

Trabajo de fin de grado  
Grado en Medicina

# El síncope: factores pronósticos y reglas de predicción clínica.

Autora:

OLGA CORROCHANO ARRIBAS

Director:

JOSE JAVIER ZUBELDIA CAMINOS

© 2018, Olga Corrochano Arribas

Donostia, 2018ko apirilaren 18a

## **1. INTRODUCCIÓN**

## **2. OBJETIVOS**

## **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

### 3.1 LA PREGUNTA (PICO)

### 3.2 BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS

### 3.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

## **4. RESULTADOS**

### 4.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

### 4.2 ANÁLISIS DE LAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA SELECCIONADAS

4.2.1 Osservatorio Epidemiologico Sulla Sincope nel Lazio (OESIL) Risk Score

4.2.2 San Francisco Syncope Rule (SFSR)

4.2.3 The ROSE (Risk Stratification of Syncioe in the Emergency department) study

4.2.4 The Boston Syncope Rule

4.2.5 The Canadian Syncope Arrhythmia Risk Score (CSARS)

4.2.6 Resumen de las cinco RPC analizadas (Tabla)

### 4.3 CARACTERÍSTICAS A CORREGIR EN LAS FUTURAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA

## **5. DISCUSIÓN**

### 5.1 SOBRE LOS CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PARTICIPANTES

### 5.2 SOBRE LA DEFINICIÓN DE MAL PRONÓSTICO

## **6. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN FUTURA**

### 6.1 MARCO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN

6.2 OUTCOME

6.3 PREDICTORES

6.4 SEGUIMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y RECOGIDA DE DATOS

**7. CONCLUSIONES**

**8. ANEXOS**

8.1 ANEXO 1: CRITERIOS DE CALIDAD Y PRECISIÓN DE ARTÍCULOS MÉDICOS TRIPOD

8.2 ANEXO 2: RESUMEN DE LAS RPC RECHAZADAS (TABLA)

8.3 ANEXO 3: LISTA DE PREDICTORES CANDIDATOS EN CSARS

**9. BIBLIOGRAFÍA**

## 1. INTRODUCCIÓN

El síncope es una causa común de consulta médica; representa el 3-5% de las consultas en urgencias y el 1-3% de los ingresos hospitalarios.<sup>1,2</sup> En el Hospital Universitario Donostia supone el 6,4 % (IC 95%: 5,5-7,3%) de la actividad asistencial.<sup>3</sup> Es un síndrome frecuente en todos los grupos de edad: entre el 15% y el 50% de los niños y adolescentes tiene un síncope en esa etapa de la vida; en la edad adulta, la prevalencia disminuye; y en la población anciana aumenta de nuevo, llegando hasta el 23%.<sup>4,5</sup>

El síncope puede ser síntoma de varias situaciones clínicas de distinto nivel de gravedad; por lo que predecir el pronóstico de un cuadro de síncope es uno de los mayores retos a los que se enfrentan los clínicos en los servicios de urgencias. Puede tratarse de un episodio eventual sin relevancia en una persona saludable; o por el contrario puede ser la manifestación de una patología de alta morbimortalidad y poner en riesgo la vida del paciente. Las principales organizaciones de medicina cardiovascular como la American College of Cardiology (ACC) o la European Society of Cardiology (ESC) o trabajan en diseñar guías de práctica clínica que ayuden a los clínicos a escoger la mejor estrategia posible para el manejo del síndrome<sup>7,8</sup>; pero a día de hoy su uso no está muy extendido y resultan difíciles de aplicar en la práctica clínica.<sup>9</sup> Con lo cual, no existe un consenso de cuáles son los indicios o signos de alarma ante los que debemos pensar que el paciente necesita ser ingresado para una evaluación más extensa; lo que se traduce en hospitalizaciones innecesarias y en la realización de pruebas diagnósticas inapropiadas; en definitiva, un consumo ineficiente de los recursos sanitarios.

En el contexto clínico de un síncope; el primer paso diagnóstico es descartar otras causas de pérdida de conciencia transitoria no relacionadas con la perfusión cerebral. Ha de sospecharse síncope cuando la pérdida de conciencia sea transitoria, de inicio rápido, duración corta y recuperación espontánea. Una conmoción puede causar una pérdida de conocimiento de esas características; pero como en la anamnesis el paciente suele relatar el antecedente traumático, el riesgo de confusión es pequeño. Sin embargo, las causas de pérdida de conocimiento no traumática no son tan fáciles de identificar con la historia clínica. Hay que valorar, entre otras: episodios

epilépticos, desórdenes metabólicos severos (hipoglucemia, hipoxia), intoxicaciones y enfermedades raras (cataplexia). Hay que tener en cuenta que al tratarse de un trastorno transitorio, la exploración ha de realizarse cuando el paciente ya ha recuperado su estado basal, lo que hace difícil encontrar signos que encaminen el diagnóstico correctamente.

Una vez se ha determinado que la causa de la pérdida transitoria de conciencia es la hipoperfusión cerebral; el siguiente paso es determinar el mecanismo fisiopatológico que ha desencadenado la situación. Lo más frecuente en todos los grupos de edad es el síncope reflejo o neuromediado; en el que los reflejos cardiovasculares que normalmente son útiles para controlar la circulación se vuelvan inadecuados en respuesta a un estímulo emocional (miedo, fobia, angustia) o de otro tipo (tos, estornudos, ejercicio físico, micción); produciendo vasodilatación o bradicardia, y por lo tanto una caída de la presión arterial y de la perfusión cerebral global. En estos casos, y en especial cuando se trata de un paciente joven, el pronóstico es muy favorable; la probabilidad de que el episodio se repita es baja y no hay necesidad de hospitalización.<sup>4,5</sup>

Sin embargo, el síncope puede ser la manifestación de otras circunstancias que ponen en riesgo la vida del paciente. De entre esas condiciones las más frecuentes son la pérdida de sangre por hemorragia severa, el trombo embolismo pulmonar (TEP), la hemorragia subaracnoidea (HSA) y el síncope cardiaco (producido por arritmia o por síndrome coronario agudo). La mortalidad de estas entidades llega hasta el 30-40%<sup>1,6</sup>, por lo que es crucial saber identificarlas. En la exploración que se realiza en urgencias, existen algunos datos que pueden orientar el diagnóstico; como por ejemplo hematocrito bajo en caso de hemorragia, disnea y dolor torácico en caso de TEP y cefalea intensa en caso de HSA. Dependiendo de la sospecha clínica se irán realizando las pruebas diagnósticas que correspondan y se establecerá el tratamiento adecuado. El problema es que la mitad de los pacientes que han sufrido un síncope llega estable y asintomático al servicio de urgencias y es difícil averiguar si la causa subyacente del síncope es grave.<sup>2,7</sup> En estos casos, más que concretar la etiología, lo imprescindible es determinar si el paciente se encuentra en riesgo. Hay que evaluar, por un lado, el riesgo de muerte súbita en el momento de admisión y por otro lado la

probabilidad de que el síncope recurra a largo plazo y ponga en riesgo la vida del paciente.

Las reglas de predicción clínica (RPC) o escalas de riesgo son herramientas diseñadas para ayudar a los clínicos a estratificar el riesgo de los pacientes que han sufrido un síncope y tomar decisiones en cuanto a la necesidad de ingreso o de hacer pruebas complementarias. Basándose en estudios de cohortes, reúnen los factores que se asocian con un riesgo mayor de morbimortalidad. Incluyen criterios de la historia clínica, del examen físico y de pruebas complementarias que sugieren mal pronóstico. Lamentablemente, aun no se ha desarrollado una escala de riesgo que haya mostrado suficiente sensibilidad y especificidad y haya sido validada en grupos poblacionales extensos y diversos. Por consiguiente, las guías clínicas que publican la ESC o la ACC ofrecen consejos ambiguos y poco prácticos que no ayudan a los clínicos a tomar decisiones y a manejar los casos de síncope.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo principal del presente trabajo es analizar las reglas de predicción clínica y escalas de riesgo publicadas y evaluar la calidad metodológica y la exactitud con la que son capaces de predecir la mala evolución en los pacientes que presentan síncope en el servicio de urgencias. Así, pretendemos mostrar una selección de las mejores escalas desarrolladas hasta el momento; indicando sus fortalezas y debilidades. El propósito final es describir algunas características que ha de presentar una Regla de Predicción Clínica en el futuro para que realmente ayude a estratificar el riesgo en los pacientes que presentan síncope en urgencias.

## **3, MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1. PREGUNTA (PICO)**

- Paciente: Pacientes que acude a urgencias por síncope.
- Intervención: Reglas de predicción clínica (RPC) / Escalas de riesgo.
- Outcome: Mortalidad y morbilidad (necesidad de Reanimación Cardiopulmonar, infarto agudo de miocardio, necesidad de implantación de DEA...)

### 3.2. BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS

Para la redacción de la presente revisión bibliográfica; tras realizar un trabajo de campo consultando las guías clínicas de la American College of Cardiology (ACC)<sup>7</sup> y la European Society of Cardiology (ESC)<sup>8</sup>; se buscó en las bases de datos DynaMed, Medline y UptoDate los artículos publicados sobre el pronóstico del síncope y reglas de predicción clínica válidas para predecirlo. Los términos y organizadores booleanos utilizados para la búsqueda fueron “SYNCOPE”, “SYNCOPE AND PROGNOSIS” y “SYNCOPE AND PREDICTION RULE”.

Se escogieron los estudios de derivación y validación de Reglas de Predicción Clínica (RPC) encontrados; así como los tres estudios de meta-análisis más citados<sup>10,11,12</sup> con el objetivo de encontrar el mayor número de RPC desarrolladas. Posteriormente se amplió la búsqueda a las bases de datos PubMed, Tripadbase y Google Scholar para encontrar las RPC mencionadas en dichos meta-análisis que no se habían conseguido localizar en la búsqueda anterior. En Tripadbase se realizó una búsqueda avanzada utilizando el término “SYNCOPE “y en la búsqueda avanzada “PREDICTION RULE”.

### 3.3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En primer lugar se descartaron los artículos que, aun estando relacionados con el tema, no respondían específicamente a la pregunta inicial. En segundo lugar; se utilizó por un lado el *checklist* de calidad y precisión de artículos médicos TRIPOD (Transparent Reporting of prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis) de la asociación internacional Equator Network.<sup>13,14</sup> (El *checklist* completo se puede consultar en el **Anexo 1**). Por otro lado, se emplearon las preguntas del programa de lectura crítica CASPe<sup>15</sup>. Esta herramienta de lectura crítica consta de 3 bloques de preguntas. Las tres primeras preguntas del bloque A son preguntas de eliminación; sirven para descartar los artículos que no cumplen unos criterios mínimos de calidad metodológica y plantean si merece la pena continuar analizando el artículo. (Ver **Figura 1**).

