

VNiVERSITAS
STVDII
SALAMANTiNI

FACULTAD DE MEDICINA



**“MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS,
APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA E IMPLICACIONES
PRONÓSTICAS DEL SÍNCOPE VASOVAGAL
NEUROMEDIADO EN EL ANCIANO.”**

*Memoria presentada por María López Benito
para obtener el grado de Doctora en Medicina.*

Salamanca, 2012

D. **Ignacio Iglesias Gárriz**, doctor en Medicina y Especialista en Cardiología y Dña. **Alicia Rodríguez Barbero**, doctora en Biología, Profesora Titular del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICAN: que la memoria titulada “Mecanismos fisiopatológicos, aproximación diagnóstica e implicaciones pronósticas del síncope vasovagal neuromediado en el anciano” ha sido realizado bajo su dirección en el Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial Universitario de León en coordinación con el Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca por Dña. María López Benito, Licenciada en Medicina.

Consideran que esta memoria se encuentra terminada y reúne los requisitos necesarios para que la interesada pueda optar al título de Doctora por la Universidad de Salamanca.

Salamanca, diciembre 2011

Ignacio Iglesias Gárriz

Alicia Rodríguez Barbero

Dña. **María Jesús Monte Río**, directora del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca.

CERTIFICA: que la memoria titulada “Mecanismos fisiopatológicos, aproximación diagnóstica e implicaciones pronósticas del síncope vasovagal neuromediado en el anciano” presentada por Dña. María López Benito para optar al título de Doctora por la Universidad de Salamanca, ha sido realizada bajo la dirección conjunta del Dr. Ignacio Iglesias Gárriz del Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial Universitario de León y la Dra. Alicia Rodríguez Barbero del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, expide y firma la presente certificación.

Salamanca, diciembre 2011

Fdo. María Jesús Monte Río

*A mis padres,
por su apoyo incondicional de cada día.*

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mis directores de tesis Ignacio Iglesias Gárriz y Alicia Rodríguez Barbero, por su apoyo y perseverancia a lo largo de todo este trabajo.

Al Jefe del Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial Universitario de León, por haberme dado la oportunidad de realizar éste y otros tantos proyectos que han contribuido al desarrollo de mi formación como cardióloga.

A todo el Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial Universitario de León, por su enseñanzas diarias que me han ayudado a crecer como profesional y como persona.

A los médicos de Atención Primaria del Centro de Salud de Pinilla, en especial a Laura, por su colaboración desinteresada en este estudio.

A todos mis compañeros residentes, en especial a Julia y a David, que me han enseñado mucho más que Cardiología y me han apoyado en este proyecto con su esfuerzo e ilusión.

Al Dr. Juan Carlos Obaya Rebollar, la Dra. Mar Sastre Ibarretxe, la Dra. Silvia Delgado Fernández y el Dr. Fernando Ereño Beroiz, por haber iniciado un camino en la investigación en el Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial Universitario de León.

Al Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca, en especial al Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular y Renal y a su coordinador, el Dr. Jose Miguel López-Novoa, por ofrecerme desde el primer momento toda su colaboración para la realización de este proyecto.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. Introducción.....	9
1.1. Definición de síncope.....	10
1.2. Epidemiología del síncope.....	10
1.3. Clasificación y fisiopatología del síncope.....	14
1.4. Estratificación del riesgo y pronóstico del síncope.....	24
1.4.1 Riesgo de muerte y eventos que amenacen la vida.....	24
1.4.2. Recurrencia del síncope, riesgo de traumatismo y empeoramiento de la calidad de vida.....	30
1.5. Tratamiento del síncope vasovagal.....	31
2. Objetivos.....	34
3. Hipótesis.....	36
4. Material y métodos.....	38
4.1. Diseño del estudio.....	39
4.2. Variables analizadas en el estudio.....	41
4.2.1. Variables clínicas.....	41
4.2.2. Electrocardiograma	42
4.2.3. Ecocardiograma.....	43
4.2.4. Analítica de sangre.....	48
4.2.5. Monitorización ambulatoria 24h del electrocardiograma..	51
4.2.6. Test de mesa basculante.....	51
4.3. Seguimiento.....	54
4.4. Análisis estadístico.....	54

5. Resultados.....	56
5.1. Características demográficas de la población.....	57
5.2. Características clínicas del síncope.....	57
5.3. Comparación entre el grupo con síncope y el grupo control.....	59
5.3.1. Características basales.....	59
5.3.2. Tratamiento farmacológico.....	60
5.3.3. Test de mesa basculante.....	61
5.3.4. Ecocardiograma basal.....	63
5.3.5. Ecocardiograma tras nitroglicerina.....	64
5.3.6. Electrocardiograma.....	66
5.3.7. Analítica de sangre.....	66
5.3.8. Monitorización ambulatoria 24h del electrocardiograma..	68
5.3.9. Seguimiento clínico.....	69
5.3.10. Análisis de propensión.....	74
5.3.11. Apéndice.....	81
6. Discusión.....	84
7. Conclusiones.....	107
8. Bibliografía.....	110

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN DE SÍNCOPE

El síncope se definió clásicamente como una pérdida brusca de conciencia con incapacidad para mantener la postura, seguida de una recuperación espontánea completa¹. Pronto se observó que en este concepto se incluían con frecuencia situaciones en las que no tenía lugar una verdadera pérdida de conciencia, tales como la cataplejía, las caídas accidentales y el pseudosíncope psicógeno. Además, esta definición a menudo se solapaba con la de pérdida transitoria de conciencia (PTC), que incluía una serie de procesos con presentación clínica similar (como la epilepsia, la conmoción o las pérdidas de conciencia atribuidas a intoxicaciones y trastornos metabólicos), en los que el mecanismo subyacente no era el mismo que el del síncope.

Recientemente, en un intento de concretar sus características de presentación clínica y mecanismo fisiopatológico, el síncope se ha definido como una pérdida transitoria de conciencia de inicio súbito, breve duración y recuperación rápida, espontánea y completa, que se produce como consecuencia de una hipoperfusión cerebral global transitoria².

2. EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNCOPE

El síncope es un proceso fisiopatológico común en la población general, que motiva frecuentes consultas a los Servicios de Urgencias y Unidades de Dolor Torácico hospitalarias (el 0,8% y el 2,6% del total de visitas a estos centros respectivamente se deben a pérdidas transitorias de conocimiento, de las cuales la mitad son diagnosticadas de síncope)³. De acuerdo con los datos que se extraen del estudio de Framingham⁴, la tasa de incidencia global de un primer episodio de síncope es de 6,2 por 1000 personas-año.

La presentación característica es en dos picos de edad. Lo más habitual es que el primer episodio se sitúe entre los 10 y los 20 años y sea más precoz en el

sexo femenino -mediana de edad en mujeres de 17 años (rango intercuartil 13-24) y en varones de 20 años (rango intercuartil 13-34) ⁵⁻⁷- y que exista otra concentración de episodios a partir de los 65 años de edad tanto en mujeres como en varones. La incidencia de síncope muestra un aumento pronunciado después de los 70 años de edad, desde 5,7 episodios/1.000 personas-año en varones con edad de 60 a 69 años a 11,1/1.000 personas-año en los de 70 a 79 años^{4, 8}. La tasa de incidencia ajustada por edad es de 7,2 por 1000 personas-año⁴. Para hacernos una idea de la dimensión del problema, en la provincia de León, según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística, hay aproximadamente 113.000 individuos mayores de 65 años (23% del total de la población). Para una incidencia de 7 casos por cada 1000 habitantes al año, se producen aproximadamente 790 síncope al año, es decir, entre 2 y 3 cada día.

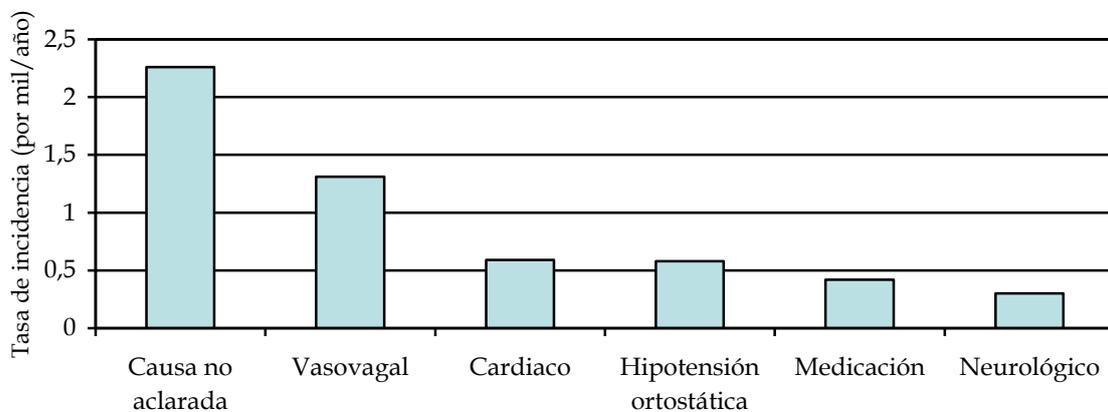
Lo más frecuente es que el síncope se presente de forma recurrente. En torno a un 36% sufren un único episodio, mientras que la mediana del número de eventos acumulados se sitúa en 2 (rango intercuartil 1-3), siendo más frecuentes las recurrencias en el sexo femenino - 3 (rango intercuartil 1-6) en mujeres frente a 1 (rango intercuartil 1-4) en varones-⁷ La probabilidad de sufrir eventos sucesivos es acumulativa, pasando del 62%, tras el primer episodio, al 77%, tras el segundo⁷. Asumiendo una tasa de incidencia constante en el tiempo, se calcula una incidencia acumulada de síncope del 6 por 1000 personas-año⁴.

La presencia de enfermedad cardiovascular incrementa al doble la tasa de incidencia de síncope. En el estudio de Framingham⁴ , la tasa de incidencia de síncope pasaba del 6,4 por 1000 personas-año en individuos sanos al 10,6 personas-año en pacientes con cardiopatía estructural o enfermedad vascular.

En un porcentaje elevado de los síncope, la causa no llega a aclararse en el proceso diagnóstico. En el reducido número de casos en los que se llega a un diagnóstico etiológico certero, se desmarca claramente el síncope vasovagal, que duplica en incidencia al de origen cardiaco y al debido a hipotensión ortostática, estos últimos con una frecuencia de presentación similar. No es desdeñable el porcentaje de síncope atribuibles a medicación hipotensora,

encontrándose a la cola de las causas identificadas los procesos neurológicos. En la figura I1 se representan las tasas de incidencia de las distintas causas de síncope en la población general.

Figura I1. Tasa de incidencia de las causas de síncope en la población general.



El sexo también parece condicionar la causa del síncope, con diferencias de incidencia de las distintas causas entre varones y mujeres. En ambos sexos el síncope de causa no aclarada y el vasovagal son claramente los más frecuentes. Existen diferencias entre sexos en la incidencia de síncope asociado a enfermedad estructural cardiovascular o neurológica, que se duplica en los varones con respecto a las mujeres. En el estudio de Framingham⁴, el síncope de origen cardíaco representaba el 13,2 % del total de causas en los hombres frente al 6,7% en las mujeres. Pese a ser mucho menos frecuente en ambos sexos, el síncope de causa neurológica también duplicaba su incidencia en los hombres (7,2% del total de causas) con respecto a las mujeres (3,2% del total de causas).

En la tabla I1 se representan las causas de síncope en función de sexo y presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular.

Tabla I1. Causas de síncope en función de sexo y presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular (datos del estudio de Framingham⁴).

	Sin enfermedad CV		Con enfermedad CV		Total
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	
No aclarada (%)	31	42	31	37	37
Vasovagal (%)	24	24	11	14	21
Situacional (%)	13	7	3	8	8
Hipotensión ortostática (%)	10	11	7	6	9
Medicación (%)	7	6	4	9	7
Cardiaca (%)	6	4	27	17	10
Neurológica (%)	9	6	16	12	9

CV: cardiovascular;

En adultos mayores y pacientes ancianos la incidencia acumulativa de síncope a lo largo de la vida se vuelve cada vez más difícil de obtener debido al sesgo en la recogida de datos de los episodios de desmayo en las pasadas décadas^{7, 8}. En estudios realizados en ancianos institucionalizados, un 23% de los residentes con edades entre 67 y 107 años (media de 87 años) ha presentado al menos un episodio sincopal en los últimos 10 años y un 7% en el último año, con una incidencia anual en un seguimiento a 2 años del 6%⁹, mayor que el 2% descrito en mayores de 80 años en el estudio de Framingham, realizado en la comunidad general. Es probable que la comorbilidad y la mayor precisión en el seguimiento e informe de episodios de los pacientes institucionalizados

justifiquen estas diferencias con respecto al mismo grupo de edad de la comunidad.

En lo que se refiere a las causas de síncope, el vasovagal es menos frecuente en los ancianos, siendo más comunes el síncope de causa cardíaca y el debido a hipotensión ortostática, probablemente debido a una menor eficiencia de los sistemas regulatorios cardiovasculares y a una mayor prevalencia de tratamientos farmacológicos y enfermedades orgánicas⁹⁻¹³. Aún así, el síncope reflejo o neuromediado, en el que se engloban el vasovagal y el debido a hipotensión ortostática, es el tipo más frecuente en los ancianos.

3. CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNCOPE.

No existen estudios que analicen específicamente la fisiopatología del síncope no cardiogénico en el paciente anciano. La información disponible es una extrapolación del análisis realizado sobre los procesos que acontecen en poblaciones jóvenes. La reducción transitoria del flujo sanguíneo cerebral, como consecuencia de una caída en la presión arterial sistémica, constituye la vía final por la que se producen todos los tipos de síncope. Una disminución brusca de la perfusión cerebral mantenida durante 6-8 segundos es suficiente para que se produzca una pérdida completa de conciencia y tono muscular.

De forma resumida, los barorreceptores situados a nivel de las capas media y adventicia del arco aórtico y seno carotídeo son mecanorreceptores que responden a variaciones del estiramiento de la pared arterial. Así, una elevación de la presión arterial, provoca un estiramiento de la pared de los vasos y un estímulo de los barorreceptores que es conducido por vías aferentes, a través del nervio glosofaríngeo (IX par craneal) y del nervio vago (X par craneal) al centro bulbar primario para el arco reflejo cardiovascular (CRC), constituido por el subnúcleo comisural y la parte caudomedial del núcleo solitario. En este centro se realiza el procesamiento fundamental de la señal. Por una parte se

induce bradicardia, a través de conexiones sinápticas con el núcleo ambiguo. Por otra parte se regula el equilibrio parasimpático/simpático, con activación parasimpática a través de conexiones con los núcleos dorsal del vago y ambiguo e inhibición simpática a través de interneuronas gabaérgicas que bloquean a nivel de los núcleos rostral y caudal del bulbo ventrolateral el estímulo eferente que conecta con la cadena ganglionar lateral simpática (en cuya sinapsis se liberaría acetilcolina que activaría los receptores colinérgicos). Finalmente, conexiones más superiores con el núcleo supraóptico y paraventricular hipotalámicos inhiben la liberación de vasopresina. Los efectos netos son vasodilatación periférica y disminución de la frecuencia y la contractilidad cardíacas. En consecuencia, la excitación de los barorreceptores provoca un descenso reflejo de la presión arterial, debido tanto a una disminución de las resistencias del sistema vascular como a una disminución del gasto cardíaco. Por el contrario, el descenso en la presión arterial tiene unos efectos opuestos sobre el circuito barorreceptor, que causan un ascenso en la presión arterial hasta valores normales. La actuación del reflejo barorreceptor es rápida, y regula segundo a segundo la presión arterial sistémica¹⁴.

