de datos y el proceso metodológico con miras al desarrollo de un futuro estudio multicéntrico.

Como no existe, y posiblemente no existirá, una regla de decisión clínica con sensibilidad y especificidad del 100% (que se constituya en estándar de oro) contra la cual se comparen sus características operativas, este trabajo sugiere un buen desempeño de SFSR si se definen más estrictamente sus criterios de anomalía electrocardiográfica (criterios de Ottawa). Por otra parte se plantea el interrogante del real desempeño de reglas de decisión clínica en la predicción de desenlaces a largo plazo cuando son empleadas en escenarios de corto plazo, que necesariamente requieren un estudio cuyo objetivo primario sea determinar sus características operativas y utilidad clínica con diferentes periodos de seguimiento.

Es manifiesta la necesidad de desarrollar investigación en síncope para determinar la mortalidad en nuestro país dado los resultados del presente trabajo en relación con el resto del mundo mediante la caracterización de nuestra población, la posible influencia de variables socioeconómicas y aquellas propias de nuestro sistema de salud así como la posibilidad de derivar y validar una regla de decisión construida en nuestro medio de ejercicio clínico.

Bibliografía

1. Benditt DG, Adkisson WO. Approach to the patient with syncope: Venues, presentations, diagnoses. *Cardiol Clin* 2013; 31: 9–25.
2. O'Dwyer C, Bennett K, Langan Y, Fan CW, Kenny RA. Amnesia for loss of consciousness is common in vasovagal syncope. *Europace* 2011; 13: 1040–1045.
3. Thijs RD, Van Dijk JG, Stephenson JBP, Wieling W. Mind-stretching faints. *Epileptic disorders* 2007; 9(4):418-23.
4. Benditt DG, Nguyen JT. Syncope: Therapeutic Approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:1741-1751.
5. Cannom DS. History of syncope in the cardiac literature. *Prog Cardiovas Dis*. 2013; 55 (4): 334 – 338.
6. Sheldon R. Syncope Diagnostic Scores. *Prog Cardiovas Dis*. 2013; 55: 390 – 395.
7. Shiyovich A, Munchak I, Zelingher J, Grosbard A, Katz A. Admission for syncope: evaluation, cost and prognosis according to etiology. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10:104-108.
8. Marrison VK, Fletcher A, Parry SW. The older patient with syncope: Practicalities and controversies. *Int J Cardiol*.2012; 155 (1): 9–13.
9. Sheldon R. Tilt testing for syncope: a reappraisal. *Curr Opin Cardiol*. 2005; 20(1):38-41.
10. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009; 30(21):2631-71.
11. Asensio E, Orea A, Castillo L, Fraga JM, Colín E, Prieto JA. Síncope en el anciano: Hallazgos de pruebas complementarias en un Centro Hospitalario Universitario. *Arch Cardiol Mex*. 2009; 79(3):201-206.
12. Consuegra MI, Muñoz JF. Síncope. *Acta Neurol Colomb*. 2004; 20: 72-76.
13. Iglézias JC, Lourenção Jr. A. Octagenários: resultados de 3659 necropsias (12 anos de observação). *Rev. Bras. Gir. Cardiovasc*. 1993; 8(1): 39-43.
14. Civera RG, Máñez RS, Granell RR. Rendimiento diagnóstico de un protocolo de estudio del síncope de causa no aparente. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 425-430.
15. Pacheco A, Burusco S, Senosiáin MV. Prevalencia de procesos y patologías atendidos por los servicios de emergencia médica extrahospitalaria en España. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2010; 33 (1): 37-46.
16. Mohaweche R, Vidal IS, Pulido M. Utilidad de la historia clínica en la evaluación del paciente con Síncope. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2003; 22 (2): 142–152.
17. Arce A, Cantero EM. Análisis de supervivencia de pacientes que consultan por síncope. valor de las escalas de riesgo. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65 (3):363.
18. Cárdenas M, Vallejo M. Prevalencia de síncope en una muestra de mujeres mexicanas residentes de la ciudad de México. *Arch Cardiol Mex* 2009; 79(3):197-200.