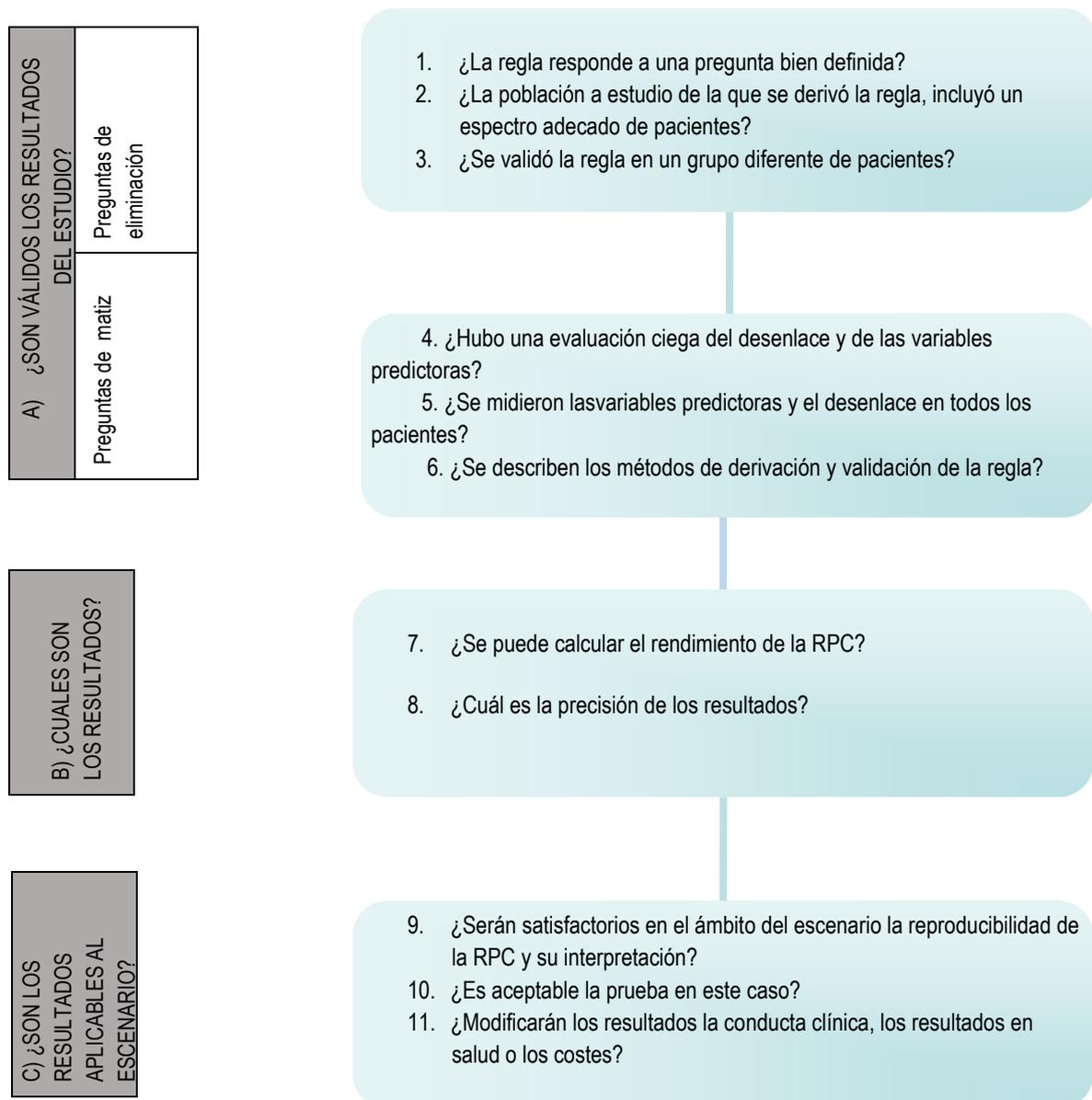


Figura 1: Preguntas del programa de lectura crítica CASPe<sup>15</sup>

Una vez seleccionados los artículos, se comprobó que trabajaran con una definición correcta de síncope. Se definió síncope como la pérdida de conciencia súbita, completa y transitoria debida a hipoperfusión cerebral; con recuperación espontánea y total.

Por último, se comprobó el nivel de evidencia que presentaban. Para ello, se utilizó la jerarquía de evidencia para reglas de predicción clínica descrita por McGinn et al<sup>16</sup>. Se encuentran reflejados en la **Tabla 1**.

Nivel de evidencia	Definición	Criterios
Nivel 1	Reglas que pueden utilizarse en una amplia variedad de escenarios; pueden cambiar el comportamiento clínico con confianza en mejorar el pronóstico de los pacientes.	Por lo menos una validación prospectiva en una población diferente y un análisis de impacto demostrando el cambio en el comportamiento clínico y consecuencias beneficiosas.
Nivel 2	Reglas que pueden utilizarse en varios escenarios con confianza en su precisión.	1) Ha demostrado precisión en 1 estudio prospectivo extenso que incluye un amplio espectro de pacientes y clínicos o bien 2) ha sido externamente validada en varios escenarios diferentes.
Nivel 3	Reglas que pueden utilizarse con prudencia sólo en aquellos pacientes de características similares a los del estudio.	Validado en un pequeño estudio prospectivo
Nivel 4	Reglas que necesitan ser más extensamente evaluadas antes de aplicarlas en el escenario clínico.	Derivadas pero no validadas o validadas en pequeñas muestras, de forma retrospectiva en bases de datos o mediante técnicas estadísticas.

**Tabla 1:** Jerarquía de evidencia para reglas de predicción clínica. Tomado de McGinn et al.<sup>16</sup>

## 4. RESULTADOS

### 4.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

En la bibliografía aparecen varias publicaciones que, aunque mostraban análisis muy interesantes y relacionados con el tema, no respondían con exactitud a la pregunta inicial; como por ejemplo los que tenían como objetivo investigar el pronóstico del pre-síncope<sup>17</sup> o aquellas RPC orientadas a predecir la probabilidad de arritmia en los pacientes que han sufrido un síncope; sin calcular la proporción de pacientes que murieron o vieron reducida la calidad de vida después del episodio de síncope.<sup>18,19,20</sup>

Se encontraron 11 reglas de predicción clínica y 20 estudios que respondían a nuestra pregunta y que además trabajaban con una definición correcta de síncope. Utilizando el sistema de elección anteriormente mencionado; se escogieron las mejores 5 reglas de predicción clínica y los mejores 12 estudios. Tras un barrido con las preguntas de eliminación CASPe, se descubrió que sólo dos RPC habían sido externamente validadas: Osservatorio Epidemiologico Sulla Sincope nel Lazio (OESIL) Risk Score y The San Francisco Risk Score. Se escogieron los estudios de derivación de dichas reglas y los principales estudios de validación externa.<sup>21,22,23,24,25,26,27</sup> Con el objetivo de encontrar alguna RPC más que mostrara una derivación de calidad y que tal vez mereciera la pena validar en un futuro, decidimos ampliar el filtro de búsqueda.

Se analizaron las 9 escalas de riesgo y 13 estudios restantes de acuerdo al *checklist* de TRIPOD. Tres artículos se descartaron por haberse realizado con una muestra pequeña y no describir cómo concluyeron que necesitaban ese número de participantes (ítem 13a del *checklist*); así mismo tampoco proporcionaban detalles de los participantes que no se consiguió seguir hasta el final del estudio (ítems 9 y 14 del *checklist*)<sup>28,29,30</sup>. Dos artículos más fueron excluidos por no determinar las características de los participantes con precisión<sup>31,32</sup> (ítem 13b del *checklist*). Otra RPC fue descartada por no mostrar el modelo completo de predicción, pues no mostraba todos los coeficientes de regresión y además faltaban datos sobre la mortalidad de los pacientes (ítem 14a del *checklist*)<sup>33</sup>. Por último se descartaron dos artículos más de validación externa de una escala de riesgo que sí cumplía con los criterios por realizar la validación en una población de características muy diferentes a la del estudio de derivación<sup>34,35</sup>. En la **Tabla 2** las RPC rechazadas y el motivo de no inclusión; y en el **Anexo 2** las características de dichas reglas y estudios.

	RPC	Estudio de derivación: fecha, ciudad, autor.	MOTIVO DE NO SELECCIÓN	OTRAS CARACTERÍSTICAS NEGATIVAS
1	Martin et all	1996, Pennsylvania, USA. Martin T. P. et all.	-Criterios de exclusión de participantes no bien definidos	-No validada
2	Sarasin et all	2008, Ginebra, Suiza. Sarasin, F. et all.	-Sólo busca probabilidad de arritmia en pacientes con síncope de etiología desconocida→ no valora los eventos fuera del hospital-	-Criterios de exclusión de participantes no bien definidos -No validada
3	STePS	2008, Multicéntrico (4 hospitales de la región de Milán, Italia)	No presenta el modelo completo de predicción (NO ofrece todos los coeficientes de regresión y faltan datos sobre la mortalidad)	-No validada
4	EGSYS	2008, Multicéntrico (14 hospitales de la región de Toscana, Italia) Del Rosso et all.	-No responde a la pregunta inicial. Probabilidad de arritmia en pacientes con síncope de etiología no identificada.	-Sólo sigue a los ingresados -No validada
5	Sun et all	2009, Portland, USA. Sun BC, et all	-Criterios de exclusión de participantes no bien definidos	-Sólo aplicable a pacientes >65 años -No validado
6	Anatolian syncope rule	2012, Izmi, Turquía. Kayakurt, K. et all.	-Tamaño de la muestra 175 pacientes de un solo centro.	-No validado

**Tabla 2:** RPC no seleccionadas y la causa de exclusión en orden de fecha de publicación.

Así, finalmente se obtuvieron las cinco escalas de riesgo y los 12 estudios de mejor calidad: 1-OESIL risk score (Roma, 2003)<sup>21,22</sup>; 2-San Francisco Syncope Rule (Palo Alto, 2004)<sup>22,23,24,25,26,27</sup>; 3- ROSE Syncope Rule (Edimburgo, 2009)<sup>36,37</sup> 4- The Boston rule (Boston, 2007)<sup>38,39</sup> y 5-Canadian Syncope Arrhythmia Risk Score (Ottawa, 2017)<sup>40,41</sup>. En la **Tabla 4** se muestran todas las características de dichos artículos. De acuerdo a la jerarquía de evidencia para reglas de predicción clínica descrita por McGinn et al; ninguna de las cinco RPC analizadas puede clasificarse como nivel 1 de evidencia. Dos de ellas, Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio y San Francisco syncope rule; han sido suficientemente desarrolladas como para utilizarlas en la práctica médica (nivel de evidencia 2). Las otras tres han sido derivadas pero no validadas, y por lo tanto pertenecen al nivel 4 de evidencia.

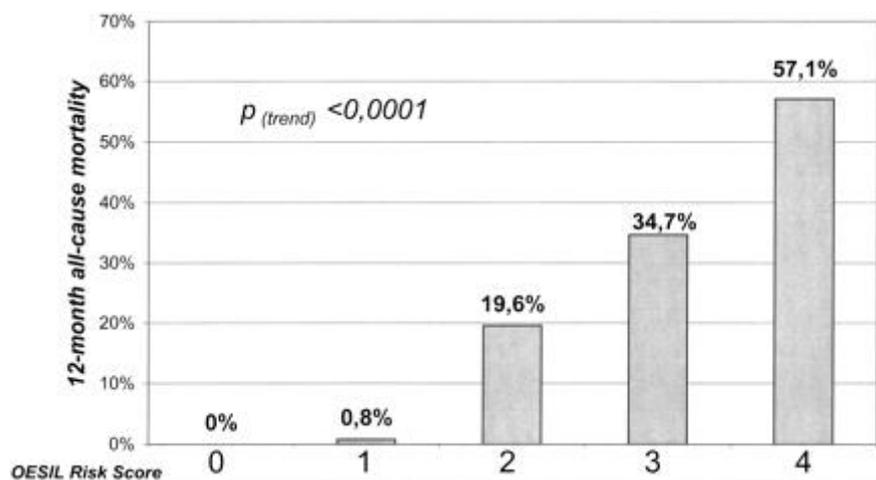
## **4.2. ANÁLISIS DE LAS REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA SELECCIONADAS**

### **4.2.1. Osservatorio Epidemiologico Sulla Sincope nel lazio (OESIL) risk score**

La escala de riesgo Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio (OESIL) fue desarrollada en 2003 por Colivicchi et al<sup>21</sup>. Encontraron cuatro variables que se relacionaban con el aumento de mortalidad al año del episodio de síncope: edad >45 años, historia de cardiopatía, ECG anormal y ausencia de pródromos. Sumando un punto por cada variable presentada, los pacientes se clasificaron en “bajo riesgo” (0-1 puntos) y “intermedio-alto riesgo” (2-4 puntos). En el cohorte de derivación la mortalidad aumentaba de acuerdo a la puntuación obtenida, entre los pacientes con puntuación 0 la mortalidad era del 0%; mientras que en los pacientes con puntuación 4 era del 57,1%. (Ver figura 2).