Teóricamente, la alteración en uno o más puntos del arco reflejo puede inducir una disregulación que dé lugar a hipotensión, bradicardia y eventualmente síntomas de hipoperfusión cerebral. Si el arco reflejo se activa con un corazón relativamente deplecionado de volumen sanguíneo, ocurriría una contracción en vacío que activaría un nuevo mecanismo reflejo similar al de Bezold-Jarisch y que amplificaría el proceso dando lugar a hipotensión y bradicardia¹⁵. Esta es la base de la teoría "ventricular", que fue enunciada por Sharpey-Schafer¹⁶ en 1956 para explicar la fisiopatología del síncope neuromediado, con gran aceptación inicial. No obstante, estudios experimentales han demostrado que esta teoría no justifica en su totalidad los mecanismos del síncope neuromediado, lo que ha motivado la formulación de diferentes explicaciones al proceso fisiopatológico, tales como la teoría de la reducción de la volemia, la teoría de la vasodilatación activa o la teoría de la disregulación del flujo cerebral¹⁵.

A pesar de que mecanismo subyacente en lo básico sea similar en el paciente joven y en el paciente anciano, es probable que existan diferencias en los puntos clave implicados en cada caso, de manera que la extrapolación de conclusiones extraídas de los estudios realizados en jóvenes al paciente anciano, es materia de debate en el momento actual. Existe escasa información acerca de la fisiopatología del síncope reflejo en el anciano, pero todos los datos apuntan a la implicación específica de factores relacionados con la edad. De esta manera, la presencia de comorbilidad y tratamientos farmacológicos múltiples y el solapamiento habitual de hipotensión ortostática e hipersensibilidad del seno carotídeo es probable que desempeñen un papel clave en el mecanismo del síncope neuromediado en estos pacientes^{17, 18}.

Los estudios en relación con la teoría “neurohumoral” que se han llevado a cabo en adultos jóvenes sometidos a test de mesa basculante, han puesto de manifiesto un incremento de la actividad simpática y de los niveles plasmáticos de adrenalina y renina (con la consiguiente hipertensión arterial y taquicardia) en el momento de la basculación¹⁹, seguido de una caída de los mismos justo antes de la pérdida de conciencia²⁰ y un aumento del tono vagal y los niveles de vasopresina justo después del síncope²¹. La respuesta humoral al ortostatismo se modifica con la edad, de manera que los ancianos presentan niveles de adrenalina mayores en estado basal y aumentos de niveles de noradrenalina menores en respuesta a la basculación que los jóvenes²². Además su actividad de renina plasmática es menor, lo que sugiere que en los ancianos tiene un papel más importante la regulación hemodinámica dependiente del sistema nervioso autónomo simpático/parasimpático²³. En los pacientes ancianos, se observa con mayor frecuencia una respuesta *disautonómica* a la basculación, con disminución gradual de la presión arterial desde el inicio de la misma o desde la administración de nitroglicerina, que se ha asociado a hipersensibilidad del seno carotídeo²⁴.

En ausencia de una teoría única que explique la totalidad de los mecanismos implicados en la fisiopatología del síncope neuromediado, el

interés se ha dirigido, de nuevo, hacia el estudio exhaustivo de todos y cada uno de los puntos del arco reflejo barorreceptor. La disfunción a cualquiera de sus niveles (vía aferente, sistema nervioso central, vía eferente o actividad ganglionar simpática) podría ser la responsable del fracaso en el mecanismo de regulación del gasto cardiaco y las resistencias vasculares periféricas que ocasiona el síncope reflejo. La evidencia hasta la fecha sugiere que en los ancianos la alteración tiene lugar, con mayor frecuencia, en la vía eferente, concretamente en su fase final. Es por ello que es motivo de estudio en profundidad en este trabajo el papel que desempeñan los anticuerpos frente a los receptores neuronales implicados en la sinapsis de la vía final del arco reflejo. Estos anticuerpos se han relacionado con síndromes paraneoplásicos neurológicos, que son desórdenes asociados a procesos oncológicos en ausencia de un efecto directo de la masa tumoral o sus metástasis sobre el sistema nervioso. En las últimas décadas, el interés científico en los síndromes paraneoplásicos ha aumentado, con el descubrimiento de anticuerpos directamente implicados en los mecanismos fisiopatológicos de estos desórdenes neurológicos, cuya detección debería dar paso a la búsqueda de un tumor primario oculto directamente relacionado con ellos. Los síndromes paraneoplásicos son difíciles de diagnosticar, porque en la mayoría de los casos el tumor no es evidente en el momento del debut del trastorno neurológico.

A finales del siglo XIX, Oppenheim²⁵ comunicó los primeros casos de efectos remotos del cáncer sobre el tejido nervioso. La manifestación clínica más común era la neuronopatía sensorial subaguda, que fue descrita por primera vez por Weber y Hill²⁶ en 1933, cuando observaron una degeneración completa de las columnas posteriores al examinar la médula espinal de un paciente con "polineuritis crónica" y carcinoma de células pequeñas de pulmón. En 1958, Brain and Henson²⁷ sugirieron la posibilidad de que una serie de trastornos inmunológicos fueran los causantes de los síndromes neurológicos asociados a los procesos oncológicos. Este punto de vista fue apoyado por Dorothy Russell²⁸ en 1961, cuando propuso que la infiltración linfoide de la encefalomiелitis carcinomatosa implicaba una reacción inmunológica local que se debía más al

tumor en sí mismo que a un agente infeccioso. En 1965, Wilkinson y Zeromski²⁹ describieron el primer anticuerpo antineuronal paraneoplásico, y en 1985 Graus et al.³⁰ comunicaron la presencia anticuerpo Ig G anti-Hu en preparaciones inmunohistoquímicas y obtuvieron bandas de 35±40 kD mediante Western Blot de neuronas cerebrocorticales, suero y líquido cefalorraquídeo de pacientes con carcinoma microcítico de pulmón y polineuropatía subaguda sensorial. La presencia de anticuerpos antineuronales circulantes con inmunorreactividad nuclear se confirmó en investigaciones adicionales. Anderson y colaboradores³¹ demostraron que los anticuerpos anti-Hu corresponden a IgG en el suero y líquido cefalorraquídeo de pacientes con carcinoma microcítico de pulmón y complejo encefalomielitis incluyendo disfunción bulbar y cerebelosa, mielopatía, encefalitis límbica y disautonomía.

Anti-Hu

Los antígenos Hu son proteínas de 35±40 kD expresadas fundamentalmente en el núcleo (Hu proteins, Nova) pero también en el citoplasma (CDR, Tr, Ulip, amphiphysin) de todas las neuronas del sistema nervioso central y periférico, así como en las células de un tumor subyacente³². Hu no se expresa en tejidos normales no neurales, salvo en células aisladas de la médula adrenal, la mucosa bronquial y, ocasionalmente, los testículos. Los principales antígenos Hu en humanos son: HuD, HuC, and Hel-N1, cada uno de los cuales contiene tres secuencias de reconocimiento de RNA, siendo en un 86±90% idénticos entre sí. HuD fue el primero descrito: está codificado por un gen del brazo corto del cromosoma 1 y tiene un peso molecular de 42kD con 3 dominios de unión a RNA. La expresión de HuD, HuC y Hel-N1 está restringida a neuronas, mientras que HuR se expresa en tejidos extraneuronales. HuC y ple21 tienen un alto grado de identidad y pueden estar codificados por un solo gen. La función exacta de las proteínas Hu aún es desconocida, pero se ha postulado que actúan como cofactores implicados en la degradación selectiva de RNA mensajero y en la promoción de la diferenciación y el mantenimiento del fenotipo neuronal. Los antígenos Hu se pueden detectar

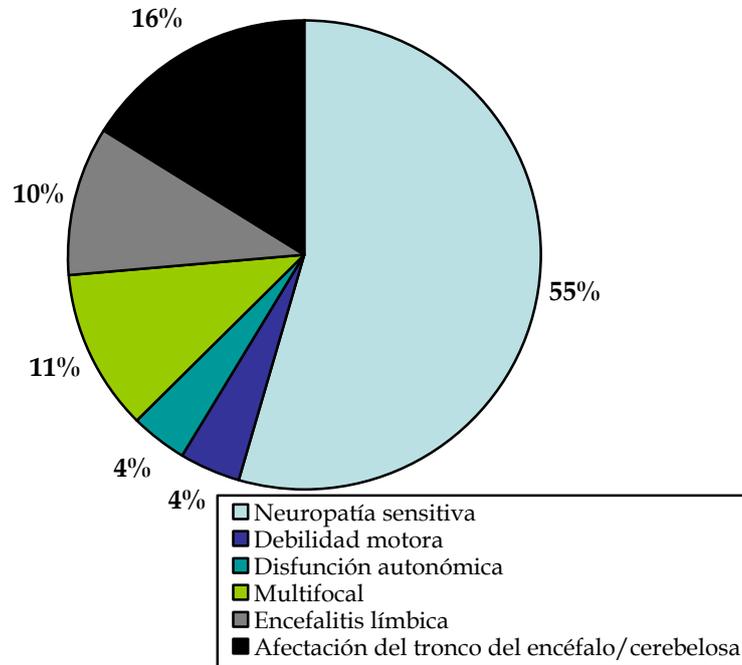
en el núcleo y las membranas de de la mayoría de las células de los carcinomas microcíticos de pulmón y en un 50-78% de los neuroblastomas³³.

El síndrome paraneoplásico anti-Hu se caracteriza por la presencia de títulos altos de autoanticuerpos dirigidos frente a una familia de antígenos Hu que se expresan en determinados tumores³⁴. Cerca del 80% de las neoplasias asociadas a este síndrome son carcinomas microcíticos de pulmón y la teoría aceptada es una respuesta inmunológica patológica con producción de autoanticuerpos frente a neuronas que expresan antígenos Hu^{35, 36}. Esta respuesta inmune podría, a su vez, inhibir el crecimiento tumoral, puesto que los pacientes con anticuerpos anti-Hu suelen tener tumores más pequeños y circunscritos, que en ocasiones pueden regresar espontáneamente^{37, 38}. Es por ello que en la mayor parte de los casos con presencia de anticuerpos anti-Hu requiere una búsqueda más profunda y exhaustiva de malignidad para identificar un cáncer oculto³⁹.

Las dos formas clásicas de síndrome anti-Hu son la neuronopatía subaguda sensorial paraneoplásica y la encefalomiелitis. La neuronopatía subaguda sensorial tiene como sustrato anatómico un proceso inflamatorio a nivel de las neuronas sensitivas de los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal. Clínicamente se trata de una neuropatía sensorial sin afectación motora, con un patrón electrofisiológico de afectación marcada de la conducción sensorial con preservación de la motora, que se encuentra presente en un 74-86% de las series descritas^{35, 40}. La forma de encefalomiелitis, el otro clásico síndrome anti-Hu, se encuentra entre el 25 y el 49% de las series descritas^{35, 39}. No obstante, en estudios recientes⁴¹, se han comunicado tasas menores de neuronopatía sensorial subaguda y encefalomiелitis (31% y 44% respectivamente), saliendo a la luz nuevas formas de neuropatía axonal con afectación motora además de sensitiva, que han hecho saltar la alerta de que la determinación de anti-Hu no debe circunscribirse sólo a los casos de neuropatía exclusiva sensorial y encefalomiелitis.

En la figura I2 se recogen las principales formas neurológicas de síndrome paraneoplásico anti-Hu.

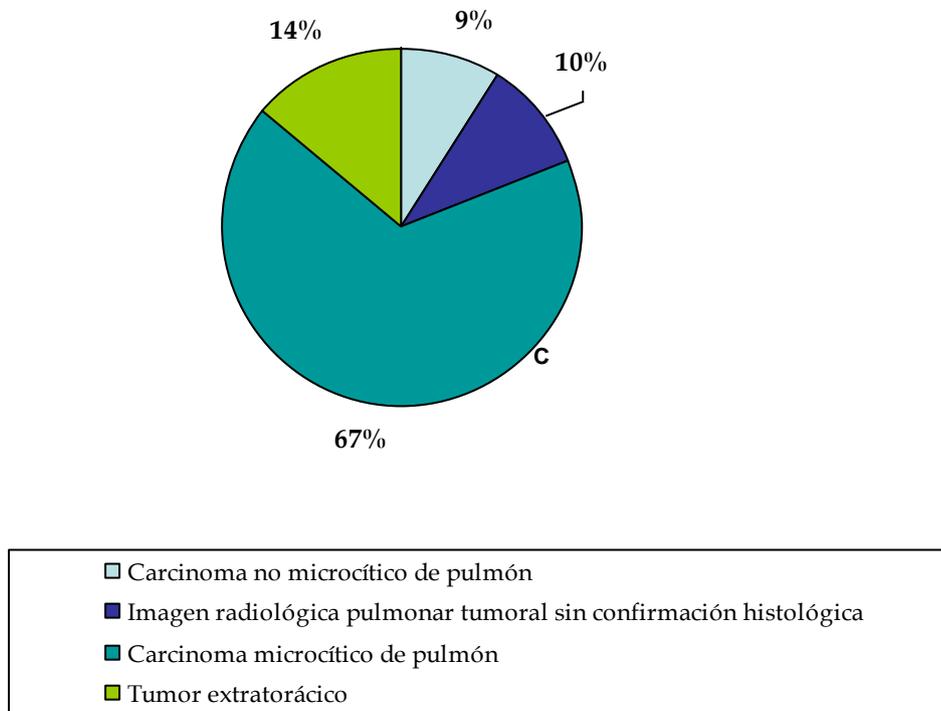
Figura I2. Principales presentaciones neurológicas del síndrome anti-Hu.



En la mayor parte de las series descritas, el proceso oncológico se descubrió simultáneamente o después del diagnóstico de una neuropatía anti-Hu, constituyendo por tanto el síndrome paraneoplásico una manifestación precoz de un tumor oculto. Los síntomas disautonómicos estaban presentes en aproximadamente una cuarta parte de los casos, y la biopsia del nervio sural mostró como principal característica una degeneración axonal, que implica claramente un proceso inflamatorio con potencial de extensión a lo largo de todo el nervio sensitivo hasta los segmentos distales.

En la figura I3 se recogen los principales tumores asociados al síndrome paraneoplásico anti-Hu.

Figura I3. Principales tumores asociados al síndrome paraneoplásico anti-Hu.



Anti-CV2

Anti-CV2 es otro marcador recientemente identificado de carcinoma microcítico de pulmón^{42, 43}. Aunque este tumor es el más frecuentemente asociado a los títulos altos de este anticuerpo (59,6% de los casos con anti-CV2 positivos), también se asocia a timoma (12,8% de los casos con anti-CV2 positivos) y tumores extratorácicos como carcinoma indiferenciado, sarcoma uterino y carcinoma de células pequeñas de próstata, por orden de frecuencia descendente^{44, 45}.

En la tabla I2 se recogen las manifestaciones más frecuentes del síndrome paraneoplásico asociado a anticuerpos anti-CV2.

Tabla I2. Principales manifestaciones neurológicas del síndrome paraneoplásico asociado a anti-CV2.

Síndromes neurológicos con anticuerpos anti-CV2 ⁴⁶	Frecuencia (%)
Neuropatía periférica	59,6
Ataxia cerebelosa	51,1
Afectación ocular (neuritis/uveitis)	17
Encefalitis límbica	14,9
Síndrome miasteniforme	10,6
Gastroparesia	10,6
Corea	8,5
Disautonomía	4,3
Opsoclonus	2,1

En un 20% de los casos anti-CV2 positivos, los anticuerpos anti-Hu también están presentes. Antoine et al.⁴⁷ compararon los hallazgos clínicos, electrofisiológicos y patológicos en una serie de 9 casos con anticuerpos anti-CV2 y 12 con anticuerpos anti-Hu, encontrando que la neuropatía anti-Hu predominante era la sensitiva pura y la anti-CV2 predominante la sensitivo-motora mixta y la axonal desmielinizante. Concluyeron que el sustrato anatómico de la neuropatía anti-Hu era la degeneración en los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal, y el de la neuropatía anti-CV2 la degeneración axonal de los nervios periféricos.