19. The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA), and Heart Rhythm Society (HRS). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30:2631-2671.
20. Kapoor W. Syncope. *N Eng J Med* 2000; 343:1856-1862.
21. Morillo CA, Medina E. Editores. Síncope. Bogotá: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2007. P. 15-19.
22. Grossman SA, Babineau M. Do outcomes of near syncope parallel syncope? *Am J Emerg Med*. 2012; 30(1):203-6.
23. Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, Linzer M, Wieling W, Van Dijk N. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17:1172-6.
24. Olde Nordkamp LR, van Dijk N, Ganzeboom KS, et al. Syncope prevalence in the ED compared to general practice and population: a strong selection process. *Am J Emerg Med*. 2009; 27(3):271-9.
25. Morichetti A, Astcrino G. Epidemiological and clinical findings in 697 syncope events. *Minerva Med*. 1998; 89(6):211-220.
26. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol*. 2003; 91:1006-1008.
27. Martin Huth Ruwald MH, Hansen ML, Lamberts M. The relation between age, sex, comorbidity, and pharmacotherapy and the risk of syncope: a Danish nationwide study. *Europace*. 2012; 14(10): 1506-1514.
28. Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, Wolf PA. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham study. *Stroke*. 1985; 16(4):626-9.
29. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347(12): 878-885.
30. Chen LY, Shen WK, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Prevalence of syncope in a population aged more than 45 years. *Am J Med* 2006; 119(12):1088.e1-7.
31. Sheldon RS, Serletis A. Epidemiological aspects of transient loss of consciousness/syncope. En: Benditt DG, Brignole M, Raviele A, et al, editors. *Syncope and transient loss of consciousness a multidisciplinary approach*. Oxford (United Kingdom): Blackwell; 2007. p. 8-14.
32. Serletis A, Rose S, Sheldon AG, et al. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J*. 2006; 27(16):1965-70.
33. Romme JJ, van Dijk N, Boer KR, Bossuyt PM, Wieling W, Reitsma JB. Diagnosing vasovagal syncope based on quantitative history taking: validation of the Calgary Syncope Score. *Eur Heart J*. 2009; 30(23):2888-96.
34. Lipsitz LA, Wei JY, Rowe JW. Syncope in an elderly institutionalized population: prevalence, incidence and associated risk. *Q J Med*. 1985; 55(216): 45-54.
35. Van Dijk JG, Thijs RD, Benditt DG, Wieling W. A guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5(8): 438-48.
36. Disertori M, Brignole M, Menozzi C, et al. Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. *Europace* 2003; 5(3):283-91.
37. Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ungar A. et. al. and for the evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 (EGSYS-2) group. A new management of syncope: prospective guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J*. 2006; 27(1): 76-82.
38. Jhanjee R, Can I, Benditt DG. Syncope. *Dis Mon*. 2009; 55(9):532-585.

39. Arnar DO. Syncope in patients with structural heart disease. *J Intern Med.* 2013; 273(4): 336-344.
40. Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, Peterson JR, Levey GS. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med.* 1983; 309(4):197-204.
41. Singh SK, Link MS, Wang PJ, Homoud M, Estes NA III. Syncope in the patient with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004; 27(1) 97–100.
42. Plasek J, Doupal V, Fürstova J, Martinek A. The EGSYS and OESIL risk scores for classification of cardiac etiology of syncope: Comparison, reevaluation, and clinical implications. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010; 154(2):169–173.
43. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M. OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio) Study Investigators. Development and prospective validation of risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J.* 2003; 24(9): 811–819.
44. Brignole M, Disertoni M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Pitzalis MV et al. Evaluation of Guidelines in Syncope Study (EGSYS) group. Management of syncope referred urgently to general hospitals with and without syncope units. *Europace* 2003; 5(3): 293–298.
45. Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA, Sellers KL, Kohn MA, Wells GA. Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Ann Emerg Med.* 2004 ;43(2):224-32.
46. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008; 94(12): 1620-1626.
47. Costantino G, Perego F, Dipaola F, et al. Short- and long-term prognosis of syncope, risk factors, and role of hospital admission: results from the STePS (Short-Term Prognosis of Syncope) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(3):276–83.
48. Saccilotto RT, Nickel CH, Buvher HC. San Francisco Syncope Rule to predict short-term serious outcomes: a systematic review. *CMAJ.* 2011; 183(15): E1116-26.
49. Thiruganasambandamoorthy V, Hess EP, Turko E. Defining abnormal electrocardiography in adult emergency department syncope patients: the Ottawa Electrocardiographic Criteria. *CJEM* 2012; 14(4): 248-58.
50. Declaration of Helsinki. *Law Med Health Care* 1991; 3–4:264–265.
51. Ministerio de Salud Nacional, República de Colombia. Resolución No. 008430. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. *Rev Col Psiquiatría* 1996; 25(1): 38-59.
52. Reed M, Newby D. The Risk stratification Of Syncope in the Emergency department (ROSE) pilot study: a comparison of existing syncope guidelines. *Emerg Med J.* 2007; 24(4):270-5.
53. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al, Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2012; 126(16):2020-2035.
54. Reed M, Newby D, Coull A et al. The ROSE (Risk Stratification of Syncope in the Emergency Department) *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(8):713-21
55. Miller C, Hoekstra J. Prospective validation of the San Francisco syncope rule: will it change practice? *Ann Emerg Med* 2006; 47: 455 – 6.

56. Sun BC, Mangione CM, Merchant G, Weiss T, Shlamovitz GZ, Zargaraff G, et al. External validation of the San Francisco syncope rule. *Ann Emerg Med.* 2007; 49(4): 420-7.
57. Cosgriff T, Kelly A, Kerr D. External validation of the San Francisco Syncope rule in the Australian context. *Can J Emerg Med.* 2007; 9(3):157–61.
58. Birnbaum A, Esses D, Bijur P, Wollowitz A, Gallagher EJ, et al. Failure to validate the San Francisco Syncope rule in an independent emergency department population. *Ann Emerg Med.* 2008; 52(2): 151–9.
59. Schladenhaufen R, Feilinger S, Pollack M, Benenson R, Kusmiesz AL, et al. Application of San Francisco syncope rule in elderly ED patients. *Am J Emerg Med.* 2008; 26(7): 773 – 8.