Sin embargo, para el presente trabajo interesa saber si la regla es útil como predictora del riesgo a corto plazo; porque tratamos de encontrar una herramienta para estratificar el riesgo en urgencias. En este sentido, la definición de mal pronóstico en OESIL (*negative outcome*) se limita a “muerte por cualquier causa”. En principio, una RPC que valora la probabilidad de defunción por cualquier causa al año del episodio de síncope no parece muy valiosa para ayudarnos a decidir si el paciente está en peligro en el momento actual y ha de ser ingresado. Hemos encontrado tres

estudios de validación externa que no cumplen con los criterios calidad; pero que muestran que los factores de riesgo que señala OESIL no son buenos predictores de morbimortalidad a corto plazo.<sup>30,34,35</sup>



**Figura 2:** Gráfico que relaciona la puntuación obtenida en la escala de riesgo OESIL con la mortalidad en el plazo de un año.

En primer lugar, Diaz-Tribaldos et al intentaron aplicar la norma para predecir la mortalidad, los reingresos y la necesidad de intervenciones invasivas que ocurrían en el plazo de 6 meses tras el episodio de síncope; y la sensibilidad y especificidad obtenida fue aproximadamente del 75,7% y 30,5% aproximadamente.<sup>30</sup> Los otros dos estudios de validación externa se llevaron a cabo en poblaciones de características muy diferentes a la del estudio original. En el estudio realizado por Numeroso et al la media de edad de los participantes era muy diferente comparando con el estudio de derivación ( $72.4 \pm 15.1$  años vs.  $59.5 \pm 24.3$  años)<sup>34</sup>; y como la edad es una de las variables relacionadas con mal pronóstico en la RPC OESIL; la regla resultó muy poco específica al validarla en una población más anciana. El tercer estudio se realizó en Colombia, por Mora-Pabón et al, y según los propios autores reconocieron debido a la organización sanitaria en ese país, al hospital en el que se realizó la investigación sólo acuden pacientes muy graves; por consiguiente, la mayoría de los pacientes (%71,6) fue de alto riesgo.<sup>35</sup>

En definitiva, no hemos encontrado un estudio de validación externa de la OESIL a corto plazo. Sí existe un estudio prospectivo de un cohorte de 488 pacientes en el que se compararon la escala OESIL, la regla de San Francisco y el criterio clínico; en el que OESIL demostró alta sensibilidad para predecir el riesgo de eventos adversos en

el plazo de 10 días<sup>22</sup>. En este artículo, dirigido por Dipaola et al, la definición de “evolución desfavorable” incluía además de fallecimiento por cualquier causa, los procedimientos terapéuticos mayores y la readmisión temprana en el hospital. OESIL resultó ser la más sensible que el criterio clínico y la regla de San Francisco, con un 88% (IC 95%: 70%-98%) de sensibilidad; frente al 77% (IC 95%: 56%-91%) y 81% (IC 95%: 61%-93%) que obtuvieron la SFSR y el criterio clínico respectivamente. Dipaola et al también compararon los resultados con la combinación de las reglas con el criterio clínico mediante regresión logística, tomando como variables dependientes ambas escalas de riesgo, el criterio clínico y los eventos adversos. El resultado, que se resume en la tabla 3, indica que la probabilidad más alta de que un evento adverso acontezca se da cuando tanto el criterio clínico como la escala OESIL clasifican a un paciente de riesgo alto. En conclusión, la escala de riesgo OESIL en conjunto con el criterio clínico ayuda a los médicos a identificar a los pacientes que necesitan ser ingresados.

	Criterio clínico	OESIL	Probabilidad (%) de eventos adversos
CLASIFICACIÓN DEL RIESGO	BAJO	BAJO	0,7
	ALTO	BAJO	2,8
	BAJO	ALTO	4,6
	ALTO	ALTO	16

**Tabla 3:** Resultados del estudio llevado a cabo por Dipaola et al <sup>22</sup>, donde se relacionan la probabilidad de eventos adversos con la clasificación obtenida mediante el criterio clínico y la escala de riesgo OESI.

#### 4.2.2. San Francisco Syncope Rule (SFSR)

La regla de desarrollada por Quinn et al es, con diferencia, la más extensamente validada hasta la fecha. En este trabajo hemos analizado el estudio de derivación<sup>23</sup> y cinco estudios de validación; una interna<sup>24</sup> y las otras tres externas.<sup>22,25,26,27</sup> Se encontró un artículo de validación más realizado en Australia<sup>29</sup> que no fue seleccionada por no cumplir con los criterios TRIPOD. La sensibilidad de la regla de San Francisco varía del 96,2% (95% CI 92%- 100%) en el estudio de derivación al 74% (95% CI 61% - 84%) en la validación en la que consiguió peor puntuación. (ver tabla 4). Las variables que se asocian con mal pronóstico en la regla de San

Francisco son cinco; agrupables en el acrónimo “CHESS”: historia de cardiopatía, Htto>30%, ECG anormal, disnea, y TAS <90.

En una de las validaciones con mayor tamaño de muestra, realizada en Canadá por Thiruganasambandamoorthy et al,<sup>27</sup> la SFSR demostró una sensibilidad de 74% (95% CI 61% - 84%); menor a la obtenida por Quinn et al<sup>22,25</sup>; pero mejor que el criterio de los clínicos en el hospital canadiense. De los 27 casos que tuvieron un desenlace desfavorable fuera del servicio de urgencias; se consiguió predecir 26 utilizando la RPC; mientras que los médicos de urgencias del Hospital de Ottawa sólo habrían conseguido identificar a 19 mediante su propio criterio. De los 3 pacientes que fallecieron, solo uno había sido ingresado; las otras dos muertes no pudieron predecirse mediante el criterio individual; sin embargo, mediante la aplicación de la SFSR se habrían conseguido predecir las tres.

Como apunte negativo a esta RPC hay que subrayar la baja especificidad obtenida en los estudios de validación externa comparando con la cifra del estudio de derivación. En el estudio original la especificidad era de un 61,9% (95% CI 58%- 66%)<sup>30</sup>; y en los estudios de validación realizados en hospitales estadounidenses las tasas eran sutilmente menores; pero la especificidad más baja se obtuvo en el estudio de validación realizado en Ottawa: 33% (95% CI 32%- 34%)<sup>34</sup>. Una baja especificidad se traduce en una gran cantidad de pacientes ingresados innecesariamente. Según James Quinn et al, gracias a la SFSR el porcentaje de ingresos se reduciría un 10% en el cohorte de derivación; y en un 24% en el cohorte de validación realizado 2 años después. Sin embargo, al aplicar la RPC en un sistema de salud público, donde la tasa de admisión en urgencias es menor, los resultados eran justamente inversos. En el hospital de Ottawa, si se aplicara la norma, el porcentaje de ingreso aumentaría de un 12,5% a un 69,5%.

Al aplicar la norma a un sistema de salud europeo la SFSR tampoco obtienen los resultados anunciados por Quinn et al. En el artículo publicado por Dipaola et al mencionado anteriormente, se observó que el criterio de los clínicos era más específico que la SFSR y OESIL; y por consiguiente, la tasa de admisión era menor cuando se utilizaba el criterio clínico que cuando se aplicaban las RPC.<sup>22</sup> Para evitar

dar de alta a un paciente con pronóstico grave, aplicando la OESIL habría que admitir 15 pacientes más; y con la SFSR a 29 pacientes más.

Otro de los aspectos negativos de esta RPC guarda relación con la definición de las variables. Tal y como el mismo James Quinn reconoce en un comentario publicado en el *Canadian Journal of Emergency Medicine (CJEM)*<sup>42</sup> la definición del criterio “ECG anormal” no está determinada con precisión; lo que da lugar a diferentes interpretaciones a la hora de reproducir el estudio, y es uno de los motivos por los que la especificidad y sensibilidad de la norma difieren tanto de un estudio a otro. Quinn et al definieron “ECG anormal” como aquel que presentara ausencia de ritmo sinusal o variaciones respecto a un ECG previo del paciente; y la valoración de los ECG fue realizada por los médicos de urgencias. Birnbaum et al utilizaron la misma definición; pero los ECG fueron estudiados por dos especialistas en electrocardiogramas<sup>26</sup>. Por su lado, Sun et al clasificaron los ECG de “anormales” solo si cumplían una lista de características diseñada por ellos mismos; y por lo tanto probablemente encontraron menos “ECG anormales”; lo que probablemente diera lugar a una sensibilidad mucho menor 74% (95% CI 61% - 84%)<sup>25</sup>. Los demás artículos no proporcionan detalles del criterio utilizado para clasificar los ECG de anormales.

#### **4.2.3. The ROSE (Risk Stratification of Syncioe in the Emergency department) study**

La escala de riesgo ROSE fue diseñada en Edimburgo, Reino Unido, en 2010 por Reed et al<sup>36</sup>. Posee mayor especificidad que la regla de San Francisco; y aunque no ha sido externamente validada por el momento, la calidad del estudio invita a analizarla: los criterios de inclusión de pacientes están bien detallados, así como la definición de mal pronóstico. En este caso en lugar de incluir como factor de riesgo una variable denominada “ECG anormal” Reed et al analizaron las alteraciones eléctricas más prevalentes y describieron como factor de riesgo que el ECG presentara ondas Q de más de 0,04 segundos de ancho y 2 mm de profundidad; en las derivaciones I, II, aVR, aVL o aVF. Además de este criterio, en la escala ROSE figuran seis variables más que en conjunto forman el acrónimo “BRACES”: BNP ( $\geq 300$  pg/ml),

bradicardia ( $\leq 50$  lpm), TSOH+, anemia ( $Hb \leq 9$ ), dolor torácico) y  $O_2$  sat  $\leq 94\%$  y la presencia de ondas Q en el ECG.

La novedad de esta RPC consiste en la inclusión del BNP elevado como factor de riesgo. Sólo teniendo en cuenta esta variable se consiguió predecir el 41% (16) de los 39 malos desenlaces; siendo de todos los criterios el que mejor predice el mal pronóstico aisladamente. La ROC del BNP para mortalidad por cualquier causa fue de 0,93 (95% CI 85% -100%). El péptido natriurético tipo B es conocido desde hace décadas como predictor de insuficiencia cardíaca; pero cada vez existen más publicaciones que relacionan el nivel elevado de BNP con otras enfermedades cardiovasculares como TEP, estabilidad hemodinámica y shock cardiogénico<sup>43</sup>. Otro de los criterios de ingreso en la ROSE es el examen de sangre oculta en heces. Reed et al explican razonablemente que no hay por qué hacer esta prueba a todos los pacientes sino a aquellos que se sospeche pérdida de sangre como causa del síncope y no se objetive hemorragia.