Anti-Yo

La expresión de antígenos Yo está limitada al citoplasma de las células de Purkinje cerebelosas y a las neuronas del tronco del encéfalo^{48, 49}, por lo que la manifestación más frecuente del síndrome neurológico anti-Yo es la

degeneración cerebelosa^{50, 51}. La mayoría de los pacientes con anticuerpos anti-Yo son mujeres, puesto que se asocian a tumores casi exclusivamente ginecológicos (sobre todo de ovario, mama y trompas de Falopio)^{52, 53}. También se han descrito asociados a varios adenocarcinomas, carcinoma de células transicionales de vejiga o linfoma⁴³.

La frecuencia de anticuerpos anti-Yo en pacientes con sospecha de síndrome paraneoplásico neurológico sin evidencia de cáncer tras 5 años de seguimiento se sitúa en torno al 2% y la frecuencia de estos anticuerpos en pacientes diagnosticados de cáncer ginecológico o de mama sin síndrome paraneoplásico se sitúa en el 2%, con títulos similares a los que se observan en aquéllos con síndrome paraneoplásico⁵⁴.

Anti-Ri

El síndrome paraneoplásico neurológico asociado a los anticuerpos anti-Ri no presenta sistemáticamente opsoclonus, pero en la mayoría de los casos se presenta con síntomas que implican al tronco del encéfalo en relación con la parálisis supranuclear y el síndrome parkinsoniano, tales como rigidez, vértigos, disartria y disfagia^{55, 56}.

Los tumores con mayor frecuencia asociados a este síndrome son el carcinoma microcítico de pulmón y el cáncer de mama⁴³.

Anti-anfifisina

Los síndromes paraneoplásicos más frecuentes son los mismos que los asociados a los anticuerpos anti-Hu, cuando el tumor subyacente es un carcinoma de células pequeñas de pulmón (encefalomielitis y neuropatía sensitiva fundamentalmente)⁵⁵.

Los tumores que con mayor frecuencia se asocian a este síndrome son el carcinoma microcítico de pulmón y el cáncer de mama⁴³.

Anti-Ma

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos más frecuentes asociados a los anticuerpos anti-Ma son la encefalitis límbica, diencefálica o del tronco del encéfalo (que supone el 95% de los síndromes paraneoplásicos). Suele manifestarse como pérdida de la memoria reciente, crisis epilépticas, síndrome confusional, cataplejía/narcolepsia, déficit de hormonas hipotalámicas, parálisis de la mirada vertical que puede progresar a oftalmoplejia total, síndrome parkinsoniano y ataxia cerebelosa⁵⁷.

Los tumores que con mayor frecuencia se asocian a estos anticuerpos son el cáncer de parótida, de ovario, de colon, de riñón y el coriocarcionoma.

4. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y PRONÓSTICO DEL SÍNCOPE

En la estratificación de riesgo y el pronóstico del síncope, se han de tener en consideración dos apartados:

- 1- Riesgo de muerte y eventos que amenacen la vida.
- 2- Riesgo de recurrencia y de traumatismo/comorbilidad asociados.

4.1. Riesgo de muerte y eventos que amenacen la vida.

Clásicamente se ha considerado que la cardiopatía estructural y los trastornos primarios del ritmo cardiaco son los principales factores de riesgo de

muerte súbita cardíaca y muerte de cualquier causa en los pacientes que han sufrido uno o varios episodios sincopales. Kapoor et al.⁵⁸ en 1996 analizaron en un estudio prospectivo la mortalidad global, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares y recurrencia de episodios en el seguimiento a un año, de un grupo de pacientes con síncope frente a un grupo control equiparables en características demográficas y presentación clínica del síncope. Los resultados obtenidos no demostraron un incremento significativo en la mortalidad global o cardíaca en pacientes con síncope en comparación con aquellos que no habían presentado episodios. En las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, la tasa de mortalidad global a un año fue mayor en los pacientes con síncope que en el grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas, sugiriendo que es poco probable que el síncope per sé, se asociara a un incremento del riesgo de muerte global. La mortalidad cardiovascular fue superior en el grupo síncope frente al grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas. En el análisis multivariante los principales predictores de mortalidad global y cardiovascular en ambos grupos fueron la edad, la historia previa de insuficiencia cardíaca, la clase funcional avanzada de la NYHA, y la enfermedad coronaria. Además el sexo femenino y el ingreso hospitalario lo fueron en el caso de la mortalidad cardiovascular. La diabetes mellitus y la enfermedad valvular fueron predictores de mortalidad cardiovascular en el análisis univariante, pero no en el multivariante. Las principales causas de muerte en ambos grupos fueron el cáncer y la enfermedad coronaria aterosclerótica. Los pacientes con síncope de etiología cardíaca frente a los pacientes con síncope de etiología no cardíaca tienen tasas superiores de mortalidad global y cardiovascular a un año, con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, no existen diferencias significativas en cuanto a mortalidad en los pacientes con síncope cardíaco con respecto al grupo control sin síncope. El electrocardiograma normal es un predictor de baja probabilidad de arritmias, y junto con la ausencia de cardiopatía estructural, define un subgrupo de bajo riesgo, en los que la evaluación y el seguimiento del síncope se puede realizar ambulatoriamente.

En 2002 Soteriades et al.¹ realizaron un estudio evaluando la incidencia, las causas y el pronóstico del síncope entre los 7814 participantes en el Framingham Heart Study. Los pacientes con síncope de cualquier causa, en particular cardíaca, con más frecuencia tenían historia de enfermedad coronaria o cerebrovascular y tomaban medicación antihipertensiva o para su cardiopatía. Tras el seguimiento medio de 8,6 años (mediana 7,7), las curvas de supervivencia de Kaplan Meier mostraron que los pacientes con síncope cardiogénico tenían menor supervivencia que aquéllos sin síncope. El análisis de regresión multivariante reveló que el riesgo de muerte se incrementaba un 31% en los pacientes con síncope y se duplicaba en el caso del síncope cardiogénico, en comparación con los pacientes sin síncope. Dado que el síncope cardiogénico podría haberse diagnosticado preferentemente en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, se realizaron análisis secundarios estratificados en función de la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular conocida, obteniendo resultados similares en los dos grupos. En los pacientes con síncope inicialmente etiquetado como de causa desconocida y finalmente clasificado como cardíaco, el riesgo de muerte era superior al de la población general.

Los estudios electrofisiológicos y la monitorización electrocardiográfica llevados a cabo en subgrupos de pacientes altamente seleccionados sugieren que entre un 45 y un 80% de los síncope clasificados como de causa desconocida se podrían catalogar de cardíacos⁵⁹⁻⁶². Contemplando la posibilidad de que el síncope de causa desconocida se pudiera haber asociado a un peor pronóstico en el caso de que estos pacientes hubiesen recibido un nivel de atención médica distinto, se realizaron análisis estratificados en función de si el participante fue o no atendido por personal especializado en el momento del síncope. Aquéllos pacientes que recibieron atención médica tenían un mayor riesgo de muerte de cualquier causa (OR multivariable ajustado 1,47; IC 95% 1,14 a 1,90), sin que el riesgo de infarto de miocardio o muerte por enfermedad coronaria fuese significativamente superior (OR ajustado 1,07; IC 95% 0,63 a 1,83). Los pacientes con síncope de causa desconocida que no recibieron

atención médica tenían un riesgo superior de infarto o muerte por enfermedad coronaria (OR ajustado 1,60; IC 95% 1,04 a 2,48), aunque su riesgo de muerte por cualquier causa no fue significativamente mayor (OR ajustado 1,23; IC 95% 0,94 a 1,60). El síncope de causa desconocida y el síncope neurológico se asociaron con un incremento en el riesgo de muerte de cualquier causa. No obstante, al excluir los síncope finalmente catalogados de epilepsia, esta asociación dejó de ser estadísticamente significativa (OR 1,24; IC 95% 0,81 a 1,89). El síncope neurológico se asoció con un riesgo más de dos veces superior de ACV, con respecto a los pacientes sin síncope. Este incremento de riesgo probablemente sea atribuible al alto riesgo de ACV, a menudo recurrente, en participantes con síncope neurológico con enfermedad cerebrovascular preexistente. El síncope vasovagal (incluyendo el ortostático y el relacionado con medicación hipotensora) no se asoció con un incremento en el riesgo de ninguno de los eventos mayores, incluso con una potencia estadística alta para detectar esos incrementos (96% de potencia para detectar un incremento del 50% en el riesgo de muerte de cualquier causa; 84% de potencia para detectar un incremento del 75% en el riesgo de infarto o muerte de enfermedad coronaria).

En 2008 se publicó el estudio STePS⁶³, en el que se incluyeron 1676 pacientes que habían sido atendidos en cuatro servicios hospitalarios de Urgencias por síncope, analizando los factores de riesgo y eventos adversos en el seguimiento a corto y largo plazo⁶⁴. En los primeros 10 días desde el episodio sincopal, un 6,1% de los pacientes presentaron eventos adversos importantes (definidos como muerte o procedimientos terapéuticos mayores), resultado el electrocardiograma anormal al ingreso (OR 6,9; IC 95% 3,1 a 15,1), el traumatismo concomitante (OR 2,9; IC 95% 1,4 a 5,9), la ausencia de pródromos (OR 2,4; IC 95% 1,2 a 4,8) y el sexo varón (OR 2,2; IC 95% 1,0 a 4,5) factores de riesgo independientes asociados con un peor pronóstico, como se puede apreciar en la tabla I3. Únicamente otro estudio previo⁶⁵ había evaluado el pronóstico a corto plazo del síncope, encontrando tasas de mortalidad similares (0,7%) y tasas de eventos adversos mayores superiores (11,5% vs. 6,1% en el

presente estudio). En lo referente a los factores de riesgo, el electrocardiograma anormal (también señalado en la San Francisco Syncope Rule⁶⁵) parece ser el principal predictor pronóstico.

Tabla I3. Factores de riesgo de eventos mayores a corto plazo en el análisis multivariante.

	OR ajustado	IC 95%	p-valor
ECG de presentación anormal	6,9	3,1 - 15,1	0,000
Traumatismo	2,9	1,4 - 5,9	0,004
Ausencia de pródromos	2,4	1,2 - 4,8	0,016
Sexo varón	2,2	1,0 - 4,5	0,037

ECG: electrocardiograma; IC intervalo de confianza; OR: odds ratio;

En el seguimiento a largo plazo, la tasa de mortalidad a un año fue del 6% y la de eventos mayores (excluyendo muerte) del 3,3%, señalándose como factores de riesgo independientes en el análisis estadístico multivariante las arritmias ventriculares (OR 3,9; IC 95% 1,0 a 15,3), la edad (OR 3,4; IC 95% 3,6 a 7,4), las neoplasias (OR 3,2; IC 95% 1,6 a 6,5), las enfermedades cerebrovasculares (OR 2,5; IC 95%, 1,3 a 4,7) y la presencia de cardiopatía estructural (OR 2,3; IC 95% 1,3 a 4,2). Los resultados se muestran en la tabla I4.

Tabla I4. Factores de riesgo de eventos mayores a largo plazo en el análisis multivariante.

	OR ajustado	IC 95%	p-valor
Edad>65 años	3,4	1,6 - 7,4	0,001
Neoplasias	3,2	1,6 - 6,5	0,001
Enfermedad cerebrovascular	2,5	1,3 - 4,7	0,006
Cardiopatía estructural	2,3	1,3 - 4,2	0,004
Arritmias ventriculares	3,9	1,0 - 15,3	0,049

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio;

Con respecto al ingreso hospitalario, en los primeros 10 días desde el episodio sincopal, la tasa de eventos adversos severos fue significativamente superior ($p<0,01$) en los pacientes ingresados (14,7%) que en los pacientes dados de alta (2,0%).

En el seguimiento a un año, la mortalidad en los ingresados (14,7%) fue significativamente mayor ($p<0,01$) que la observada en los dados de alta (2,0%). En el análisis ajustado por los factores de riesgo a largo plazo, el ingreso hospitalario continuó asociándose a un peor pronóstico.

En el subgrupo de población anciana, la historia natural del síncope vasovagal es un campo poco explorado y en muchos aspectos desconocido, de manera que con frecuencia se aplican a este grupo las conclusiones extraídas de los estudios realizados en poblaciones jóvenes. Cuando el debut del síncope se produce a edades jóvenes, el curso suele ser benigno con una tendencia a la disminución en el número de episodios con la edad⁶⁶. No obstante, ya Kapoor et al.¹⁰ observaron que la mortalidad en pacientes mayores de 60 años con síncope no cardiogénico o síncope de causa desconocida era 5 veces superior a la de pacientes menores de 60 años, mientras que la mortalidad cardiovascular era similar en ambos grupos de edad. El grupo de edad superior, no obstante, con mayor frecuencia presentaba una mayor comorbilidad. En este sentido se han publicado algunos trabajos cuyos resultados relacionan el síncope

vasovagal en los ancianos con procesos oncológicos malignos y otras condiciones terminales^{67, 68}, siendo éste un campo poco explorado y que merece la pena ser abordado en mayor profundidad.

4.2. Recurrencia del síncope, riesgo de traumatismo y empeoramiento de la calidad de vida.

Las tasas de recurrencia del síncope varían en función de la población estudiada y la duración del seguimiento. Natale et al.⁶⁹ comunicaron tasas de recurrencia del 28% en pacientes con test de mesa basculante anormal, sin tratamiento farmacológico en el seguimiento a $3\pm 1,5$ años. Ruiz et al.⁷⁰ describieron tasas de recurrencia del 7% y el 15% a 1 año y 21 meses respectivamente, en un grupo poblacional similar. Moya et al.⁷¹ encontraron una tasa de recurrencia del 34% en el seguimiento a 15 meses, idéntica en pacientes con síncope vasovagal no tratados con mesa basculante normal y anormal. Por último, en el estudio Framingham¹, se comunicó una tasa de recurrencia del síncope del 21,6% (solamente un 21,2% fueron vasovagales). La European Society of Cardiology reconoce en su informe de Task Force on Syncope del 2001, una tasa de recurrencia del 35% a tres años, sin que se especifique la frecuencia en el caso particular del síncope vasovagal. El principal predictor de recurrencia es el número de episodios a lo largo de la vida, de tal manera que en pacientes con diagnóstico incierto, bajo riesgo y edad superior a 40 años, una historia de uno o dos episodios a lo largo de la vida predijo una recurrencia a 1 y 2 años del 15 y el 20% respectivamente, mientras que una historia de 3 o más episodios predijo una recurrencia del 36 % y el 42% a 1 y 2 años respectivamente.

Barón-Esquivias et al.⁷² describieron una correlación entre el tiempo hasta la primera recurrencia (mediana 12,8 meses, 3,8 a 29,7) y el número de recurrencias (coeficiente de correlación de Spearman -0,34, $p=0,0001$). Aunque no encontraron una correlación estadísticamente significativa entre el número

de episodios previos (como una variable continua) y la tasa de recurrencia después del test de mesa basculante, hallaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recurrencia entre pacientes con <5 y >5 episodios previos (OR 2,34, IC 1,4 - 3,8). La recurrencia del síncope no es un predictor ni de mortalidad ni de muerte súbita⁷². La tasa de recurrencia disminuye dramáticamente en el seguimiento, en comparación con el periodo previo al diagnóstico. Una de las razones pudiera ser el efecto psicológico positivo que tiene la información en relación al curso benigno y a las medidas higiénico-dietéticas para abortar los episodios, en el caso de los pacientes que han sufrido un síncope vasovagal. Un 6% de los pacientes con síncope presentan morbilidad mayor (como fracturas y accidentes en vehículos de motor) y un 29% lesiones menores (como laceraciones y contusiones). El síncope recurrente se asocia a fracturas y lesiones en tejidos blandos en el 12% de los pacientes. En los pacientes que acuden a Urgencias se ha informado la existencia de traumatismos menores en el 29,1% de los casos y de traumatismos mayores en el 4,7% de los casos; la prevalencia más alta se ha observado en pacientes de más edad con síndrome del seno carotídeo⁷³. La morbilidad es especialmente elevada en los ancianos y varía desde pérdida de confianza, depresión y miedo a las caídas hasta fracturas y la consecuente hospitalización^{74, 75}. No existen estudios que aporten información de estos efectos adversos psicológicos y sociales en el grupo de población anciana que ha sufrido uno o varios episodios sincopales.