La reducción en la tasa de ingresos es similar a la de SFSR en el estudio de derivación. Según Reed et al, si se aplicara la RPC, de cada 1000 pacientes, podrían evitarse 149 ingresos innecesarios, con el inconveniente de dejar sin identificar 4 casos de mal pronóstico. Sin embargo, no existe validación externa que apoye los resultados obtenidos en este estudio. El mismo equipo de investigación evaluó la utilidad de la regla para predecir el riesgo al año del episodio de síncope y concluyeron que ROSE no es un buen instrumento para predecir el desenlace en el plazo de un año.<sup>37</sup>

#### **4.2.4. The Boston Syncope Rule**

La RPC de Boston fue derivada de una investigación con una cohorte de 293 pacientes llevada a cabo en 2007 y validada en 2010 con 570 casos. A favor de esta regla destaca su alta sensibilidad: 97% (95% CI 93% -100%) en el estudio de derivación y 100% (95% CI 94% -100%) en de validación; consiguiendo predecir 66 de los 68 eventos adversos que ocurrieron en la primera investigación.<sup>38,39</sup> Según Grossman et al, la implementación de la regla reduciría la tasa de ingresos en un

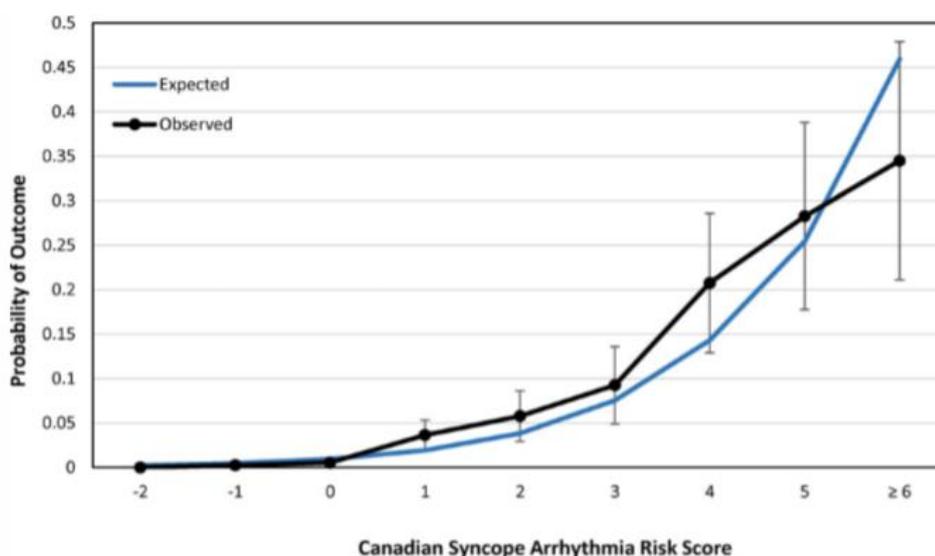
10% en su hospital. Los 25 factores que se asocian a evolución desfavorable están descritos con exactitud y se reflejan en la tabla 4.

Señalaremos cinco características que no dejan en muy buen lugar a estar RPC. En primer lugar, en la cohorte de derivación el número de participantes supera los 200; pero es menor que en los demás estudios analizados y además todos pertenecían al mismo hospital. En segundo lugar, en las publicaciones de la escala de Boston no se menciona la realización de análisis de sensibilidad para valorar la existencia de subgrupos dentro de la muestra que sesgara los resultados y para identificar qué factores de riesgo tenían una asociación mayor con los eventos adversos.

Como tercer punto hay que mencionar que las otras cuatro escalas de riesgo y reglas que pasaron el proceso de selección, fueron diseñadas registrando diferentes características de la cohorte de derivación y utilizando el análisis de regresión logística múltiple para determinar cuáles eran las variables que mejor predecían un pronóstico desfavorable. En concreto, la SFSR registró 50 variables (34 relacionadas con la historia clínica, 11 del examen físico y 5 variables de pruebas complementarias, incluyendo ECG, radiografías y datos de laboratorio). La ROSE por su parte, recogió 32 variables (10 históricas, 9 clínicas y 13 de pruebas complementarias). Del lado opuesto, en el estudio de Boston, la RPC fue desarrollada a priori basándose en evidencia bibliográfica. Este método no hace que la de Boston sea de menor calidad; pero el estudio resulta menos completo. Además, los criterios de la regla son 25; por lo que resulta más incómoda de utilizar que las reglas que cuentan con menos variables y ofrecen alguna regla mnemotécnica que ayude a recordarlas. Por último, la regla de Boston carece de validación externa.

#### **4.2.5. The Canadian Syncope Arrhythmia Risk Score (CSARS)**

Publicado en abril de 2017, se trata del estudio más reciente a día de hoy. También es el más grande, con 5.010 participantes.<sup>40</sup> Debido a su reciente publicación carece de validación externa; sin embargo, el estudio de derivación y validación interna superó el *checklist* de TRIPOD; por lo que resulta interesante analizarla para comprobar si merece la pena realizar una validación externa en el futuro.



**Figura 2: Representación de los eventos adversos esperables en el plazo de 30 días mediante la implementación de la escala de riesgo Canadian Syncope Risk Score (línea continua) y los eventos adversos observados (línea discontinua).<sup>40</sup>**

Esta regla consta de 8 variables que suman o restan uno o dos puntos, dependiendo de la fuerza de asociación de la variable (Odds Ratio) al aumento o descenso de riesgo de que evento adverso (ver tabla 4). La escala de riesgo de Canada mide por un lado la probabilidad de sufrir una arritmia después del episodio de síncope y por otro la morbimortalidad en el plazo de 30 días. Una puntuación de <0 se asocia a un riesgo de <1%; puntuaciones de 1-3 se implican un 1,9-7,5% de riesgo y si se obtienen 4-8 puntos la probabilidad de muerte, arritmia o necesidad de intervención urgente es de entre el 14,3 y el 22,2%.

En la Canadian Syncope Arrhythmia Risk Score los ocho factores pronósticos están divididos en tres subgrupos: tres variables de la evaluación clínica (ausencia de predisponencia vasovagal, historia de insuficiencia cardiaca y TAS <90 ó >180); tres predictores de la exploración complementaria (troponina elevada y dos características de ECG: duración de QRS >130mseg e intervalo QT corregido >480mseg); y dos criterios más del diagnóstico final atribuido en urgencias (el diagnóstico de síncope vasovagal resta un punto; el de síncope cardiaco suma dos. En el suplemento del artículo las variables ambiguas como “historia de cardiopatía” o “predisponencia vasovagal” quedan descritas con exactitud. No obstante, puede decirse que los dos criterios relativos al diagnóstico final en el servicio de urgencias

son subjetivos. Los autores defienden que es una forma de valorar el criterio de los médicos dentro de la escala de riesgo. Afirman que si no se consigue establecer un diagnóstico de sospecha en urgencias, los otros seis predictores son capaces de predecir el mal pronóstico. Añaden que en el servicio de urgencias debe llevarse a cabo una anamnesis y exploración exhaustiva y designar “causa desconocida” sólo después de una evaluación adecuada. No son pocos los estudios que han mostrado que la impresión diagnóstica es un buen predictor de evolución. Por ejemplo, en la estratificación del riesgo de los pacientes que presentan dolor torácico en urgencias.<sup>44</sup>

Siguiendo con el análisis de las variables reseñadas en la CSARS, la troponina elevada no se consiguió medir en 2.295 de los 5.010 participantes del estudio. Mediante un estudio de sensibilidad Thiruganasambandamoorthy et al comprobaron que los pacientes a los que no se midió la troponina eran más jóvenes y con menos comorbilidad; por lo que a su juicio, podría asumirse que estaba en niveles dentro del rango de normalidad. De entre el resto de factores de riesgo, los valores no se consiguieron obtener en menos de un 3%. Otra variable bastante polémica entre las escalas de riesgo es la edad del paciente. Se trata de un factor bastante mencionado en la bibliografía: cinco de las seis reglas no seleccionadas en este trabajo y la escala de riesgo OESIL señalan la edad como factor de riesgo, pero cada una habla de una edad de corte diferente (ver tabla en **Anexo 2**): Martin et al, al igual que los autores de la escala OESIL señalan >45 años como factor de riesgo<sup>31</sup>; Sarasin et al y Constantino et al sitúan el punto de corte en 65 años<sup>18,31</sup>; Kayakurt et al en 58 y Sun et al en 90.<sup>28,25</sup> Los autores de la CSARS afirman que si bien una edad avanzada se asocia con un riesgo mayor de morbilidad; no existe una edad de corte; sino que el riesgo aumenta gradualmente con la edad.

El estudio de Canadá muestra varias características de calidad metodológica. Como ya hemos señalado, las variables que podrían resultar ambiguas se encuentran descritas con precisión en el suplemento. Además, el estudio de derivación contó con varios sistemas de supervisión: los ECG fueron revisados por cardiólogos para comprobar que presentaban las dos características anotadas en la lista de factores de riesgo. Los casos de pacientes que consultaron por síncope fueron diagnosticados en urgencias de una pérdida de consciencia transitoria no sincopal o no cumplían

criterios de inclusión en el estudio o también fueron revisados para verificar que se incluían todos los casos de síncope en el periodo que duró el estudio.

El último aspecto de la CSARS que vamos a reseñar concierne a la definición de evolución desfavorable y al seguimiento de los participantes. Como hemos mencionado, esta escala de riesgo analiza por un lado el riesgo de arritmia en los pacientes que han sufrido un síncope y por otro el riesgo de muerte, arritmia y necesidad de intervenciones terapéuticas urgentes. (Ver **Tabla 5**). Es interesante el análisis comparado de arritmia y arritmia y morbimortalidad; porque en nuestra búsqueda de RPC y escalas de riesgo encontramos tres artículos que sólo analizan la probabilidad de arritmia y no valoraban la evolución clínica.<sup>16,17,18</sup> El objetivo de estos estudios era predecir la probabilidad de síncope cardiaco en los pacientes que presentaran un síncope de etiología desconocida en el servicio de urgencias; por lo que sólo se siguió a los pacientes que ingresaron y se acompañaron durante un periodo variable. A diferencia de estos trabajos, en la escala de riesgo de Canadá se siguió durante 30 días tanto a los pacientes que ingresaron como a los que no. Se perdió al 6,5% de participantes.

RPC	Descripción de la RPC		Estudio: fecha, ciudad, autor.	Número de participantes	Periodo de seguimiento de los participantes	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo la curva (AUC=ROC)	
OESIL	Cada una de las variables suma 1 punto; considerandose 0-1 puntos bajo riesgo y $\geq 2$ puntos alto riesgo de mal pronóstico: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt;45 años</li> <li>• Hª de cardiopatía</li> <li>• Ausencia de pródromos</li> <li>• ECG anormal</li> </ul>	D + VI	2003, Multicéntrico (6 hospitales de la región de Luzzio, Italia) Colivicchi F et al.	D: 270 VI: 328	1 año	100% (95% CI 89%-100%)	22% (95% CI 17%- 25%)	D: 0,897 (95% CI 0,820- 0,975) VI: 0,894 (95% CI 0,812- 0,975)	
		VE	• 2008, Milan, Itali. Dipaola et al.	488	10 días	88% (95% CI 70%- 98%)	59% (95% CI 55%- 64%)	-	
		VE	• 2013, Roma, Italia. Numeroso et al.	➔ No cumple criterios de calidad metodológica					
		VE	• 2017, Bigotá, Colombia Mora-Pabón et al.	➔ No cumple criterios de calidad metodológica					
San Francisco	(CHESS): Presentar cualquiera de ellas significa ALTO riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• C: Hª de ICC</li> <li>• H: Htto &lt;30%</li> <li>• E: ECG anormal</li> <li>• S: (shortness of breath) Disnea</li> <li>• S: Systolic blood pressure TAS &lt;90</li> </ul>	D	2004, Palo Alto, USA. Quinn, J. Mc Dermott et all.	684	7 días	96,2% (95% CI 92%-100%)	61,9% (95% CI 58%- 66%)	0,92 (95% CI 0,89- 0,95%)	
		VI	• 2006, Stanford University, Palo Alto, USA. Quinn et all.	760	30 días	98% (95% CI 89% - 100%)	56% (95% CI 52% - 60%)	-	
		VE	• 2007, Portland, USA. Sun BC, et all	477	7 días	89% (95% CI 81% -97%)	42% (95% CI 37% -48%)	-	
		VE	• 2008, Chicago, USA Birbaum et all.	713	7 días	74% (95% CI 61% - 84%)	57% (95% CI 53% to 61%)	-	
		VE	• 2008, Milan, Itali. Dipaola et all.	488	10 días	81% (95% CI 61% - 93%)	63% (95% CI 58% - 67%)	-	
		Ve	• 2010, Ottawa, Canada. Thiruganasambandamoorthy et all.	505	30 días	90% (95% CI 79%-96%)	33% (95% CI 32%-34%)	0,79 (95% CI 0,63- 0,78)	

**Tabla 4:** Estudios de derivación y validación de las reglas de predicción clínica seleccionados en el estudio. ACV: Accidente Cerero Vascular; BNP: Peptido Natriuretico tipo B; D: Derivación; ECG: Electrocardiograma; HSA: Hemorragia Subaracnoidea; Hª: Historia; ICC: Insuficiencia Cardiaca Congestiva; TEP: Trombo embolismo pulmonary; TSOH: Test de sangre oculta en heces; V: Validación. VI: Validación Interna VE: Validación Externa.