5. TRATAMIENTO DEL SÍNCOPE VASOVAGAL

Tradicionalmente el tratamiento del síncope vasovagal se ha focalizado en medidas higiénico-dietéticas tales como la adecuada hidratación, la elusión de situaciones precipitantes y el reconocimiento de síntomas prodrómicos que permitan llevar a cabo maniobras disuasorias para evitar la pérdida de conciencia, o al menos, las caídas y los traumatismos.

Los ejercicios isométricos (handgrip, piernas cruzadas, etc.) han demostrado reducir las recurrencias de síncope vasovagal en estudios multicéntricos randomizados (que no incluían pacientes mayores de 70 años)⁷⁶.

El abandono de medicación potencialmente implicada en el mecanismo vasodepresor del síncope vasovagal (vasodilatadores como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, betabloqueantes, nitratos y diuréticos), a menudo prescrita para el tratamiento de hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica, resultó en una reducción de las respuestas positivas a test de mesa basculante⁷⁷.

Las medias de compresión elástica han demostrado eficacia limitada⁷⁸ y los suplementos de sal en la dieta han demostrado ser efectivos en jóvenes⁷⁹, pero su empleo en ancianos está limitado por la alta prevalencia en este grupo edad de hipertensión arterial.

Los betabloqueantes fueron ampliamente utilizados en el pasado, pero recientes estudios randomizados han demostrado eficacia limitada, e incluso efectos adversos con su empleo. El único estudio multicéntrico randomizado (POST, Prevention Of Syncope Trial)⁸⁰ se publicó en 2006, e incluyó a 208 pacientes randomizados a metoprolol o placebo, estratificados en dos grupos de edad (<42 años y >42 años). Se observó un escaso beneficio en la disminución de recurrencias del síncope vasovagal en el grupo tratado con betabloqueantes frente a placebo, sin diferencias estadísticamente significativas.

Con fludrocortisona se realizó un estudio randomizado con placebo en niños, en el que se constató un mayor número de recurrencias en los pacientes tratados con mineralocorticoides⁸¹. Además, en la población anciana, se añaden como inconvenientes una escasa tolerancia y adherencia al tratamiento por hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardiaca, edemas y depresión.

La midodrina es un agonista alfa-adrenérgico que produce vasoconstricción periférica. Sus principales efectos adversos son la hipertensión arterial sistólica, la urgencia miccional, la piloerección y el empeoramiento potencial de la angina y la enfermedad cerebrovascular, por lo que su empleo

en ancianos es, a menudo, problemático y provoca tasas de abandono de tratamiento superiores al 25%⁸².

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina⁸³, la disopiramida⁸⁴, el etilefrina⁸⁵, la teofilina⁸⁶ y la escopolamina⁸⁷ obtuvieron resultados prometedores en pequeños estudios realizados en poblaciones jóvenes, que no se confirmaron posteriormente en estudios randomizados, controlados con placebo.

El enalapril es el único tratamiento testado específicamente en la población anciana, demostrando en un pequeño estudio controlado con placebo resolución del síncope vasovagal en todos los pacientes incluidos⁸⁸.

El entrenamiento con mesa basculante mostró resultados prometedores inicialmente en pequeños estudios realizados en jóvenes, que ni se han confirmado en estudios randomizados, ni son aplicables a la población anciana⁸⁹.

La estimulación con marcapasos no ha demostrado eficacia en el tratamiento del síncope vasovagal cardioinhibidor^{90, 91}. Ello podría estar influenciado por los modos de estimulación, puesto que estudios recientes han demostrado una reducción significativa de síntomas recurrentes utilizando el modo DDDR (en comparación con el clásico DDI)⁹².

Las opciones de tratamiento del síncope vasovagal continúan siendo limitadas, a la luz de los resultados de los grandes estudios multicéntricos llevados a cabo en jóvenes. Pocos estudios publicados hasta la fecha han incluido a la población anciana, y además, teniendo en cuenta la evidencia creciente de que existen mecanismos fisiopatológicos diferentes en ambos grupos edad, será preciso llevar a cabo más estudios en el futuro que profundicen en las opciones de tratamiento del síncope vasovagal en la población anciana.

OBJETIVOS

OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Analizar prospectivamente la **mortalidad total a medio-largo plazo** en pacientes con edad igual o mayor a 65 años que han sufrido su primer síncope neuromediado después de ese momento y han presentado al menos un episodio en los 3 meses previos a su inclusión en el estudio, comparándola con la de un grupo control equiparable en edad y sexo, y con la de la población general.
2. Analizar prospectivamente la **incidencia de cáncer** de cualquier localización en el seguimiento a medio-largo plazo en los pacientes con edad mayor o igual a 65 años que han sufrido su primer síncope neuromediado después de ese momento y han presentado al menos un episodio en los 3 meses previos a su inclusión en el estudio, comparándola con la de un grupo control equiparable en edad y sexo y con la de la población general.

OBJETIVO SECUNDARIO

1. Analizar prospectivamente en los pacientes mayores de 65 años que han sufrido un primer episodio de síncope neuromediado, el **número de recurrencias y sus consecuencias**, en el seguimiento a medio y largo plazo.

HIPÓTESIS

Los pacientes ancianos que presentan un primer episodio de síncope neuromediado a una edad igual o superior a 65 años tienen un riesgo de muerte superior al de la población general. Este grupo de pacientes presenta, además, en el seguimiento, una mayor incidencia de tumores malignos no conocidos previamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio prospectivo de cohortes en el que, desde el 29 de septiembre de 2008 hasta el 23 de agosto de 2010, se incluyeron pacientes que habían consultado en el Servicio de Urgencias del Complejo Asistencial de León o habían sido derivados a la Consulta de Cardiología desde Atención Primaria o el mismo Servicio de Urgencias, por un episodio de pérdida de conciencia. El síncope se definió, de acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Cardiología⁹³, como una pérdida transitoria de conciencia de inicio súbito, breve duración y recuperación rápida, espontánea y completa, como consecuencia de una hipoperfusión cerebral global transitoria.

Se incluyeron asimismo pacientes reclutados en la Consulta de Atención Primaria del Centro de Salud de Pinilla (San Andrés de Rabanedo, León) con características demográficas similares al grupo con síncope y que no habían experimentado ningún episodio de pérdida de conciencia.

Los criterios de inclusión y exclusión se señalan en la tabla M1. Para que un paciente pasara a formar parte del grupo síncope, se requería que cumpliera todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. En el caso del grupo control, se incluyeron pacientes con edad ≥ 65 años y que no cumplieran ninguno de los criterios de exclusión.

Una vez preseleccionados los pacientes que habían acudido a Urgencias o habían sido derivados a la Consulta de Cardiología desde este mismo Servicio o Atención Primaria por un episodio sincopal, se realizó un primer cribado mediante entrevista telefónica y revisión on-line de informes clínicos, para verificar el cumplimiento de todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Complejo Asistencial de León, y los participantes dieron su consentimiento informado para participar en él.

La financiación se realizó a través de la ayuda de la Junta de Castilla y León para investigación 2009-2011 concedida para el estudio “Pronóstico del síncope neuromediado (vasovagal) en el paciente anciano”.

Tabla M1. Criterios de inclusión y de exclusión en el estudio.

Criterios de inclusión

Edad ≥ 65 años
Primer síncope después de cumplir los 65 años
Al menos un episodio sincopal en los últimos 3 meses

Criterios de exclusión

Trastorno del ritmo cardiaco que requiera implantación de marcapasos de acuerdo con las guías ACC 2008
Causa objetiva que pueda causar síncope (ej. robo de subclavia)
Ritmo cardiaco diferente al sinusal
Complejo QRS en ECG de superficie ≥ 120 ms
Expectativa de vida < 1 año
Diagnóstico previo de cáncer (conocida).
Cardiopatía orgánica grave conocida (FE $< 0,50$, IAM previo, enfermedad primaria del miocardio, valvulopatía mitral o aórtica moderada o severa, miocardiopatía hipertrófica, sarcoidosis, enfermedad de Chagas, displasia de ventrículo derecho, miocarditis, cardiopatías congénitas...)
Enfermedades sistémicas graves (intoxicaciones, amiloidosis, colagenopatías)
Enfermedad neurológica que puede cursar con síncope (Shy-Dragger, Bradbury-Eggleston, Parkinson, polineuropatía periférica conocida...)
Hipertensión pulmonar ($V_{m\acute{a}x}$ IT > 3.0 m/s o TAP < 90 ms)
Enfermedad de Alzheimer diagnosticada o demencia avanzada
Endocarditis infecciosa actual
Respuesta positiva al masaje del seno carotídeo (asistolia > 3 s o reducción de la presión arterial sistólica > 50 mmHg)
Incapacidad para realizar alguna de las pruebas complementarias
Accidente cerebrovascular previo
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa

ACC: American College of Cardiology; ECG: electrocardiograma; FE: fracción de eyección; IAM: infarto agudo de miocardio; IT: insuficiencia tricuspídea; TAP: tiempo de aceleración pulmonar; V máx: velocidad máxima.

2. VARIABLES ANALIZADAS EN EL ESTUDIO.

2.1. Variables clínicas.

Se concertó una entrevista personal con cada paciente en la que se recogieron sus características basales, incluyendo datos demográficos (edad y sexo), datos pondero-estaturales (peso, talla y superficie corporal), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hábito tabáquico actual o antiguo, dislipemia, diabetes mellitus) y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, cáncer, muerte súbita y síncope. Se consideró que un paciente era hipertenso cuando las cifras en reposo de presión arterial eran $\geq 140/90$ mmHg o el paciente tomaba tratamiento hipotensor con intención de modificar las cifras de presión arterial. Se consideró un paciente como exfumador cuando había abandonado el consumo de tabaco totalmente en un periodo mínimo de 1 año desde la inclusión en el estudio. Se clasificaron los pacientes como dislipémicos en base a las cifras de colesterol LDL y HDL o, independientemente de ellas, si el paciente tomaba tratamiento para reducir la colesterolemia. Unas cifras de LDL ≥ 160 mg/dL, de HDL ≤ 45 mg/dL en el varón y ≤ 55 mg/dL en la mujer o de triglicéridos ≥ 200 mg/dL categorizaban a los pacientes como dislipémicos⁹⁴. La diabetes mellitus se definió de acuerdo con las sociedades internacionales según los niveles basales de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL, los niveles de hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$, los niveles de glucemia tras sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/dl, o el seguimiento de tratamiento dietético o farmacológico para reducir las cifras de glucemia.⁹⁵

Se realizó una anamnesis exhaustiva en relación con el síncope, recogiendo la edad a la que se produjo el primer episodio, el número de síncofes hasta la fecha de inclusión en el estudio, la fecha y hora del último síncope y las características clínicas de presentación. Se incluyó en la descripción del episodio la existencia de pródromos, los síntomas acompañantes (vegetativos como palidez, temblor, sudoración o mareo; convulsiones, relajación de esfínteres o palpitaciones asociadas), la ocurrencia de maniobra disuasoria y la morbilidad derivada de eventuales caídas y

traumatismos (fractura ósea y traumatismo craneoencefálico, todas ellas debidamente documentadas en el Servicio de Urgencias hospitalario o de atención primaria).

Asimismo se realizó una anamnesis en relación con la presencia de síntomas de disfunción autonómica: anhidrosis, disfunción eréctil en los varones (definida como la imposibilidad para alcanzar o mantener una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria⁹⁶), boca seca, dismotilidad gástrica (anorexia, estreñimiento, diarrea, saciedad precoz, dolor abdominal tras la ingesta, vómitos tras la ingesta), mareos con ortostatismo, taquicardia postural ortostática y parestesias en las extremidades.

Se recogieron los fármacos que el paciente estaba tomando en el momento de inclusión, con especial atención sobre aquellos con efecto hipotensor (β -bloqueantes, antagonistas del calcio hidropiridínicos, nitratos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, α -bloqueantes, diuréticos), con efecto cronotrope negativo y antiarrítmico (digoxina, β -bloqueantes, antagonistas del calcio no hidropiridínicos, amiodarona, antiarrítmicos del grupo I), en relación con procesos ateroscleróticos o trombóticos previos (antiagregantes y anticoagulantes), en relación con el control de factores de riesgo cardiovascular (hipolipemiantes, antidiabéticos orales e insulina) y psiquiátricos (ansiolíticos y antidepresivos, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).

En el caso de los pacientes pertenecientes al grupo control, que habían sido preseleccionados en función de los criterios de inclusión y exclusión que se habían facilitado a los médicos de Atención Primaria, se realizó la misma entrevista, con la excepción lógica de la anamnesis del episodio sincopal.

2.2. Electrocardiograma.

Se realizó a todos los pacientes incluidos en el estudio un electrocardiograma de 12 derivaciones, para confirmar que el paciente no

cumplía ninguno de los criterios electrocardiográficos de exclusión, valorando alteraciones que pudieran no ser conocidas hasta la fecha por no haber ocasionado síntomas al paciente, tales como bloqueo AV de primer grado, trastorno de la conducción intraventricular y crecimiento de ventrículo izquierdo. Se utilizó el voltaje de Cornell para el diagnóstico de crecimiento ventricular izquierdo, con los valores de onda S en V3 + onda R en aVL >20 mm en mujeres y >28 mm en varones como puntos de corte para diferenciar la presencia o no de crecimiento ventricular izquierdo⁹⁷.

2.3. Ecocardiograma

A todos los pacientes, tanto del grupo con síncope como del grupo control, se les realizó un ecocardiograma transtorácico según el procedimiento habitual (sonda de 2,5 MHz con segundo armónico en la imagen). Se obtuvieron los planos convencionales paraesternal eje largo y corto a nivel de los músculos papilares del ventrículo izquierdo, apical de 4 y 2 cámaras, y subcostal. Todas las imágenes y datos obtenidos se almacenaron en formato digital para su posterior análisis mediante un software específico (Echopac versión 6.4).

Los volúmenes ventriculares se calcularon mediante el método biplanar de Simpson desde los planos apicales de 4 y 2 cámaras, calculando de estos parámetros la fracción de eyección del ventrículo izquierdo^{98, 99}. El diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo se obtuvo desde el plano paraesternal eje largo del ventrículo izquierdo con la ayuda de zoom, y se expresó en centímetros, siguiendo las recomendaciones internacionales^{98, 100}. El volumen auricular izquierdo se estimó desde el plano apical de 4 cámaras, en telesístole, mediante el método área-longitud^{98, 101}.

Con Doppler pulsado se estimó el llenado ventricular izquierdo con el volumen de muestra a 1 cm del anillo mitral en el ventrículo izquierdo, valorando en reposo las velocidades de las ondas E (llenado precoz ventricular) y A (contracción auricular) en cm/s. Con Doppler pulsado tisular se calculó la

media de las velocidades en diástole del anillo mitral lateral y medial, denominada e' y expresada en cm/s ¹⁰². El cociente entre las ondas E/e' es una estimación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo fiable⁹⁸, dado que el valor e' es relativamente independiente de la precarga¹⁰³. El volumen sistólico ventricular izquierdo se calculó mediante la integral velocidad-tiempo del flujo en tracto de salida del ventrículo izquierdo en un plano apical de 4 cámaras y calculando el área del tracto de salida con el diámetro obtenido previamente desde el plano paraesternal. Se utilizó la fórmula *área del tracto de salida * velocidad integral tiempo*. Finalmente, se estimó indirectamente la presión en arteria pulmonar mediante el tiempo de aceleración del flujo en tracto de salida del ventrículo derecho con Doppler pulsado, utilizando el plano paraesternal de grandes vasos. Este valor está relacionado con la presión arterial media¹⁰⁴ que define la hipertensión arterial pulmonar¹⁰⁵. Se prefirió éste método (que fue criterio de exclusión) a la determinación de la velocidad de regurgitación tricúspide, por ser un dato más fácil de obtener pues muchos pacientes de estas características carecen de regurgitación tricúspide significativa.