ROSE	(BRACES): Presentar cualquiera de ellas significa ALTO riesgo:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>B:</b> BNP <math>\geq</math>300 (pg/ml)</li> <li>• <b>B:</b> Bradicardia <math>\leq</math>50</li> <li>• <b>R: (rectal blood test)</b> (TSOH) +</li> <li>• <b>A:</b> Anemia: Hb <math>\leq</math>9</li> <li>• <b>C:</b> (chest pain) Dolor torácico</li> <li>• <b>E:</b> ECG presenta onda Q (el 25% de la onda R de <math>&gt;0,04</math>seg de ancho y <math>&gt;2</math>mm de profundo; no en la derivación III).</li> <li>• <b>S:</b> (saturation) O<sub>2</sub> sat <math>\leq</math>94%</li> </ul>	D + VI	2009, Edimburgo, UK . Reed MJ et all	550	30 días	87,2%	65,5%	0,83 (95% CI 0,78- 0,89)
		VI	2010, Edimburgo, UK Reed MJ et all	1043	1 año	Muerte +eventos adversos: 71,6% (95% CI 63,9%-78,3%)  Eventos adversos: 75% (95% CI 63,5% - 83,9%)	Muerte +eventos adversos: 71,1% (95% CI 67,9%-74%)  Eventos adversos: 67,5% (95% CI 64,5% - 70,5%)	0,72 (95% CI 0,66- 0,78)
Boston	25 factores de riesgo, agrupados en 8 categorías>: 1) Signos o síntomas de IAM 2) Signos o síntomas de alteraciones eléctricas 3) Hª de enfermedad cardíaca 4) Enfermedad valvular identificada en la exploración o Hª de la misma 5) Hª familiar de muerte súbita 6) Signos vitales anormales persistentes en Urgencias 7) Depleción de volumen o signos de deshidratación/ hemorragia gastrointestinal/ Htto $>30\%$ 8) Evento primario del SNC	D	2007, Boston, USA. Grossman SA et all.	293	30 días	97% (95% CI 93% - 100%)	62% (95% CI 56% - 69%)	-
		VI	2010, Boston, USA. Grossman SA et all.	570	30 días	100% (95% CI 94% -100%)	57% (50% CI 63% -100%)	-

**Tabla 4:** Estudios de derivación y validación de las reglas de predicción clínica seleccionados en el estudio. *Cont.*

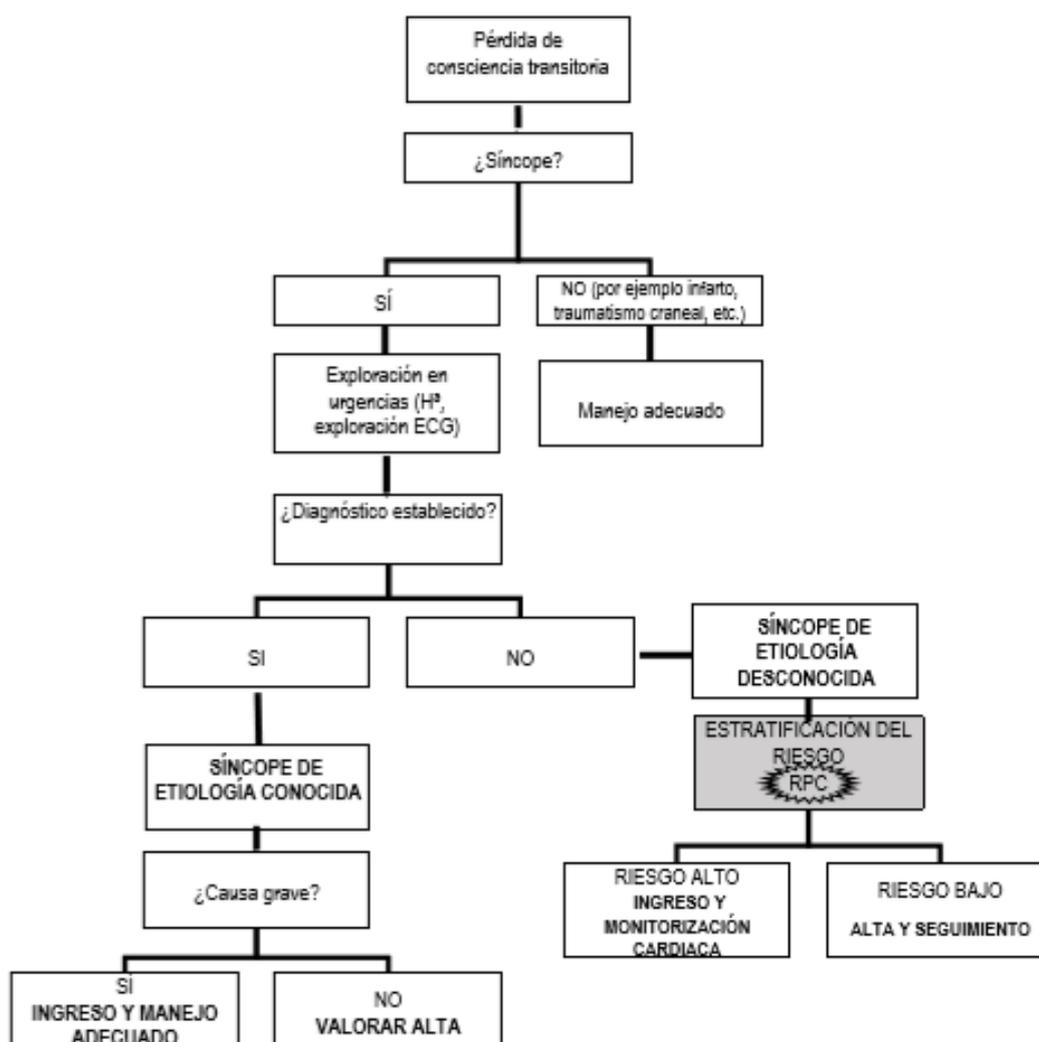
RPC	Descripción de la RPC		Estudio: fecha, ciudad, autor.	Número de participantes	Periodo de seguimiento de los participantes	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo la curva (AUC=ROC)
Canadian syncope Arritmia risk score	<p>Estudio por puntos, 8 variables divididas en 3 grupos:</p> <p>1) Evaluación clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Predisponente vasovagal (-1)</li> <li>• Hª de cardiopatía (+1)</li> <li>• TAS &lt;90 ó &gt;180 (+1)</li> </ul> <p>2) Investigaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troponina elevada (+1)</li> <li>• Duración QRS &gt;130ms (+2)</li> <li>• Intervalo QT corregido &gt;480ms (+1)</li> </ul> <p>3) Diagnóstico final en urgencias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síncope Vasovagal (-1)</li> <li>• Síncope cardíaco (+2)</li> </ul>	D	2017, Multicéntrico (6 hospitales de las provincias Alberta y Ontario, Canada) Thiruganasambandamoorthy et al.	5.010	30 días	97,1% (95% CI 91,6% - 99,4%)	53,4% (95% CI 52% -54,9%)	0,79

**Tabla 4:** Estudios de derivación y validación de las reglas de predicción clínica seleccionados en el estudio. *Cont.*

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. SOBRE LOS CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PARTICIPANTES

Una de las mayores dificultades a la hora de comparar los estudios de derivación y validación de las reglas de predicción clínica y escalas de riesgo es que la naturaleza de los participantes incluidos varía mucho de un estudio a otro. Buscamos una herramienta que ayude a estratificar el riesgo de los pacientes que presentan síncope en el servicio de urgencias, donde muchas veces la etiología del síncope es incierta. Según las recomendaciones para el manejo del síncope en UpToDate<sup>45</sup>; la estratificación del riesgo mediante RPC sólo debe realizarse una vez se haya llevado



**Figura 3:** Algoritmo de aproximación al síncope en el servicio de urgencias. Cuándo deben utilizarse las Reglas de Predicción Clínica (RPC). Obtenido de McDermott et al<sup>46</sup>, adaptado.

a cabo una exploración en urgencias y no se haya conseguido establecer el diagnóstico etiológico. Con lo cual lo óptimo sería que a la hora de realizar estudios de derivación y validación de RPC se excluyeran los síncope de etiología conocida. Sin embargo, como se puede apreciar en la **Tabla 5**, no figura entre los criterios de exclusión de participantes de ninguna RPC el de “síncope cuya etiología se conoce”. En la **Figura 3** se muestra el algoritmo del manejo del síncope elaborado por McDermott et al.

		Criterios de exclusión de participantes.
1	OESIL	Pacientes >12 años que acuden a Urgencias con síntomas de síncope; excluyendo aquellos que presentaran: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con Hª de epilepsia</li> <li>• Presíncope/ Mareo/ Ausencia de pérdida de conciencia</li> <li>• Convulsiones con estado postictal &gt; 15 min</li> </ul>
2	San Francisco	Pacientes que acuden a Urgencias con síntomas de síncope; excluyendo aquellos que presentaran: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedente traumático</li> <li>• Inconsciencia relacionada a uso de drogas/ OH</li> <li>• Convulsiones</li> </ul>
3	ROSE	Pacientes >16 años que acuden a Urgencias con síntomas de síncope; excluyendo aquellos que presentaran: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedente traumático</li> <li>• Inconsciencia relacionada a <u>uso</u> de drogas/ OH</li> <li>• Hipoglucemia</li> <li>• Convulsiones con estado postictal &gt; 15 min</li> <li>• Déficit neurológico persistente sugestivo de ACV</li> </ul>
4	Boston	Pacientes >18 años que acuden a Urgencias con síntomas de síncope; excluyendo aquellos que presentaran: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedente traumático</li> <li>• Inconsciencia relacionada a uso de drogas/ OH</li> <li>• Hipoglucemia</li> <li>• Convulsiones</li> <li>• Déficit neurológico persistente sugestivo de ACV</li> </ul>
5	CANADÁ	Pacientes >16 años que acuden a Urgencias con síntomas de síncope; excluyendo aquellos que presentaran: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones</li> <li>• Signos que desencaminen el diagnóstico de síncope.</li> <li>• Pérdida de conciencia prolongada &gt;5 minutos.</li> <li>• Traumatismo craneal.</li> <li>• Ausencia de recuperación total del estado basal después del síncope.</li> <li>• Pacientes incapaces de contestar a la anamnesis debido al uso de drogas/ OH/ trastornos del habla.</li> <li>• Que consultaron &gt;24h después del episodio.</li> </ul>

**Tabla 5:** Criterios de exclusión de participantes de las cinco RPC y escalas de riesgo seleccionadas.

En la escala de riesgo de Canadá, Thiruganasambandamoorthy et al incluyen como factor predictor el diagnóstico obtenido en el servicio de urgencias, de modo que el diagnóstico de síncope vasovagal resta un punto y de síncope criogénico suma dos puntos al riesgo de sufrir arritmia o morbimortalidad. Por lo tanto; puede decirse que

sí se explica el momento en el que debería aplicarse la RPC: sólo una vez se hayan realizado una anamnesis y una exploración adecuadas. Dos de las RPC que no pasaron nuestro proceso de selección, The Anatolian Syncope Rule<sup>28</sup> y The Short-Term Prognosis of Syncope Study (STePS)<sup>24</sup> también ofrecen estas aclaraciones; pero no son buenos estudios por motivos diferentes (ver **Tabla 2**). Los criterios de inclusión de pacientes han de ser rigurosos para elaborar una publicación de calidad y también para que los estudios de validación puedan realizarse con participantes de características similares a los del estudio de derivación.

Ningún artículo de la recopilación que exponemos en este trabajo incluyó pacientes que hubieran sufrido una pérdida de conciencia transitoria no relacionada con el síncope; porque de ser así no los habríamos escogido. Pero, como se puede apreciar en la tabla 8, incluso la forma de descartar a los pacientes con episodios epilépticos es distinta en cada caso. El diagnóstico diferencial entre el síncope y los episodios epilépticos es complejo: entre un 5 y 15% de los pacientes con sospecha de síncope ha sufrido en realidad una crisis epiléptica<sup>46</sup>. En el futuro, para desarrollar RPC de calidad; los estudios deberían tener unos criterios rigurosos y basados en la evidencia que dejen fuera a todos los casos de epilepsia. Una buena opción podría ser tener en cuenta los siete factores que describieron Sheldon et al que sugieren epilepsia; que están descritos en la **Tabla 6**.

Factores que sugieren epilepsia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pródromo (aura) diferente del descrito en sincopes vasovagales</li> <li>• Presencia de fase tónica antes de establecerse una actividad clónica rítmica</li> <li>• Episodio súbito asociado a caída repentina</li> <li>• Desviación de la cabeza o gesticulación inusual durante el episodio</li> <li>• Morder la lengua (particularmente el lateral de la lengua)</li> <li>• Pérdida de control vesical o intestinal</li> <li>• Duración prolongada del periodo postictal; durante el cual el paciente se encuentra confuso y desorientado.</li> </ul>

**Tabla 6:** Factores que sugieren epilepsia. Tomado de Sheldon et al, Historical criteria that distinguish syncope from seizures, J Am Coll Cardiol. 2002.<sup>46</sup>

## 5.2. SOBRE LA DEFINICIÓN DE MAL PRONÓSTICO

El *serious outcome* o mal pronóstico que se intenta predecir también varía mucho de una escala de riesgo a otra. En la escala de riesgo de Canadá se incluye, además de la muerte por cualquier causa y las complicaciones cardíacas graves; las intervenciones

terapéuticas para tratar arritmias. Como se puede apreciar en la **Tabla 7**; la regla de Boston también incluye dichas intervenciones. Sin embargo, la cantidad de pacientes que tuvo mala evolución es mucho menor en el estudio de Canadá; lo que no se explica por datos epidemiológicos, dado que en ambos países la prevalencia y mortalidad del síncope son similares.<sup>27,39</sup> Podría deberse a las diferencias en los criterios de exclusión de participantes (ver **Tabla 5**). Por otro lado, sólo en la escala de riesgo de San Francisco se incluye la necesidad de volver al servicio de urgencias; lo que podría influir en que sea la segunda con mayor tasa de eventos adversos. Obsérvese también que en las dos reglas en las que se registró la proporción de eventos adversos intra y extra hospitalarios; la de San Francisco y la de Canadá, el resultado fue que la mitad ocurría fuera del hospital.

		Definición de evolución desfavorable (serious outcome)	Número de pacientes y porcentaje
1	OESIL risk score	Muerte por cualquier causa	31 pacientes de 270; el 11,5%
2	San Francisco Syncope Rule.	1) Muerte 2) IAM 3) Arritmia 4) TEP 5) Infarto 6) Hemorragia subaracnoidea 7) Hemorragia con necesidad de transfusión 8) Necesidad de intervención quirúrgica urgente 9) Cualquier motivo que hiciera volver al departamento de urgencias 10) Reingreso por cualquier motivo	108 pacientes de 760; el 13,7%  De ellos, 54 ocurrieron fuera del hospital; el %50 de los malos pronósticos; el 6,8% del total de pacientes.
3	The ROSE study	1) IAM de acuerdo a la definición universal (con alteraciones del nivel de troponina, evidencia de isquemia miocárdica y cambios en ECG correspondientes). 2) Arritmia que amenaza la vida: FV, con fibrilación >120 ltpm/ Pausa ventricular >3 seg/ asistolia ventricular 3) Necesidad de implantar un DEA 1 mes después de presentar síncope 4) TEP confirmada por TAC 5) ACV / hemorragia intracraneal/ HSA 6) Hemorragia que requiera transfusión ≥2 U 7) Necesidad de intervención quirúrgica urgente 8) Muerte	40 pacientes de 550; el 7,3%
4	Boston syncope rule	<b>a) Evento adverso</b> • Muerte • TEP • Infarto • Sepsis/ infección severa • Disritmia ventricular • Disritmia atrial (Incluyendo taquicardia supraventricular y FA con respuesta ventricular rápida) • Hemorragia intracraneal	68 pacientes de 293; el 23%

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarto de miocardio</li> <li>• Arresto cardiaco</li> <li>• Secuelas del síncope que amenazan a la vida: rabdomiolisis, fractura de hueso largo o columna.</li> </ul> <p><b>b) Intervenciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colocación de DEA</li> <li>• Intervención coronaria por vía percutánea</li> <li>• Transfusión de sangre</li> <li>• Resucitación Cardio Pulmonar</li> <li>• Endoscopia con intervención</li> <li>• Corrección de estenosis de carótida.</li> </ul>	
5	Canadian Syncope Risk Score.	<p><b>a) Muerte</b></p> <p><b>b) Arritmia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sostenida &gt;30 seg o taquicardia polimórfica ventricular</li> <li>• Enfermedad del seno con bradicardia y taquicardia alternada.</li> <li>• Pausa sinusal &gt;3 seg</li> <li>• Bloqueo atrioventricular Mobitz tipo II</li> <li>• Bloqueo completo o ritmo idioventricular</li> <li>• Bloqueo de rama izquierda y derecha alternante</li> <li>• Taquicardia supraventricular (&gt;100lpm) sintomática (mareo, hipotensión...)</li> <li>• Fibrilación auricular (&gt;100lpm) sintomática o intervalo RR alargado (&gt;3seg)</li> <li>• Bradicardia sintomática &lt;40lpm</li> <li>• DEA malfunctionante con pausas</li> <li>• Estudio electrofisiológico anormal (tiempo de recuperación del nodo &gt;550 mseg)/ His-ventriculares &gt;100 mseg/ taquicardia polimórfica ventricular/fibrilación ventricular en pacientes con síndrome de Brugada o arresto cardiaco previo, taquicardia supraventricular sintomática o bloqueo infrahisiano.</li> </ul> <p><b>c) Intervenciones:</b> cualquier intervención para tratar arritmias incluyendo colocación de DEA, cardioversión eléctrica. Los procedimientos diagnósticos no fueron considerados de mal pronóstico.</p>	<p>106 pacientes de 5.358; el 2,1%.</p> <p>De ellos, 49 ocurrieron fuera del hospital; el %46 de los malos pronósticos; 0,9% del total de pacientes.</p>

**Tabla 7:** Definición de mal pronóstico, evolución desfavorable o *serious outcome* en las cinco RPC y escalas de riesgo seleccionadas y el número de participantes que lo sufrió cada estudio de derivación de la regla. ACV: Accidente Cerero Vascular; ECG: Electrocardiograma; HSA: Hemorragia Subaracnoidea; TEP: Trombo embolismo pulmonar.

## 6. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN FUTURA

Basándonos en las escalas de riesgo analizadas podemos señalar algunos aspectos que han de mejorarse para desarrollar una regla de predicción clínica en el futuro.

### 6.1. MARCO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN

Par desarrollar una RPC de calidad deberá llevarse a cabo un estudio de cohortes prospectivo en un grupo extenso de participantes y que incluya una amplia variedad de pacientes (sanos, cardiopatas, etc). Los criterios de exclusión deberán dejar al margen del estudio los casos de pérdidas de conciencia transitoria no relacionadas

con la hipoperfusión cerebral. Deberán incluir criterios específicos que ayuden a discriminar las entidades de difícil diagnóstico diferencial como por ejemplo la epilepsia. Lo ideal sería llevar a cabo un estudio multicéntrico.

## 6.2. OUTCOME

La definición de mal pronóstico deberá ser específica. Deberá elaborarse una lista de índices de mala evolución basándose en la bibliografía. En el apartado de la discusión, en la **Tabla 7** pueden consultarse las diferentes definiciones que han descrito los cinco estudios analizados. Deberá evaluarse la conveniencia de incluir a modo de evento adverso factores controvertidos en la bibliografía como por ejemplo el reingreso del paciente. Una buena alternativa sería evaluar por un lado la mortalidad y por otro la morbilidad, e incluir como especificación de esta última el reingreso. También se especificará el tiempo de seguimiento de los pacientes. Dado que la mayoría de estudios analizan el pronóstico en el plazo de 30 días; lo correcto sería elegir ese periodo.

## 6.3. PREDICTORES

Las variables que se han asociado con un mayor riesgo de mal pronóstico en los diferentes estudios son muy heterogéneas. Para realizar una nueva RPC deberá diseñarse una lista de predictores candidatos fundamentados en la bibliografía. La **Tabla 4** muestra los factores de riesgo descritos en las cinco mejores RPC publicadas hasta el momento y el **Anexo 3** muestra la lista inicial de factores de riesgo candidatos utilizada en la derivación de la Canadian Syncope Arrhythmia Risk Score. Posteriormente se utilizará el análisis de regresión logística múltiple para encontrar cuales son las variables que más estrechamente se relacionan con el mal pronóstico. Todos los predictores deberán estar estrictamente definidos, incluyendo ítems específicos en las variables que resulten genéricas. Por ejemplo; si uno de los predictores escogidos es “Historia de cardiopatía”; deberá explicarse qué enfermedades han de figurar en la historia clínica del paciente para que se contabilice como factor de riesgo.

El único predictor uniforme en todas las escalas de riesgo analizadas (tanto en las mostradas en el estudio como en las rechazadas) concierne al ECG; pero las definiciones varían desde la ambigüedad mostrada en los estudios de San Francisco y Boston a tan sólo un tipo de alteraciones, como en el caso de ROSE y Canadá; pasando por una lista de cambios eléctricos de mal pronóstico en el caso de OESIL. Para establecer los criterios electrocardiológicos que se relacionan con mal pronóstico habrá que diseñar una lista a priori con las alteraciones más frecuentemente descritas en la bibliografía; y deducir estadísticamente cuales son los que mejor predicen mala evolución.

#### **6.4. SEGUIMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y RECOGIDA DE DATOS**

Basándonos en la bibliografía, se diseñará un método sistemático para registrar la evolución de los participantes, con el objetivo de no perder a ninguno durante el estudio. Se registrarán los eventos adversos ocurridos tanto dentro como fuera del hospital. Las cinco mejores escalas de riesgo de la bibliografía utilizaron la siguiente metodología: en primer lugar revisaron todas las historias clínicas, las visitas subsecuentes al servicio de urgencias del hospital y la base de datos de defunciones. Llevaron a cabo un programa de seguimiento mediante llamadas telefónicas. Por último, también consultaron en las bases de datos de los hospitales próximos.

Por otro lado, deberá explicarse a los clínicos que el momento correcto para aplicar la norma y estratificar el riesgo es después de una anamnesis y exploración adecuadas. En el estudio de la Canadian Syncope Arritmia Risk Score se describe la realización de un cursillo de entrenamiento de 1 hora de duración para recordar a los clínicos el protocolo de actuación de las guías clínicas de la European Society of Cardiology (ESC)<sup>40</sup>.

### **7. CONCLUSIONES**

Las reglas de predicción clínica y escalas de riesgo analizadas no han demostrado evidencia suficiente como para cambiar el comportamiento clínico y necesitan desarrollarse más para poder aplicarlas con confianza. Teniendo en cuenta que el síncope es un síntoma muy frecuente y benigno en la mayoría de los casos; es

comprensible que los estudios no sean muy resolutivos. En primer lugar porque se necesita una muestra muy grande para obtener conclusiones realistas. En segundo lugar; porque un número no desestimable de personas que sufre un síncope neuromediado se abstiene de acudir a urgencias; con lo cual, los estudios cuentan con mayor proporción de pacientes graves; y por lo tanto asumen que la morbimortalidad global del síncope es mayor.