La función ventricular derecha se analizó desde un plano apical de 4 cámaras modificado para visualizar todo el ventrículo. Se determinaron 4 parámetros que evalúan la función global del ventrículo derecho: la velocidad de acortamiento longitudinal de la cara lateral basal del ventrículo derecho o Sa con Doppler pulsado tisular¹⁰⁶, el desplazamiento longitudinal del anillo tricúspide mediante modo M o TAPSE^{107, 108} (ver figura M1), el índice de función miocárdica global o MPI (myocardial performance index)¹⁰⁷, que se obtuvo a partir del Doppler tisular de la cara lateral del ventrículo derecho como el cociente entre el periodo eyectivo ventricular (duración de la onda S) dividido entre los periodos no eyectivos ¹⁰⁷(ver figuras M2 y M3), y el strain longitudinal global del ventrículo mediante speckle tracking 2D.

Figura M1. Determinación mediante modo M del TAPSE (desplazamiento longitudinal del anillo tricúspideo).

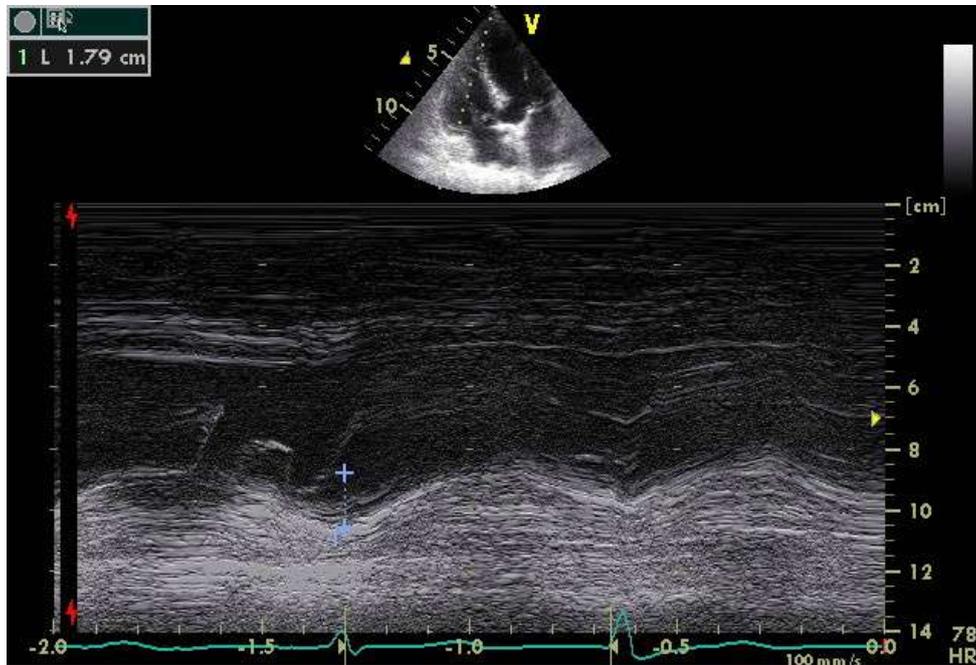


Figura M2. Doppler tisular del anillo lateral tricúspideo.

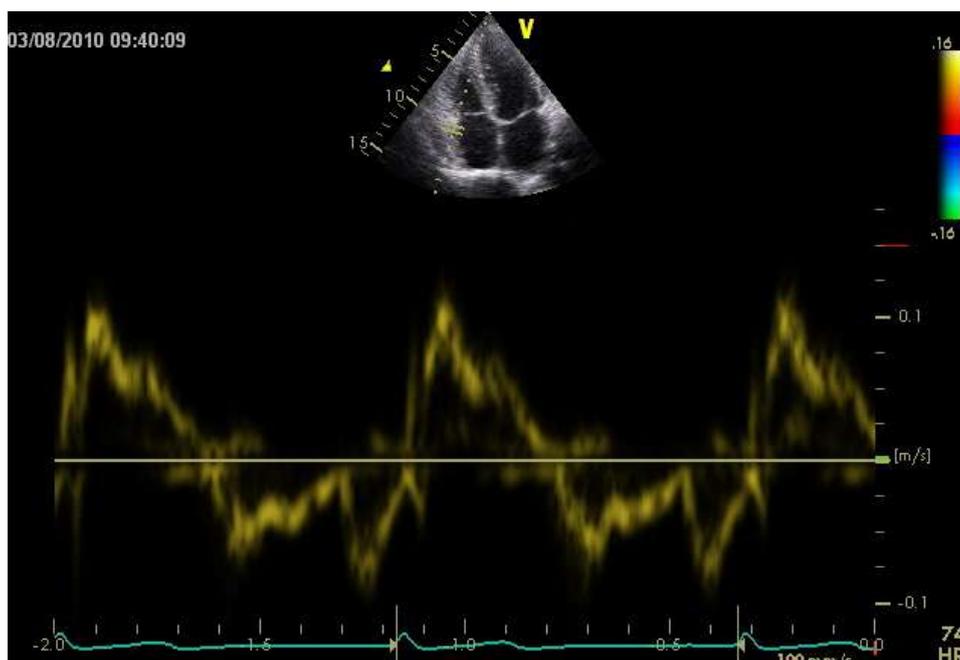
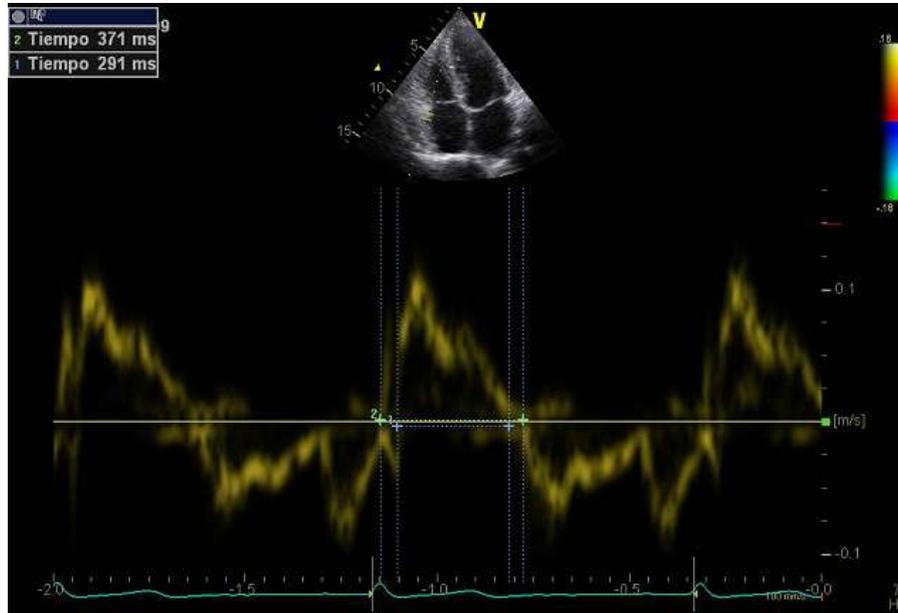


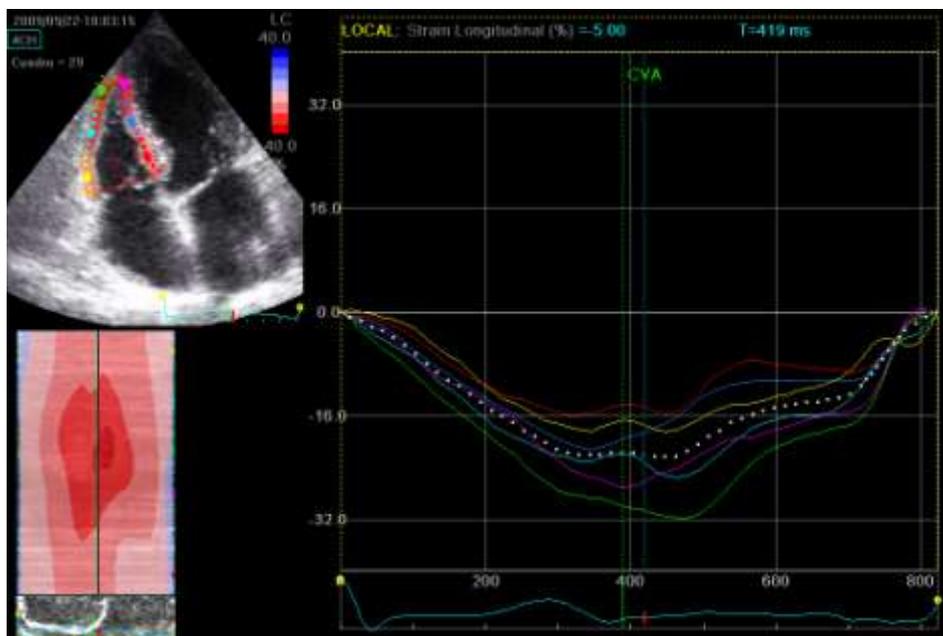
Figura M3. Determinación mediante Doppler tisular del anillo lateral tricuspídeo del MPI (Myocardial Performance Index).



Para obtener mediante speckle tracking 2D el strain longitudinal global del se utiliza una imagen convencional 2D ecocardiográfica con un frame rate entre 30 y 90 Hz. La técnica consiste en la detección y seguimiento de marcas acústicas naturales estables (speckles) a lo largo del tiempo. Una vez adquirida, se escoge una imagen en telesístole y se traza manualmente el borde endocárdico del ventrículo derecho hasta el plano de la válvula tricúspide. Después de este paso, el software específico traza el borde epicárdico y permite al usuario escoger el grosor de la región de interés que mejor se adapta a la masa ventricular. Una vez aceptado el contorno, se comprueba el adecuado seguimiento endocárdico de todos los segmentos (ver figura M4). El algoritmo de proceso subdivide la zona delimitada en bloques de 20-40 pixels que contienen los marcadores acústicos. Con imágenes consecutivas se analiza el seguimiento de los marcadores con criterio de correlación. De esta manera es posible el análisis del desplazamiento de los marcadores acústicos, del

engrosamiento (incremento de la distancia entre marcadores) tanto en sentido longitudinal como radial, así como la relajación o decremento de la distancia entre marcadores. Esto se representa gráficamente en colores que indican la zona del miocardio analizada respecto al tiempo (ver figura M4).

Figura M4. Determinación del strain longitudinal del ventrículo derecho.



La estabilidad del seguimiento de los marcadores acústicos se cuantifica en unidades arbitrarias entre 1,0 y 3,0. Si la puntuación es $\leq 2,5$ se considera aceptable. Todos estos métodos, exceptuando el MPI, evalúan la mecánica longitudinal ventricular derecha pues el acortamiento longitudinal contribuye más a la función global del ventrículo que el acortamiento radial.

La función ventricular derecha se evaluó nuevamente 3-4 minutos después de la administración de 1000 μg de nitroglicerina sublingual. Esta medicación produce una venodilatación intensa, máxima en este periodo de tiempo, que reduce la precarga ventricular derecha, variable fundamental para

una adecuada funcionalidad ventricular. El objetivo de este test, no descrito en la literatura, era desenmascarar anomalías en la función del ventrículo derecho con la reducción de la precarga que pudieran explicar la fisiopatología del síncope en estos pacientes (teoría ventricular). Para la evaluación del efecto venodilatador de la nitroglicerina sublingual se determinó el diámetro de la vena cava inferior desde el plano subcostal antes y después de la administración del fármaco.

2.4 Analítica de sangre.

Se extrajeron muestras de sangre a todos los pacientes incluidos en el estudio para la obtención de parámetros de hemograma, hemoglobina glicosilada y bioquímica (incluyendo función renal y perfiles lipídico, glucémico, y hepático).

A continuación se obtuvieron muestras de suero, tras un proceso de centrifugado de la sangre a 3000 revoluciones durante 10 minutos, para la determinación de autoanticuerpos antineuronales. Como ya se ha explicado extensamente en apartados previos, la determinación de estos autoanticuerpos ha adquirido una importancia creciente en el diagnóstico precoz de síndromes paraneoplásicos neurológicos, precediendo en meses, e incluso en años, a la manifestación clínica del tumor. Habitualmente se determina la presencia de autoanticuerpos antineuronales mediante ensayos de inmunofluorescencia con cortes de tejido neuronal procedentes de biopsias. Debido a problemas de especificidad con esta técnica, generalmente los resultados positivos se comprueban con inmunotransferencia utilizando como antígeno extractos de tejido neuronal. Dado que la interpretación de estos resultados exige un cierto grado de experiencia por parte del investigador que la realiza, una alternativa más sencilla se presenta en el empleo del método de inmunotransferencia con antígenos recombinantes.

Para ello se incuban tiras de nitrocelulosa recubiertas con los antígenos recombinantes HuD, Yo, Ri, CV2 (CRMP5), anfifisina, Ma1 y Ma2 con el suero

del paciente (ver figuras M5 y M6). En caso de que el suero del paciente contenga anticuerpos específicos onconeurales (situación que, según la evidencia científica hasta la fecha, es patológica en los sujetos normales), éstos se unirán al antígeno de la tira. Asimismo, una de las tiras se incubaba con un control positivo, para verificar que, efectivamente, en presencia de un anticuerpo específico exógeno, se produce una unión antígeno-anticuerpo. Con objeto de visualizar mejor la unión, a los anticuerpos ligados se les añade IgG-anti-humana marcada con fosfatasa alcalina, para que la reacción se haga visible mediante el desarrollo de color. A continuación se incuban las tiras con el sustrato BCIP/NBT y se detiene la reacción mediante lavado con agua destilada.

Figura M5. Incubación manual de las tiras de nitrocelulosa con tampón de dilución y suero de los pacientes previamente diluido.



Figura M6. Incubación de las tiras de nitrocelulosa con tampón de dilución y suero previamente diluido de los pacientes mediante el sistema AutoBlot 3000®.



Los resultados se detallaron en una hoja de recogida de datos en la que se adjuntaron las tiras de Western Blot (ver figura M7) y se trasladaron a la correspondiente tabla del cuaderno de recogida de datos.

Figura M7. Hoja de recogida de tiras de Western Blot para anticuerpos onconeurales con control positivo incluido.



2.5. Monitorización ambulatoria 24 horas del electrocardiograma.

A todos los pacientes de ambos grupos se les realizó un registro ambulatorio del electrocardiograma de 24 horas. Se analizó con un software específico la presencia de taquiarritmias (supra y ventriculares) y bradiarritmias. De este mismo estudio se extrajo el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, tanto en el dominio del tiempo como en el de la frecuencia. El parámetro analizado del dominio del tiempo fue el SDNN (standard deviation of normal to normal, es decir, todos los intervalos QRS adyacentes que surgen de una despolarización sinusal), el más estudiado en la literatura ¹⁰⁹⁻¹¹¹. Del dominio de la frecuencia (cómo la variancia se distribuye en función de la frecuencia) se extrajo la siguiente información: total power (medida global de la variabilidad de la frecuencia cardiaca), distribución de very low frequency (VLF), low frequency (LF) y high frequency (HF), así como las relaciones entre ellos. Brevemente, se considera que la determinación de HF, especialmente cuando se expresa en unidades normalizadas, es un reflejo de la actividad parasimpática eferente cardiaca. Existe más discusión entre los autores sobre el valor diagnóstico de LF. Para algunos refleja la actividad simpática eferente cardiaca y para otros el equilibrio entre la actividad simpática y parasimpática eferente cardiaca, al igual que el cociente entre los 2: LF/HF^{112, 113}. La interpretación fisiológica del significado de las señales de más bajas frecuencia es dudosa y requiere más estudios y por lo tanto queda fuera del análisis del presente trabajo.