Sin embargo, mejorando algunos aspectos como los criterios de exclusión de participantes y la definición de las variables podría desarrollarse una regla de predicción clínica más consistente. Mediante este trabajo hemos conseguido identificar los aspectos que debilitan a las RPC y escalas de riesgo más frecuentemente y hemos señalado algunos puntos que deben mejorarse para diseñar una RPC que realmente ayude a los clínicos a estratificar el riesgo de los pacientes que presentan síncope en el servicio de urgencias. El siguiente paso sería derivar una nueva RPC en nuestro hospital, el Hospital Universitario Donostia.

Es un gran desafío; el proceso de elaboración de una RPC requiere mucho trabajo y la implicación de muchas personas; pero se trata de una investigación muy necesaria dada la actual falta de evidencia en la materia. No se trata de encontrar un algoritmo mágico que sustituya el juicio clínico; sino una herramienta que ofrezca argumentos para razonar la necesidad de ingresar al paciente o realizar pruebas complementarias. Se ha demostrado que la impresión diagnóstica de los médicos en urgencias no suele estar mal encaminada; pero no se confía en él lo suficiente; o se decide tomar medidas “por si acaso”. Al final, se acaba ingresando hasta un 30% de los pacientes que se considera muy poco probable que sufran complicaciones<sup>47</sup>. Por lo tanto; una RPC válida que ayude a encontrar los indicios de mal pronóstico y discriminar los casos de evolución benigna contribuirá a una mejoría en la gestión de los recursos sanitarios. Lo que es beneficioso para todos: se agilizará el proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes que están en riesgo, se evitará ingresar a personas que no sólo no se benefician, sino que pueden perjudicarse por un ingreso inútil y se reducirá el coste de los procedimientos médicos relacionados con el síncope.

## 7. ANEXOS

### 7.1. ANEXO 1: *CHECLISK* DE CALIDAD Y PRECISIÓN DE ARTÍCULOS MÉDICOS TRIPOD

Section/Topic	Item	Checklist Item	Page
<b>Title and abstract</b>			
Title	1	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	
Abstract	2	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	3a	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	
	3b	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.	
<b>Methods</b>			
Source of data	4a	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.	
	4b	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	
Participants	5a	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.	
	5b	Describe eligibility criteria for participants.	
	5c	Give details of treatments received, if relevant.	
Outcome	6a	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.	
	6b	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	
Predictors	7a	Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured.	
	7b	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	
Sample size	8	Explain how the study size was arrived at.	
Missing data	9	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	
Statistical analysis methods	10a	Describe how predictors were handled in the analyses.	
	10b	Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.	
	10d	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.	
Risk groups	11	Provide details on how risk groups were created, if done.	
<b>Results</b>			
Participants	13a	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.	
	13b	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.	
Model development	14a	Specify the number of participants and outcome events in each analysis.	
	14b	If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.	
Model specification	15a	Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).	
	15b	Explain how to use the prediction model.	
Model performance	16	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.	
<b>Discussion</b>			
Limitations	18	Discuss any limitations of the study (such as nonrepresentative sample, few events per predictor, missing data).	
Interpretation	19b	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, and results from similar studies, and other relevant evidence.	
Implications	20	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.	
<b>Other information</b>			
Supplementary information	21	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.	
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.	

**Anexo 1:** Criterios de calidad y precisión de artículos médicos TRIPOD (Transparent Reporting of prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis) de la asociación internacional Equator Network.<sup>13</sup>

RPC	Descripción de la RPC		Estudio: fecha, ciudad, autor.	Selección de participantes: criterios de exclusión.	Número de participantes	Periodo de seguimiento de los participantes	S y E	Área bajo la curva
Martin et all	<p>Escala por puntos (cada variable suma 1 punto):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG anormal</li> <li>• Hª de ICC</li> <li>• Hª de arritmia ventricular</li> <li>• Edad &gt;45 años</li> </ul>	D VI	1996, Pennsylvania, USA. Martin TP et all	Pacientes que acuden a Urgencias con síntomas de síncope; excluyendo aquellos que no recuperaran la consciencia espontáneamente y que presentaran signos que indiquen pérdida de conocimiento por causa ajena al síncope: mareos, convulsiones, etc.	D: 252 V:374	1 año (Intervalos de 3 meses por 3 años)	D: 92%	D: 0,849 (95% CI 0,77- 0,83) V: 0,76 (95% CI 0,73- 0,80)
Sarasin et all	<p>Factores predictors de arritmia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG anormal</li> <li>• Hª de ICC</li> <li>• Edad &gt;65 años</li> </ul>		D: 2008, Ginebra, Suiza. Sarasin, FP et all. V: 2008, Pittsburgh, USA Sarasin, FP et all.	NO DEFINIDOS	D: 175 V: 269		<b>NOT REPORTED</b>	D: <b>0,84</b> (95% CI 0,77 – 0,91) V: <b>0,75</b> (95% CI 0,68 – 0,81)
STePS	<p>Variables y fuerza de asociación con mal pronóstico (OR)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt;65 años</li> <li>• Sexo masculino OR 2,2</li> <li>• Enfermedad cardíaca estructural</li> <li>• Hª de ICC</li> <li>• EPOC</li> <li>• Ausencia de pródromos OR 2,4</li> <li>• Trauma OR 2,9</li> <li>• ECG anormal OR 6,9</li> </ul>	D	2008, Multicéntrico (4 hospitales de la región de Milán, Italia) Constantino et all	<p>Pacientes &gt;18 años que acuden a Urgencias con síntomas de síncope; excluyendo aquellos que presentaran:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Síncope debido a las siguientes causas: IAM, HSA, arresto cardíaco, bradicardia mantenida(&lt;35 lpm), taquicardia ventricular mantenida.</li> <li>2) Traumatismo craneal.</li> <li>3) Síncope con ausencia de recuperación espontánea de la conciencia</li> <li>4) Síntomas que desencaminan el diagnóstico de síncope: convulsiones, vértigo, shock.</li> <li>5) Enfermedad subyacente con pronóstico vital &lt;6meses</li> <li>6) Abuso de drogas o alcohol</li> <li>7) Ausencia de consentimiento</li> <li>8) Prever imposibilidad de seguimiento del paciente (personas sin hogar, etc.</li> </ol>	670	10 días	<b>NOT REPORTED</b>	<b>NOT REPORTED</b>

**Anexo 2:** Estudios de derivación y validación de las reglas de predicción clínica no seleccionados en el estudio. ACV: Accidente Cerero Vascular; D: Derivación; ECG: Electrocardiograma; HSA: Hemorragia Subaracnoidea; Hª: Historia; ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva; TEP: Trombo embolismo pulmonar.

EGSYS	<p>Estudio Escala por puntos: El riesgo incrementa cuantos más puntos hay. ROC con 3 puntos= 0,787; ROC con 4 puntos 0,674)</p> <p><b>+4:</b> Palpitaciones <b>+3:</b> Hª de cardiopatía, definida por 3 criterios; ECG anormal o ambas. <b>+3:</b> Síncope durante esfuerzo <b>+2:</b> Síncope en supino <b>-1:</b> Factores precipitantes <b>-1:</b> Pródromos autonómicos</p>	D	2008, Multicéntrico (14 hospitales de la región de Toscana, Italia) Del Rosso et all	<p>Pacientes &gt;18 años que acuden a Urgencias con síntomas de síncope; excluyendo aquellos que presentaron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsiones u otros signos que desencaminen el diagnóstico de síncope.</li> <li>• Pacientes con Hª de epilepsia</li> <li>• Que consultaron &gt;24h después del episodio</li> </ul>	D:250  VI: 256	Media 73 días	<p>D: 95% (95% CI 84,5% - 99,4%)  VI: 92% (95% CI 76,9% - 98,2%)</p>	<p>D: 61% (95% CI 54,3% - 67,7%)  VI: 69% (95% CI 62,7% - 75,2%)</p>
Sun et all	<p>Aumento del riesgo (cada variable +1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt;90 años</li> <li>• Sexo masculino</li> <li>• Hª de arritmia</li> <li>• TAS &gt;160 mmHg</li> <li>• ECG anormal</li> <li>• Nivel Troponina I anormal</li> </ul> <p>Disminución del riesgo: "Near-syncope" (-1)</p>	D	2009, Portland, USA. Sun BC et all	<p>Pacientes &gt;60 años que acuden a urgencias con síntomas de síncope, excluyendo aquellos que presentaron HSA y otros diagnósticos de mal pronóstico.</p>	2584	30 días	<p>Porcentaje de eventos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo riesgo (0-1 puntos): 2,5%</li> <li>• Riesgo intermedio (1-2 puntos): 6,3%</li> <li>• Riesgo alto (3-6 puntos): 20%</li> </ul>	
Anatolia n	<p>DO-PACE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D: Disnea</li> <li>• O: Hipotensión ortostática</li> <li>• P: Causa precipitante</li> <li>• A: (Age) Edad &gt;58 años</li> <li>• C: ICC</li> <li>• E: ECG anormal</li> </ul>	D	2012, Izmi, Turquía. Kayakurt K et all	<p>Pacientes &gt;18 años que acuden a Urgencias con síntomas de síncope; excluyendo aquellos que presentaron:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Embarazo</li> <li>2) Inconsciencia relacionada a uso de drogas/ OH</li> <li>3) Enfermedad subyacente con pronóstico vital &lt;6meses</li> <li>4) Síncope debido a las siguientes causas: IAM, HSA, arresto cardiaco, bradicardia mantenida(&lt;35 lpm), taquicardia ventricular mantenida.</li> <li>5) Prever imposibilidad de seguimiento del paciente (personas sin hogar, etc.</li> <li>6) Síntomas que desencaminan el diagnóstico de síncope: convulsiones, vértigo, shock.</li> <li>7) Ausencia de consentimiento.</li> </ol>	231	7 días		

**Anexo 2:** Estudios de derivación y validación de las reglas de predicción clínica no seleccionados. *Cont.*

### 7.3. ANEXO 3: lista inicial de factores de riesgo candidatos utilizada en la derivación de la Canadian Syncope Arrhythmia Risk Score.

<b>Initial List of 39 Candidate Predictors</b>
<p><b><u>20 Categorical Candidate Predictors</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sex</li> <li>• 6 Syncope characteristics: witnessed, palpitations prior to the syncope, syncope while sitting or lying or exertion, predisposition to vasovagal symptoms (warm-crowded place, prolonged standing, fear, emotion or pain), presence of prodrome (dizziness, light-headedness, vision changes, nausea or vomiting), or presence of orthostatic symptoms prior or after the syncope</li> <li>• 2 Medical history variables: heart disease (history of any one of the following: coronary or valvular heart disease, cardiomyopathy, congestive heart failure or non-sinus rhythm – ECG evidence during the index visit or documented history of ventricular or atrial arrhythmias, or device implantation); or vascular disease (history of transient ischemic attack, cerebrovascular accident or peripheral vascular disease)</li> <li>• 2 Family history variables: congenital heart disease or sudden death</li> <li>• 2 Final ED diagnosis variables at disposition: vasovagal or cardiac with other diagnosis as the reference variable and includes cause unknown</li> <li>• Troponin &gt;99<sup>th</sup> percentile of the normal population</li> <li>• 6 ECG variables: left bundle branch block, axis deviations – left or right; ventricular hypertrophy – right or left; or presence of old ischemia</li> </ul> <p><b><u>19 Continuous Candidate Predictors</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age</li> <li>• 11 ED vitals: Triage, highest and lowest systolic and diastolic BPs; triage, highest and lowest pulse rates, triage respiratory rate and oxygen saturation</li> <li>• 4 Laboratory values: hemoglobin, hematocrit, urea and creatinine levels</li> <li>• 3 ECG variables: QRS axis, QRS duration, and corrected QT interval</li> </ul>
<p><b>16 Candidate Predictors that were Excluded prior to Multivariable Logistic Regression and Reason for Exclusion</b></p> <p><b><u>Sparse Distribution of Positive Outcomes – Fewer than 5 Patients Positive Outcomes (3 Variables):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Family history: congenital heart disease and sudden death</li> <li>• ECG variable: right ventricular hypertrophy</li> </ul> <p><b><u>Large Proportion of Patients (&gt;25%) with Missing Values (1 Variable):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urea</li> </ul> <p><b><u>Not Significant (p&gt;0.05) on Bivariable Screening (12 Variables):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 Syncope characteristics: witnessed, palpitations prior to the syncope, syncope while sitting or lying or exertion, and presence of orthostatic symptoms prior or after the syncope</li> <li>• 4 ED vitals: triage diastolic BP, lowest ED systolic BP, triage and highest ED heart rate</li> <li>• 2 ECG variables: left ventricular hypertrophy and old ischemic changes</li> <li>• 2 Laboratory values: hemoglobin and hematocrit</li> </ul>

ED = Emergency Department; ECG = Electrocardiogram; BP = Blood Pressure

No candidate predictors were excluded because of low kappa (<0.4) value

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Baron-Esquivias G, Martínez-Alday J, Martín A, Moya A, García-Civera R, López-Chicharro MP et al. Epidemiological characteristics and diagnostic approach in patients admitted to the emergency room for transient loss of consciousness: Group for Syncope Study in the Emergency Room (GESINUR) study. *Europace*. 2010; 12:869–76.
2. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*. 2002 Sep 19; 347(12):878-85.
3. Hernandez J, Salegi I, Marin JM, Perez I. Criterios de derivación hospitalaria en los pacientes con síncope. *Eemergencias*, 2004; 16:68-73.
4. Prodinger RJ, Reisdorff EJ. Syncope in children. *Emerg Med Clin North Am* 1998;16:617-26.
5. Wieling W, Ganzeboom KS, Saul JP. Reflex syncope in children and adolescents. *Heart*. 2004;90:1094-100.
6. Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001;20:1256-306.
7. American College of Cardiology. Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope, *Circulation*, 2017 Aug 1; 136:e60–e122. DOI: 10.1161/ CIR.0000000000000499
8. Grupo de Trabajo para el Diagnóstico y Manejo del Síncope de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo del síncope, *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(12):1466.e1-e52
9. Shin TG, Kim JS, Song HG, Jo, IJ, Sim MS, Park SJ. Standardized Approaches to Syncope Evaluation for Reducing Hospital Admissions and Costs in Overcrowded Emergency Departments. *Yonsei Med* 2013; 54(5):1110-1118.
10. Puppala VK, Dickinson O, Benditt DG. Syncope: classification and risk stratification. *J Cardiol*. 2014 Mar;63(3):171-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.03.019. Epub 2014 Jan 7.
11. Thiruganasambandamoorthy V, Stiell I, Sivilotti M, Murray H, Heather Murray, Rowe B, Lang E, McRae A, Sheldon R, Wells G. Risk stratification of adult emergency department syncope patients to predict short-term serious

- outcomes after discharge (RiSEDS) study. *BMC Emerg Med.* 2014; 14: 8. Published online 2014 Mar 14. doi: 10.1186/1471-227X-14-8
12. Grossman SA, Babineau M, Burke L, Kancharla A, Mottley L, Nencioni A, Shapiro NI. Applying the Boston syncope criteria to near syncope. *J Emerg Med.* 2012 Dec;43(6):958-63. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.01.043. Epub 2012 Sep 13.
  13. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement [erratum appears in *Ann Intern Med* 2015;162:600; PMID: 25894039]. *Ann Intern Med* 2015;162:55–63.
  14. The EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) Network [Internet] Centre for Statistics in Medicine, NDORMS, University of Oxford.© University of Oxford. Available from: <https://www.equator-network.org/>
  15. Cabello JB por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender Reglas de Predicción Clínica. En: CASPe d Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno II. P. 5-9.
  16. McGinn TG1, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 2000 Jul 5;284(1):79-84.
  17. Grossman SA, Babineau M, Burke L, Kancharla A, Mottley L, Nencioni A, Shapiro NI. Applying the Boston syncope criteria to near syncope. *J Emerg Med.* 2012 Dec;43(6):958-63. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.01.043. Epub 2012 Sep 13.
  18. Sarasin FP, Hanusa BH, Perneger T, Louis-Simonet M, Rajeswaran A, Kapoor WN: A risk score to predict arrhythmias in patients with unexplained syncope. *Acad Emerg Med* 2003, 10(12):1312–1317.
  19. Del Rosso A1, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, Menozzi C, Brignole M. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart.* 2008 Dec;94(12):1620-6. doi: 10.1136/hrt.2008.143123. Epub 2008 Jun 2.
  20. Kariman H, Harati S, Safari S, Baratloo A, Pishgahi M, Validation of EGSYS Score in Prediction of Cardiogenic Syncope. *Emerg Med Int.* 2015; 2015: 515370.
  21. 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 a risk stratification system for

- patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J*. 2003 May; 24 (9):811-9.
22. Dipaola F, Costantino G, Perego F, Borella M, Galli A, Cantoni G, Barbic F, Casella F, Duca PG, Furlan R; STePS investigators. San Francisco Syncope Rule, Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio risk score, and clinical judgment in the assessment of short-term outcome of syncope. *Am J Emerg Med*. 2010 May;28(4):432-9. doi: 10.1016/j.ajem.2008.12.039. Epub 2010 Jan 28.
  23. Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA, et al. Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Ann Emerg Med*. 2004;43:224-232.
  24. Quinn J, McDermott D, Stiell I, et al. Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcomes. *Ann Emerg Med*. 2006;47:448-454.
  25. Sun BC, Mangione CM, Merchant G, et al. External validation of the San Francisco Syncope Rule. *Ann Emerg Med*. 2007;49:420- 427, e424.
  26. Birnbaum A1, Esses D, Bijur P, Wollowitz A, Gallagher EJ. Failure to validate the San Francisco Syncope Rule in an independent emergency department population. *Ann Emerg Med*. 2008 Aug; 52(2):151-9. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.12.007. Epub 2008 Feb 20.
  27. Thiruganasambandamoorthy V1, Hess EP, Alreesi A, Perry JJ, Wells GA, Stiell IG. External validation of the San Francisco Syncope Rule in the Canadian setting. *Ann Emerg Med*. 2010 May; 55(5):464-72. doi: 10.1016/j.annemergmed.2009.10.001. Epub 2009 Nov 27.
  28. Kayayurt K, Akoglu H, Limon O, et al. Comparison of existing syncope rules and newly proposed Anatolian syncope rule to predict short-term serious outcomes after syncope in the Turkish population. *Int J Emerg Med* 2012;5:17.
  29. Cosgriff TM, Kelly AM, Kerr D. External validation of the San Francisco Syncope Rule in the Australian context. *CJEM*. 2007 May;9(3):157-61.
  30. Díaz-Tribaldos DC, Mora G, Olaya A, Marín J, Sierra Matamoros F, Determination of prognostic value of the OESIL risk score at 6 months in a Colombian cohort with syncope evaluated in the emergency department; first Latin American experience. *Arch Cardiol Mex*. 2017 Jul 14. pii: S1405-9940(17)30068-X. doi: 10.1016/j.acmx.2017.06.007.
  31. Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN: Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med* 1997, 29(4):459–466.

32. Sun BC, Derose SF, Liang LJ, Gabayan GZ, Hoffman JR, Moore AA, Mower WR, Mangione CM: Predictors of 30-day serious events in older patients with syncope. *Ann Emerg Med* 2009, 54(6):769–778, e1-5
33. Costantino G, Perego F, Dipaola F, Borella M, Galli A, Cantoni G, Dell'Orto S, Dassi S, Filardo N, Duca PG, Montano N, Furlan R, STePS I: Short- and longterm 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):276–283.
34. Numeroso F1, Mossini G, Montali F, Lippi G, Cervellin G. Prognostic value of the OESIL risk score in a cohort of Emergency Department patients with syncope. *Minerva Med.* 2013 Aug;104(4):413-9.
35. Mora Pabón G, Alvarado J, Rojano M, Vargas D, Carrero N, Paz M, Daza T, Sanchez AO. Frequency of adverse events in the short and medium term in patients with syncope classified as high and low risk according to the OESIL score. *Revista Colombiana de Cardiología* Volume 24, Issue 3, May–June 2017, Pages 241-249.
36. Reed MJ, Newby DE, Coull AJ, Prescott RJ, Jacques KG, Gray AJ. The ROSE (risk stratification of syncope in the emergency department) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Feb 23; 55(8):713-21. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.049.
37. Reed MJ1, Henderson SS, Newby DE, Gray AJ. One-year prognosis after syncope and the failure of the ROSE decision instrument to predict one-year adverse events. *Ann Emerg Med.* 2011 Sep;58(3):250-6. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.12.021. Epub 2011 Feb 2.
38. Grossman SA, Fischer C, Lipsitz LA, Mottley L, Sands K, Thompson S, Zimetbaum P, Shapiro NI. Predicting adverse outcomes in syncope. *J Emerg Med.* 2007 Oct;33(3):233-9. Epub 2007 Jul 5.
39. Grossman SA1, Bar J, Fischer C, Lipsitz LA, Mottley L, Sands K, Zimetbaum P, Shapiro NI. Reducing admissions utilizing the Boston Syncope Criteria. *J Emerg Med.* 2012 Mar;42(3):345-52. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.01.021. Epub 2011 Mar 21.
40. Thiruganasambandamoorthy V, Stiell IG, Sivilotti MLA, Rowe BH, Mukarram M, Arcot K, Kwong K, McRae AD, Wells GA, Taljaard M. Predicting Short-term Risk of Arrhythmia among Patients With Syncope: The Canadian Syncope Arrhythmia Risk Score. *Acad Emerg Med.* 2017 Nov; 24 (11):1315-1326. doi: 10.1111/acem.13275. Epub 2017 Oct 12.
41. Thiruganasambandamoorthy V et all. Predicting Short-term Risk of Arrhythmia among Patients With Syncope: The Canadian Syncope

- Arrhythmia Risk Score. *Acad Emerg Med.* 2017 Nov; 24; Suppl 1. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acem.13275/full>
42. Quinn J, Risk Stratification in of patients with syncope *Am J Emerg Med.* 2007 Mar 17; 9(3):174-5
  43. Mikulewicz M1, Lewczuk J. Importance of cardiac biomarkers in risk stratification in acute pulmonary embolism. *Cardiol J.* 2008;15(1):17-20.
  44. Six AJ1, Cullen L, Backus BE, Greenslade J, Parsonage W, Aldous S, Doevendans PA, Than M. The HEART score for the assessment of patients with chest pain in the emergency department: a multinational validation study. *Crit Pathw Cardiol.* 2013 Sep;12(3):121-6. doi: 10.1097/HPC.0b013e31828b327e.
  45. McDermott D, Quinn, J. Approach to the adult patient with syncope in the emergency department. 2018, Up to Date.
  46. Sheldon R1, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman ML, Lee MA, Frenneaux M, Fisher M, Murphy W. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 3; 40(1):142-8.
  47. Serrano LA, Hess EP, Bellolio MF, Murad MH, Montori VM, Erwin PJ, Decker WW. Accuracy and quality of clinical decision rules for syncope in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2010 Oct; 56(4):362-373.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.05.013.
  48. Quinn JV1, Stiell IG, McDermott DA, Kohn MA, Wells GA. The San Francisco Syncope Rule vs physician judgment and decision making. *Am J Emerg Med.* 2005 Oct;23(6):782-6.