2.6. Test de mesa basculante.

El test de mesa basculante se realizó a criterio del médico responsable en el caso del grupo síncope. En el grupo control se llevó a cabo una aleatorización de los pacientes a la realización o no de la prueba.

Previo al test, con el paciente en decúbito supino a 0°, se procedió a su monitorización electrocardiográfica y de presión arterial, auscultación de ambas

arterias carótidas, descartando la presencia de soplos -y, por tanto, de placas de ateroma significativas a ese nivel- y masaje del seno carotídeo, que se consideró positivo en caso de documentarse una asistolia de más de 3 segundos o una caída de la presión arterial sistólica mayor de 50 mmHg.

En los casos aleatorizados a la realización de test de mesa basculante, se colocó al paciente en decúbito supino a 0° y se procedió a su monitorización electrocardiográfica con toma de presión arterial basal, seguido de basculación a 60°. En esta posición se realizaron mediciones de la presión arterial y la frecuencia cardiaca minuto a minuto durante 20 minutos. En caso de producirse el síncope antes de completarse esta primera fase de 20 minutos, se llevó a una monitorización electrocardiográfica continua durante el episodio, basculación de nuevo a 0° y toma de presión arterial inmediata. Se finalizó la prueba al cabo de aproximadamente 5 minutos tras la recuperación completa clínica, electrocardiográfica y de presión arterial completa. En caso de no producirse síncope una vez completados los 20 minutos tras la basculación a 60°, se administraron 0,8 mg de nitroglicerina sublingual (Trinispray®, solución de gliceril trinitrato para pulverización sublingual 0,4 mg por pulsación) y se tomó la presión arterial y frecuencia cardiaca minuto a minuto durante 10 minutos. En caso de producirse el síncope se procedió como se ha descrito previamente.

La respuesta al test de mesa basculante se tipificó según las clasificaciones de VASIS¹¹⁴ y de Brignole¹¹⁵ que se muestran en las tablas M2 y M3.

Tabla M2. Clasificación de VASIS¹¹⁴.

Tabla M2. Clasificación de VASIS ¹¹⁴ .	
VASIS	
- Tipo I (mixto)	Reducción de FC (>40 lpm o <40 lpm <10'') ± asistolia
- Tipo IIa (cardioinhibidor sin asistolia)	Reducción de PA previa a reducción de FC Reducción de FC (>40 lpm >10'') sin asistolia. Reducción de PA antes que de FC.
- Tipo IIb (cardioinhibidor con asistolia)	Reducción de FC (<40 lpm >10'') con asistolia 3''.
- Tipo III (vasodepresor)	Reducción de PA coincidente o posterior a FC Reducción de PA < 10% de su pico
Excepciones	
- Incompetencia cronotropa	No reducción de FC con basculación (10% de basal)
- Excesivo aumento de la FC	FC > 130 lpm con basculación o durante esa fase

FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; PA: presión arterial;

Tabla M3. Clasificación de Brignole¹¹⁵.

Tabla M3. Clasificación Brignole ¹¹⁵	
Brignole	
- Típico vasovagal	
- Disautonomía	
- Intolerancia ortostática	

Asimismo, en la prueba se evaluó la presencia de hipotensión ortostática, definida como la caída en 20 mmHg de la presión arterial sistólica o en 10 mmHg de la presión arterial diastólica en 3 minutos, y de taquicardia postural, definida como el incremento de la frecuencia cardiaca en más de 30 latidos por minuto o por encima de 120 latidos por minuto en los primeros 10 minutos.

3. SEGUIMIENTO.

Los pacientes fueron seguidos mediante contacto personal o telefónico cada 6 meses desde el momento de inclusión. Los objetivos de análisis en el seguimiento fueron mortalidad por cualquier causa y recurrencia de síncope definida como nuevo episodio sincopal (ver definición más arriba) durante el seguimiento. Como variable en el seguimiento se añadió el diagnóstico cierto de cáncer (mediante estudio anatomopatológico), cualquiera que fuera el órgano afectado y el tipo celular al que perteneciera.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cualitativas se expresan a lo largo del trabajo como la media con su desviación estándar entre paréntesis salvo que la variable no siguiera una distribución normal (test de Shapiro-Wilks), en cuyo caso se expresa como mediana con el intercuartil 25/75. Las variables cuantitativas se expresan como número de casos y porcentaje respecto al total entre paréntesis.

La comparación entre medias entre 2 grupos se realizó con el test de la *t* de student y la comparación de variables cualitativas entre 2 grupos mediante el test de χ^2 o el test exacto de Fischer si estaba indicado según el número de casos esperados en cada categoría. En el caso de la comparación entre 2 grupos de variables cuantitativas que requiriese corrección para variables de confusión, se utilizó un modelo de regresión lineal multivariante calculando la diferencia entre los 2 grupos antes y después del ajuste para las covariables que se incluyeron en el modelo y que se especifican en el texto.

El análisis de la puntuación de propensión (propensity score analysis) que permitiera un ajuste adecuado en edad y sexo entre el grupo control y el grupo con síncope se realizó mediante la construcción de un modelo de regresión logística multivariante incluyendo las variables a equiparar en el

modelo. De los valores de probabilidad obtenidos para cada individuo, se eligió el valor del control que más cercano estuviera de al menos 1, y si era posible 2, pacientes. De esta manera, se consiguió un ajuste adecuado en edad y sexo. Las diferencias del propensity score antes de la equiparación entre los 2 grupos eran de 0,06888, $p=0,005$ y tras la selección de pacientes fue de 0,00566, $p=0,817$.

La relación entre 2 variables cuantitativas se realizó mediante correlación lineal con el test r^2 de Pearson. La supervivencia en el seguimiento se analizó mediante las curvas de Kaplan-Meier y la comparación entre curvas de Kaplan-Meier con el test de Mantel- Haenszel. La asociación independiente de variables con la mortalidad se analizó según el modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariante.

La mortalidad esperada en la población general se obtuvo accediendo a la página Web del instituto nacional de estadística (www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/p319a/serie/10/&file=01002.px&type=pcaxis&L=0) y ajustando los datos a un modelo de curva exponencial, obteniendo de esta manera la estimación de la tasa de mortalidad anual para la edad considerada. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p<0,05$ y se señaló en el texto aquellos valores cuyas diferencias, aunque no significativas, pudieran tener trascendencia clínica a juicio del autor.

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN.

Se incluyeron un total de 94 pacientes con síncope no cardiogénico y 30 individuos en el grupo control. La edad media fue de 78 (7) años. La edad en el momento del primer síncope fue de 77 (7) años. Cuarenta y dos pacientes (44,7%) fueron varones.

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNCOPE.

Sesenta y un pacientes (64,9%) tuvieron síntomas previos al síncope; ello supone que un elevado porcentaje (36,1%), aproximadamente 1 de cada 3, presentó una pérdida de conciencia sin prodromos. Los síntomas previos que mostraron los pacientes con prodromos se muestran en la tabla R1 por orden de frecuencia: el más común, prácticamente presente en todo este grupo, fue el mareo, que afectó >98% de los pacientes.

Tabla R1. Distribución de los prodromos (n=61).

Mareo, n(%)	60 (98,4)
Palidez cutánea, n(%)	38 (62,3)
Sudoración, n(%)	37 (60,7)
Náusea, n(%)	20 (32,8)
Temblor, n(%)	12 (19,7)
Palpitaciones, n(%)	10 (16,4)

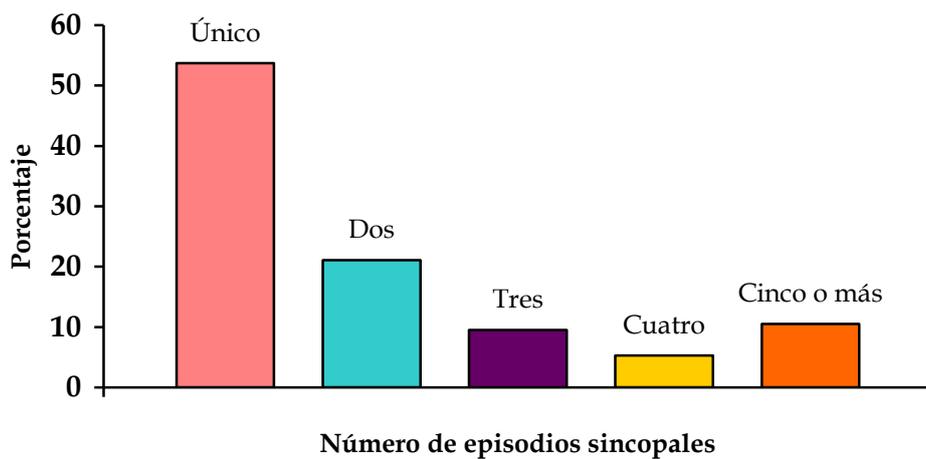
A pesar de la considerable prevalencia de síntomas previos al síncope, su duración debió ser muy corta, pues solamente en 7 casos (7,4% del total, 11,4% del grupo con prodromos) fue suficiente como para permitir una maniobra disuasoria que evitara el traumatismo. De hecho, 7 pacientes (7,4%) tuvieron,

como consecuencia del síncope, un traumatismo con fractura ósea, y 23 (24,5%), prácticamente uno de cada 4, presentaron traumatismo craneoencefálico.

Ningún paciente tuvo convulsiones antes, durante o tras el episodio sincopal y 14 (14,9%) presentó relajación de esfínteres.

Más de la mitad de los pacientes, 51 (54,3%), tenían un único episodio sincopal previo a la inclusión en el estudio, 20 (21,3%) habían presentado 2, 9 (9,6%) 3, 5 (5,3%) 4, y 9 (9,7%) ≥ 5 episodios de pérdida de conciencia. La distribución de la frecuencia de episodios sincopales previa a la inclusión en el estudio se muestra en la Figura R1.

Figura R1. Frecuencia de episodios sincopales.



Los síntomas asociados a disfunción autonómica que presentaron los pacientes independientemente del episodio sincopal se muestran por orden de frecuencia en la tabla R2.

Tabla R2. Síntomas asociados a la disfunción autonómica.

Boca seca, n(%)	48 (51,1)
Mareos con ortostatismo, n(%)	44 (46,8)
Parestesias en extremidades, n(%)	39 (41,5)
Dismotilidad gástrica, n(%)	35 (37,2)
Taquicardia con ortostatismo, n(%)	10 (10,6)
Anhidrosis, n(%)	4 (4,3)
Disfunción eréctil, n(%)*	19 (45,2)

*respecto a los varones del grupo con síncope

3. COMPARACIÓN ENTRE EL GRUPO CON SÍNCOPE Y EL GRUPO CONTROL

3.1. Características basales.

Tres pacientes fueron perdidos del seguimiento, 2 (2,1%) del grupo con síncope y 1 (3,3%) del grupo control. La distribución de las características basales en cada uno de los grupos se muestran en la tabla R3. El grupo con síncope tiene una edad media significativamente superior -en 4 años- al grupo control, con una prevalencia superior, aunque no estadísticamente significativa, de diabetes mellitus. En el grupo control, 13 individuos (43,3%) tenían en el momento de la inclusión ≥ 75 años, en contra de 67 (71,8%) en el grupo con síncope ($p=0,005$). No existen diferencias significativas en el resto de características clínicas basales (ver tabla R3).

Tabla R3. Características basales clínicas, grupo control y grupo síncope

	Control (n=30)	Síncope (n=94)	
Edad (años)	74 (5)	78 (7)	0,005
Varones, n(%)	11 (36,7)	42 (44,7)	0,440
Hipertensión, n(%)	13 (43,3)	55 (58,5)	0,146
Fumador, n(%)	2 (6,7)	7 (7,4)	1,000
Hipercolesterolemia, n(%)	11 (36,7)	36 (38,3)	0,873
Diabetes, n(%)	1 (3,3)	16 (17,0)	0,070
AF cardiopatía isquémica, n(%)	5 (16,7)	20 (21,3)	0,584
AF muerte súbita, n(%)	3 (10,0)	16 (17,0)	0,561
AF cáncer, n(%)	16 (53,3)	42 (44,7)	0,408
AF síncope, n(%)	0 (0)	4 (4,3%)	0,571

AF: antecedentes familiares

La frecuencia cardiaca basal fue significativamente inferior en el grupo control: 63 (9) lpm v. 68 (11) lpm, $p=0,018$. No se encontraron diferencias significativas en las cifras de presión arterial sistólica: 154 (20) mmHg en el grupo control vs. 152 (21) mmHg en el grupo con síncope, $p=0,729$; ni en las cifras de presión arterial diastólica: 79 (10) mmHg en el grupo con síncope vs. 78 (12) mmHg en el grupo control, $p=0,954$.

3.2. Tratamiento farmacológico.

Se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que tomaban tratamiento antiagregante, resultando éste superior en el grupo con síncope con respecto al grupo control (ver tabla R4).

Aunque no existían diferencias significativas en el resto de los tratamientos, se observó una tendencia a un mayor porcentaje de pacientes tratados con fármacos bloqueantes de los receptores de la angiotensina II y con antidiabéticos orales. Todo ello, muy probablemente en relación con la mayor prevalencia de diabéticos en el grupo con síncope.

También se constató una tendencia a una mayor frecuencia de pacientes tratados con antidepresivos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el grupo síncope con respecto al grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas.

La prevalencia de los distintos tratamientos farmacológicos en ambos grupos se muestra en la tabla R4.

Tabla R4. Tratamiento farmacológico en los 2 grupos.

	Control (n=30)	Síncope (n=94)	
β-bloqueantes, n(%)	0 (0,0)	6 (6,4)	0,334
Antagonistas del calcio, n(%)	3 (10,0)	11 (11,7)	1,000
Nitratos, n(%)	0 (0,0)	1 (1,1)	1,000
IECA, n(%)	4 (13,3)	15 (16,0)	1,000
ARA-II, n(%)	2 (6,7)	18 (19,1)	0,154
α-bloqueantes, n(%)	2 (6,7)	6 (6,4)	1,000
Antiagregantes, n(%)	0 (0,0)	23 (24,5)	0,001
Diuréticos, n(%)	9 (30,0)	30 (31,9)	0,844
Hipolipemiantes, n(%)	5 (16,7)	27 (28,7)	0,189
Antidiabéticos orales, n(%)	0 (0,0)	10 (10,6)	0,116
Insulina, n(%)	0 (0,0)	2 (2,1)	1,000
Benzodiacepinas, n(%)	3 (10,0)	18 (19,1)	0,245
Antidepresivos, n(%)	0 (0,0)	5 (5,3)	0,035
IRS, n(%)	2 (6,7)	10 (10,6)	0,729

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IRS: inhibidores de la recaptación de la serotonina.

En conjunto, 13 individuos del grupo control (43,3%) y 51 (54,3%), $p=0,297$, tomaban algún tratamiento capaz de reducir la presión arterial.

3.3. Test de mesa basculante.

A pesar de que se recomendó la realización del test de mesa basculante a todos los pacientes con síncope, se llevó a cabo finalmente en 44 (46,8%).

La respuesta a la basculación, según la definición del apartado de métodos, fue: hipotensión ortostática en 17 pacientes (38,6%), taquicardia postural en 5 (11,4%) y presencia de síncope en 33 (75,0%). La sensibilidad, por tanto, de la prueba para el diagnóstico de síncope no cardiogénico en esta muestra es del 75%, con una tasa de falsos negativos del 25%. Se utilizó nitroglicerina en la mayor parte de los casos - en 39 (88,6%)-, y en la mayoría de los casos (31, 93,9%) los síncope se produjeron precisamente tras la administración de sublingual de esta medicación. El tiempo medio desde el inicio del test hasta el síncope fue de 23 (6) minutos y desde la administración de nitroglicerina de 5 (3) minutos. Las clasificaciones VASIS y Brignole se

muestran en la tabla R5. De los pacientes a los que se realizó mesa basculante, dos terceras partes (33 de 44; 75%) presentaron síncope.

Según la clasificación de VASIS, el tipo más frecuente de síncope, con amplia diferencia, fue el vasodepresor (tipo III), que se presentó en más de la mitad de los pacientes (54,5%) que perdieron el conocimiento durante la prueba. Le siguieron en frecuencia el mixto (tipo I) y el cardioinhibidor con asistolia (tipo IIb). El cardioinhibidor sin asistolia fue muy poco prevalente (6,1%).

Según la clasificación de Brignole, el tipo más frecuente de síncope fue el típico vasovagal, que se presentó en más de la mitad de los pacientes del grupo síncope a los que se realizó mesa basculante (60,6%). La frecuencia de los diferentes tipos de síncope se presentan en la tabla R5.

Tabla R5. Clasificaciones de VASIS y Brignole (grupo con síncope, n=44)

VASIS	
- Tipo I (mixto), n(%)	9 (27,3)
- Tipo IIa (cardioinhibidor sin asistolia, n(%))	2 (6,1)
- Tipo IIb (cardioinhibidor con asistolia),n(%)	4 (12,1)
- Tipo III (vasodepresor), n (%)	18 (54,5)
Brignole	
- Típico vasovagal, n (%)	20 (60,6)
- Disautonomía, n (%)	8 (24,2)
- Intolerancia ortostática, n (%)	5 (15,2)

En la tabla R6, se muestran las diferencias en las características clínicas básicas de los pacientes a los que se les realizó y a los que no se realizó el test. Únicamente se encontró una edad media 2 años superior y una mayor prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus en el grupo al que no se practicó el test con respecto al que sí se le realizó. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre grupos según se sometieran o no a mesa basculante (log-rank test de 0,115, p=0,734; ver figura A1 en apéndice). Todo

ello hace suponer que el grupo al que se realiza el test de la mesa basculante puede ser representativo del grupo total.

Tabla R6. Características basales de los grupos según la realización o no de test de mesa basculante.

	Grupo con mesa basculante (n=44)	Grupo sin mesa basculante (n=50)	
Edad (años)	77 (7)	79 (7)	0,125
Sexo varón, n(%)	21 (47,7)	21 (42,0)	0,577
Hipertensión arterial, n(%)	21 (47,7)	34 (68,0)	0,047
Fumador actual, n(%)	4 (9,1)	3 (6,0)	0,702
Exfumador, n(%)	6 (13,6)	7 (14,0)	0,959
Hipercolesterolemia, n(%)	21 (47,7)	15 (30,0)	0,078
Diabetes mellitus, n(%)	5 (11,4)	11 (22,0)	0,171

3.4. Ecocardiograma basal.

Los valores más importantes encontrados en el ecocardiograma basal se señalan en la tabla R7.

Tabla R7. Características basales ecocardiográficas, grupo control y grupo síncope

	Control (n=30)	Síncope (n=94)	
Fración de eyección (%)	63 (8)	65 (6)	0,151
VTD indexado (mL/m2)	42,8 (14,7)	40,6 (11,1)	0,402
VTS indexado (mL/m2)	16,3 (9,2)	14,3 (5,1)	0,140
VS indexado (mL/m2)	34,2 (10,2)	37,0 (7,5)	0,140
Onda E (cm/s)	75 (19)	68 (14)	0,095
Onda A (cm/s)	87 (14)	92 (18)	0,167
E/A	0,87 (0,24)	0,76 (0,23)	0,038
E/e'	11,1 (3,0)	12,5 (4,8)	0,064
Función del VD			
Sa (cm/s)	12,0 (2,3)	13,1 (2,4)	0,049
TAPSE (cm)	21,7 (3,3)	20,8 (4,0)	0,285
MPI	0,35 (0,09)	0,40 (0,16)	0,111
Strain (%)	24,7 (3,8)	24,4 (6,0)	0,853
Volumen AI indexado (mL/m2)	37,1 (11,1)	37,6 (10,2)	0,128

AI: aurícula izquierda; MPI: myocardial performance index; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursión; VD: ventrículo derecho; VS: volumen sistólico; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico;

Los parámetros indicadores de la función diastólica son diferentes entre los 2 grupos, con un cociente de los valores de E y A (E/A) inferior en el grupo con síncope y un cociente E/e' superior en este mismo grupo. Existe una relación lineal significativa, ya conocida y descrita en la literatura, entre el cociente E/A y la edad ($r=0,27$; $p=0,004$, ver figura A2 en apéndice) y entre el cociente E/e' y edad ($r=0,32$; $p<0,001$, ver figura A3 en apéndice). Un cociente E/e' >15, altamente específico de elevada precarga ventricular izquierda y criterio diagnóstico de primer orden de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal, se da en el 14,3% del grupo control y en el 21,1% del grupo con síncope, $p=0,426$ ($n=28$ y $n=90$ respectivamente). Cuando las diferencias entre grupos en los valores de E/A y E/e' (valor β) se ajustan a los valores de edad que desequilibran los 2 grupos, las diferencias dejan de ser estadísticamente significativas (ver tabla R8).

Se encontró, asimismo, una diferencia estadísticamente significativa en el valor de la velocidad del anillo tricuspídeo (Sa). Este parámetro estima la función sistólica del ventrículo derecho a la que contribuye en mayor medida el acortamiento longitudinal que el radial. Sin embargo, la "peor" función ventricular derecha del grupo control no se confirma en ninguno de los parámetros adicionales utilizados.

Tabla R8. Diferencias ajustadas a la edad en valores de función diastólica

	β	P
E/A	0,67	0,483
E/e'	-0,08	0,138

3.5. Ecocardiograma tras nitroglicerina.

Se compararon los cambios inducidos por la nitroglicerina en los parámetros ecocardiográficos del grupo control con respecto al grupo con síncope. Se utilizó la diferencia entre el parámetro basal y el estimado tras la nitroglicerina. Los resultados se muestran en la tabla R9.

Tabla R9. Cambio inducido por NTG en la funcionalidad del VD.

	Control	Síncope	
Sa (cm/s) (n=28; n=84)	-0,75 (1,73)	-0,19 (2,16)	0,218
TAPSE (cm) (n=26; n=80)	1,61 (2,48)	0,79 (3,67)	0,198
MPI (n=28; n=82)	-0,10 (0,15)	-0,08 (0,17)	0,663
Strain (%) (n=12; n=51)	2,11 (3,41)	2,08 (6,36)	0,990
VTI-VD (cm/s) (n=12; n=51)	0,38 (2,04)	-0,13 (2,20)	0,318

MPI: myocardial performance index; NTG: nitroglicerina; Sa velocidad de acortamiento longitudinal del anillo tricúspide; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; VD: ventrículo derecho; VTI: velocity time integral del tracto de salida del ventrículo derecho.

No se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos en los parámetros que estimaban la función ventricular derecha tras la administración de nitroglicerina. Existe una gran dispersión de las diferencias entre grupos.

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los cambios en el diámetro de la vena cava inferior: 2,9 mm (2,7) en el grupo control vs. 2,4 mm (2,4) en el grupo con síncope, $p=0,321$. No existían diferencias significativas en los cambios en la compliancia arterial sistémica entre los 2 grupos: 0,34 (0,09) en el grupo control vs. 0,34 (0,09) en el grupo con síncope, $p=0,802$.



Figura R1. Curvas de strain longitudinal del ventrículo derecho obtenidas mediante speckle tracking 2D. Obsérvese que a pesar de existir diferencias regionales en el strain longitudinal, el global (curva discontinua) no cambia significativamente.

3.6. Electrocardiograma.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la amplitud del voltaje de Cornell: 15,4 (5,5) mm en grupo control vs. 15,4 (8,6) mm en el grupo con síncope, $p=0,996$).

3.7. Analítica de sangre.

Los resultados más importantes de la analítica realizada a los pacientes se muestran en la tabla R10.

Tabla R10. Comparación de los resultados analíticos en ambos grupos.

	Control (n=30)	Síncope (n=94)	
Hemoglobina (g/dL)	14,0 (0,9)	13,6 (1,4)	0,080
Creatinina (mg/dL)	0,83 (0,18)	0,96 (0,31)	0,006
GFR (mL/min)	76 (23)	61 (22)	0,002
LDLc (mg/dL)	110,2 (25,8)	112,6 (30,8)	0,723
HDLc (mg/dL)	65,2 (18,9)	64,0 (21,4)	0,803

GFR: glomerular filtration rate

Existe una importante diferencia entre grupos en los niveles sanguíneos de creatinina y, en consecuencia, en la tasa de filtrado glomerular estimada (GFR). Teniendo en cuenta el desequilibrio en la edad media presente entre los 2 grupos y la existencia de una relación ampliamente descrita en la literatura entre edad y GFR, se analizó si efectivamente en esta muestra se encontraba o no una relación entre síncope y reducción del GFR (ver figura A4 del apéndice).

Cuando se ajustó la diferencia de GFR al desequilibrio de edad entre grupos, la diferencia siguió resultando estadísticamente significativa, con un valor de $\beta=-7,9$, $p=0,05$. Un mayor número de individuos tenían un GFR <60 mL/min (insuficiencia renal crónica grado 3 o superior) en el grupo con síncope respecto al grupo control: 8 (27,6%) vs. 46 (49,5%), $p=0,038$.

La diferencia en los niveles de hemoglobina entre los grupos, aunque aparentemente de escasa relevancia clínica, puede ser explicada por la relación entre los niveles de hemoglobina, la edad y la función renal: a mayor edad y mayor deterioro de la función renal, menor nivel de hemoglobina (ver figuras A5 y A6 del apéndice). La diferencia entre grupos en los niveles de hemoglobina se atenúa cuando se ajusta a la edad ($\beta=-0,15$, $p=0,568$), el GFR ($\beta=-0,14$, $p=0,615$) o a ambos simultáneamente, con una diferencia entre grupos mínima: $\beta=-0,01$, $p=0,746$).

En la determinación de anticuerpos onconeurales en el suero de los pacientes de ambos grupos mediante técnicas de inmunotransferencia con antígenos recombinantes, únicamente se obtuvo un resultado positivo. Se trata de una mujer de 82 años, de 50 kg de peso y 150 cm de talla, con antecedentes personales de hipertensión arterial y diabetes mellitus y familiares de cáncer (en

el caso de un hermano). En total había presentado 2 episodios sincopales, 9 meses y 2 meses antes de su inclusión en el estudio. En el último de ellos no tuvo pródromos ni síntomas vegetativos, aunque sí relajación de esfínteres, y como resultado de la pérdida de conciencia, traumatismo sobre el brazo izquierdo con fractura ósea. En la anamnesis en relación con síntomas de disautonomía, únicamente refería sensación de boca seca frecuente. Se encontraba en tratamiento habitual con antihipertensivos (betabloqueantes, calcioantagonistas, antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos), antidiabéticos orales (sulfonilureas) y benzodiazepinas. En el Holter que se le realizó presentaba únicamente rachas de taquicardia auricular no sostenidas y extrasistolia ventricular frecuente con algunas parejas ventriculares. En la analítica se constató una anemia normocítica normocrómica ligera (hemoglobina de 11,6 g/dL), una glucemia basal de 127 mg/dl, un aclaramiento de creatinina de 34,24 ml/min, un colesterol total de 221 mg/dL, un LDL colesterol de 88 mg/dL y un HDL colesterol de 113 mg/dL. A esta paciente no se le realizó tilt-test, al no resultar aleatorizada a éste. En la determinación en suero de anticuerpos onconeurales mediante inmunotransferencia con antígenos recombinantes se obtuvo resultado positivo para la presencia de anticuerpos anti-CV2 (en condiciones normales ausentes en pacientes sanos). El resto de anticuerpos (anti-HuD, anti- Ma1, anti-Ma2, anti-Yo, anti-Ri y anti-anfifisina) resultaron negativos. En el momento de finalizar el estudio, la paciente seguía viva, sin recurrencia de episodios sincopales ni diagnóstico de cáncer no conocido.

3.8. Monitorización ambulatoria 24 horas del electrocardiograma.

El registro electrocardiográfico ambulatorio de 24 horas se realizó en 29 individuos del grupo control y en 90 pacientes del grupo con síncope.

No se encontraron diferencias significativas en los resultados obtenidos entre los 2 grupos. Únicamente se encontró una tendencia a cociente LF/HF, menor en el grupo con síncope (ver tabla R11). Esta diferencia dejó de ser

significativa cuando se ajustó al desequilibrio de edad entre grupos, con un valor de $\beta=-0,37$, $p=0,338$.

No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de individuos que tenían un valor de SDNN inferior a 100 ms: 5 en el grupo control (17,2%) vs. 23 (25,6%) en el grupo con síncope, $p=0,359$.

Aunque hubo diferencias notables en la presencia de arritmias entre los 2 grupos, especialmente de extrasistolia ventricular pareada, no se alcanzó la significación estadística.

Es interesante reseñar que en ningún grupo se detectaron pausas mayores de 2 segundos, bloqueos auriculoventriculares de 2º grado o mayores, o taquicardia ventricular sostenida.

Tabla R11. Resultado del registro electrocardiográfico ambulatorio de 24 horas.

	Control (n=29)	Síncope (n=90)	
Tiempo de registro (min)	1323 (90)	1331 (66)	0,592
Variabilidad de la FC			
SDNN (ms)	127 (31)	120 (31)	0,261
Total power	2095 (1789)	1844 (1116)	0,371
VLF	1454 (1173)	1255 (714)	0,273
LF	432 (422)	379 (295)	0,456
HF	186 (239)	183 (212)	0,949
LF/HF	3,46 (1,80)	2,82 (1,80)	0,097
Arritmias detectadas			
TA no sostenida, n(%)	14 (48,3)	53 (58,9)	0,316
TA sostenida, n(%)	1 (3,4)	1 (1,1)	0,430
Fibrilación auricular, n(%)	2 (6,9)	1 (1,1)	0,147
Extrasistolia ventricular, n(%)	4 (13,8)	15 (16,7)	1,000
Parejas ventriculares, n(%)	2 (6,9)	15 (16,7)	0,237
TV no sostenida, n(%)	2 (6,9)	3 (3,3)	0,594

FC: frecuencia cardiaca; TA: taquicardia auricular; TV: taquicardia ventricular. Resto de abreviaturas ver métodos.

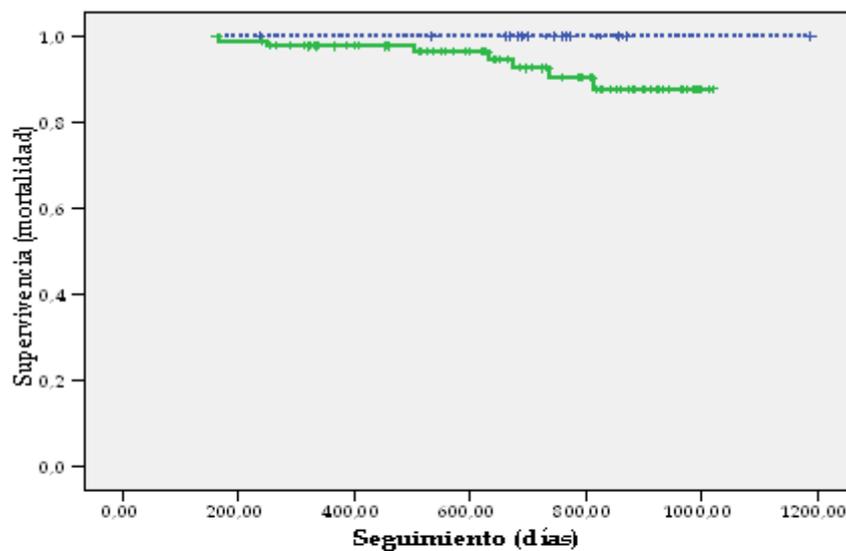
3.9. Seguimiento clínico

El seguimiento mediano fue de 708 días (intercuartil 25/75: 554-856 días). Ningún paciente falleció en el grupo control y se registraron 7 muertes (7,6%) en el grupo con síncope, lo que supone una tasa de mortalidad media anual de 4,15 %/año. En el grupo control 3 pacientes fueron diagnosticados de cáncer

(10,3%), contra 12 (13,2%) en el grupo con síncope ($p=1,000$). Dos de los cánceres diagnosticados en el grupo control fueron de piel, sin encontrarse un tipo específico en el grupo con síncope (se diagnosticaron leucemia, gastrointestinales, de pulmón, laringe, próstata, tiroides, vejiga y útero).

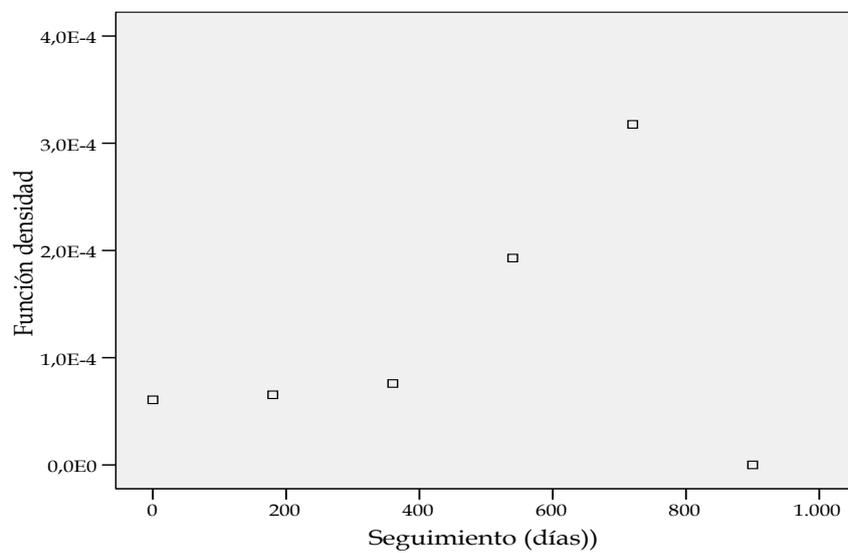
Únicamente un paciente del grupo con síncope precisó la implantación de marcapasos durante el seguimiento. Las gráficas de supervivencia se muestran en las figuras R2 y R3. Aunque existe una clara tendencia a un incremento de mortalidad en el grupo con síncope, la diferencia no llega a ser estadísticamente significativa (log-rank test $\chi^2=2,6$, $p=0,106$).

Figura R2. Curvas de Kaplan Meier de mortalidad. Log Rank-test con $p=0,106$.



En la figura R3 se muestra la función de densidad de la gráfica de supervivencia libre de muerte en el seguimiento.

Figura R3. Función de densidad de las curvas de supervivencia libre de muerte.



Se comparó la tasa de mortalidad anual encontrada en la muestra (4,15%/año) con la de la población general de >65 años en Castilla y León (ver tabla R12).

Tabla R12. Tasa de mortalidad anual por cada 100 habitantes según la edad en Castilla y León*

Edad	Tasa de mortalidad/100 habitantes/año
65+	1,0
70+	1,6
75+	2,8
80+	5,1
85+	9,8
90+	17,3
95+	30,9

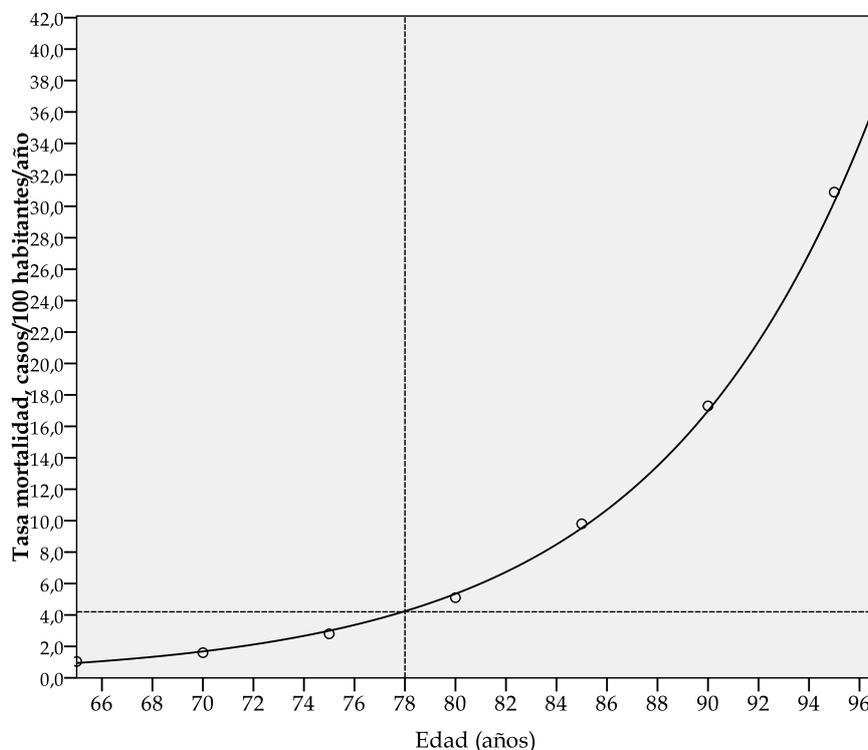
*<http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/p319a/serie/10/&file=01002.px&type=pcaxis&L=0>

La tasa de mortalidad anual se ajusta con precisión a una curva exponencial ($R^2=0,998$, $p<0,001$; ver figura R4) de fórmula:

$$y=4,25*10^{-4}e^{0,118X}$$

La tasa de mortalidad anual correspondiente a la población con edad media de 78 años (señalado en la gráfica con líneas discontinuas) es de 4,2%/año con un intervalo de confianza entre 0,2-8,2%/año ($p=ns$), coincidente con la tasa de mortalidad obtenida en la muestra del estudio. Por lo tanto, no se encuentran diferencias en el pronóstico en cuanto a mortalidad en la población general respecto a la población que presenta síncope no cardiogénico después de los 65 años de edad.

Figura R4. Tasa de mortalidad anual en la población de Castilla y León. Regresión exponencial.



Ningún paciente del grupo con síncope con GFR >60 mL/min fallece en el seguimiento. Si se analiza únicamente el grupo con GFR >60 mL/min (n=21 en grupo control y n=27 en el grupo con síncope), ningún individuo incluido en el estudio fallece en el seguimiento. Las diferencias en la edad media también dejan de ser significativas: 73 (5) años en el grupo control y 74 (6) años en el grupo con síncope, p=0,496.

En el análisis multivariante (regresión de Cox), ninguna variable se asoció independientemente a la mortalidad en ninguno de los modelos analizados, ni tampoco se encontraron interacciones significativas con la edad (p=0,105) o con el valor de GFR (p=0,254). Los intervalos de confianza son muy amplios en los modelos analizados, lo cual muestra que los modelos son poco “parsimoniosos” y no se muestran en los resultados.

3.10. Análisis de propensión.

Los 30 individuos sanos incluidos en el estudio se equipararon mediante análisis de “propensión” con un (ratio 1:1 o 1:2) grupo de pacientes atendiendo a la edad y al sexo. Las diferencias del análisis de propensión antes de la equiparación entre los 2 grupos eran de 0,06888, $p=0,005$ y tras la selección de 55 pacientes fue de 0,00566, $p=0,817$.

Como era de esperar, los 2 grupos formados son equiparables en edad y sexo, con una edad en el grupo control de 74 (5) años vs. 74 (5) años en el grupo con síncope, $p=0,826$. Un 36,7% de los pacientes fueron varones en el grupo control contra un 38,2% en el grupo con síncope, $p=0,890$.

No se hallaron diferencias en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (ver tabla R13), aunque sí un desequilibrio entre grupos en la frecuencia de diabetes mellitus, notablemente superior en los pacientes con síncope, con una diferencia de porcentajes de 11,2%. En la misma tabla se muestran las diferencias en las prevalencias de antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, muerte súbita, cáncer y síncope, sin diferencias significativas entre grupos.

Tabla R13. Características basales clínicas, grupo control y grupo síncope

	Control (n=30)	Síncope (n=55)	
Hipertensión, n(%)	13 (43,3)	29 (52,7)	0,408
Fumador, n(%)	2 (6,7)	7 (12,7)	0,483
Hipercolesterolemia, n(%)	11 (36,7)	21 (38,2)	0,890
Diabetes, n(%)	1 (3,3)	8 (14,5)	0,150
AF cardiopatía isquémica, n(%)	5 (16,7)	11 (20,0)	0,707
AF muerte súbita, n(%)	3 (10,0)	10 (18,2)	0,366
AF cáncer, n(%)	16 (53,3)	26 (47,3)	0,593
AF síncope, n(%)	0 (0)	2 (3,6)	0,538

AF: antecedentes familiares

No existían diferencias en las cifras de presión arterial basal entre los 2 grupos, aunque la presión arterial sistólica media fue superior en 6 mmHg en

el grupo control, con una cifra de 154 (20) mmHg vs. 148 (19) mmHg en el grupo síncope, $p=0,222$. Las cifras de presión diastólica fueron de 79 (10) mmHg vs. 79 (11) mmHg, respectivamente, $p=0,755$.

Los datos más relevantes en el estudio ecocardiográfico se señalan en la tabla R14. Los 2 grupos estaban bien equiparados salvo en el volumen sistólico ventricular izquierdo, superior en el grupo síncope en 3,3 mL/m² (aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística) y en la velocidad del anillo tricúspide, mayor en 1 cm/s en el grupo síncope, nuevamente sin significación estadística.

Tabla R14. Características basales ecocardiográficas, grupo control y grupo síncope

	Control (n=30)	Síncope (n=55)	
Fración de eyección (%)	63 (8)	64 (6)	0,479
VTD indexado (mL/m²)	42,8 (14,7)	42,1 (10,3)	0,821
VTS indexado (mL/m²)	16,3 (9,2)	15,2 (4,7)	0,487
VS indexado (mL/m²)	34,2 (10,2)	37,5 (6,5)	0,093
Onda E (cm/s)	74,5 (18,9)	69,6 (15,4)	0,219
Onda A (cm/s)	87,3 (13,8)	90,0 (19,1)	0,509
E/A	0,87 (0,24)	0,80 (0,25)	0,259
E/e'	11,1 (3,0)	12,2 (4,4)	0,247
Función del VD			
Sa (cm/s)	12,0 (2,3)	13,0 (2,2)	0,064
TAPSE (cm)	21,7 (3,3)	21,2 (3,8)	0,570
MPI	0,35 (0,09)	0,36 (0,10)	0,420
Strain (%)	24,7 (3,8)	25,6 (5,8)	0,614
Volumen AI indexado (mL/m²)	37,1 (11,1)	36,5 (10,3)	0,829

AI: aurícula izquierda; MPI: myocardial performance index; TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excursión; VD: ventrículo derecho; VS: volumen sistólico; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico

No se encontraron diferencias significativas en el resultado del registro ambulatorio electrocardiográfico de 24 horas. La variabilidad de la frecuencia cardiaca fue superponible en ambos grupos, con un valor de 127,3 (31,5) ms en el grupo control contra 123,2 (31,7) ms en el grupo con síncope ($p=0,575$).

En la tabla R15 se muestran los datos más relevantes obtenidos de la analítica sanguínea.

Tabla R15. Resultados de la analítica entre los 2 grupos.

	Control (n=30)	Síncope (n=55)	
Hemoglobina (g/dL)	14,0 (0,9)	13,6 (1,3)	0,140
Creatinina (mg/dL)	0,83 (0,18)	0,93 (0,31)	0,117
GFR (mL/min)	76,0 (23,1)	66,4 (21,0)	0,057

GFR: glomerular filtration rate

Nuevamente se encuentra una asociación entre disfunción renal (grado 3 o superior) y la presencia de síncope no cardiogénico en el anciano, a pesar de la buena equiparación en edad y sexo de los 2 grupos. Los pacientes con síncope tienen una tendencia a niveles de aclaramiento inferior con una diferencia de 9,6 mL/min que, aunque no significativa, muestra una clara tendencia a la significación. De esta manera, un 25,0% de los pacientes del grupo control y un 40,4% del grupo síncope (en total 84 casos, en 1 caso no calculado el GFR) presentan un GFR <60 mL/min (insuficiencia renal grado 3 o superior), diferencia notable aunque estadísticamente no significativa (con $p=0,150$).

La distribución en los dos grupos del tratamiento farmacológico administrado se muestran en la tabla R16. Es preciso resaltar la diferencia estadísticamente significativa entre ambos en dos grupos farmacológicos: los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los fármacos antiagregantes (fundamentalmente aspirina).

Tabla R16. Tratamiento farmacológico en los 2 grupos.

	Control (n=30)	Síncope (n=55)	
β-bloqueantes, n(%)	0 (0,0)	3 (5,5)	0,549
Antagonistas del calcio, n(%)	3 (10,0)	4 (7,3)	0,693
Nitratos, n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
IECA, n(%)	4 (13,3)	6 (10,9)	0,737
ARA-II, n(%)	2 (6,7)	13 (23,6)	0,050
α-bloqueantes, n(%)	2 (6,7)	1 (1,8)	0,283
Antiagregantes, n(%)	0 (0,0)	12 (21,8)	0,007
Diuréticos, n(%)	9 (3,0)	13 (23,6)	0,522
Hipolipemiantes, n(%)	5 (16,7)	16 (29,1)	0,204
Anitidiabéticos orales, n(%)	0 (0,0)	5 (9,1)	0,156
Insulina, n(%)	0 (0,0)	1 (1,8)	1,000
Benzodiacepinas, n(%)	5 (16,7)	11 (20,0)	0,360
Antidepresivos, n(%)	0 (0,0)	3 (5,5)	0,549
IRS, n(%)	2 (6,7)	4 (7,3)	1,000

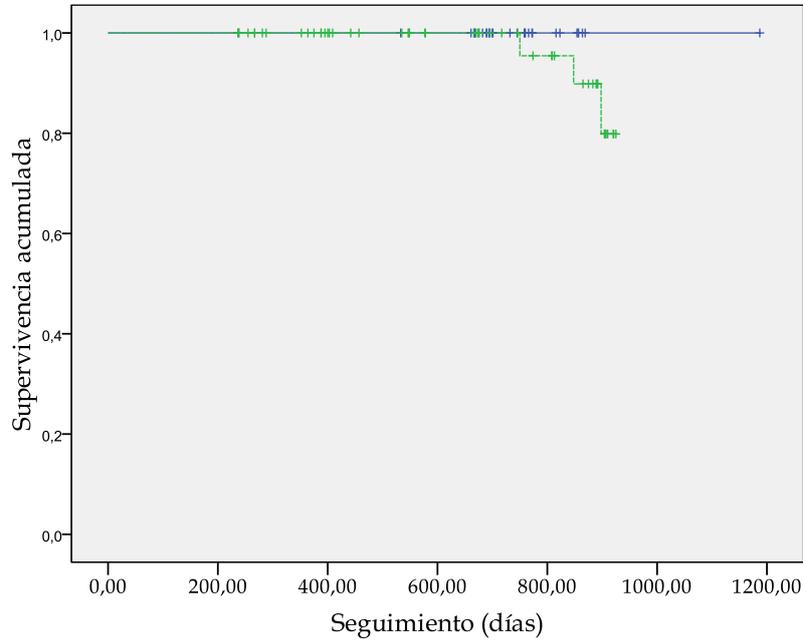
ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IRS: inhibidores de la recaptación de la serotonina.

En conjunto, 13 (43,3) pacientes del grupo control recibían algún tratamiento que potencialmente podría reducir la presión arterial, en contra de 23 (41,8%) del grupo con síncope, $p=0,691$.

La mediana de seguimiento fue de 700 días (IQ 25/75 533-856). En este periodo, 3 (10,3%) pacientes con síncope vs. 4 (7,4%) del grupo control fueron diagnosticados de cáncer, $p=0,893$.

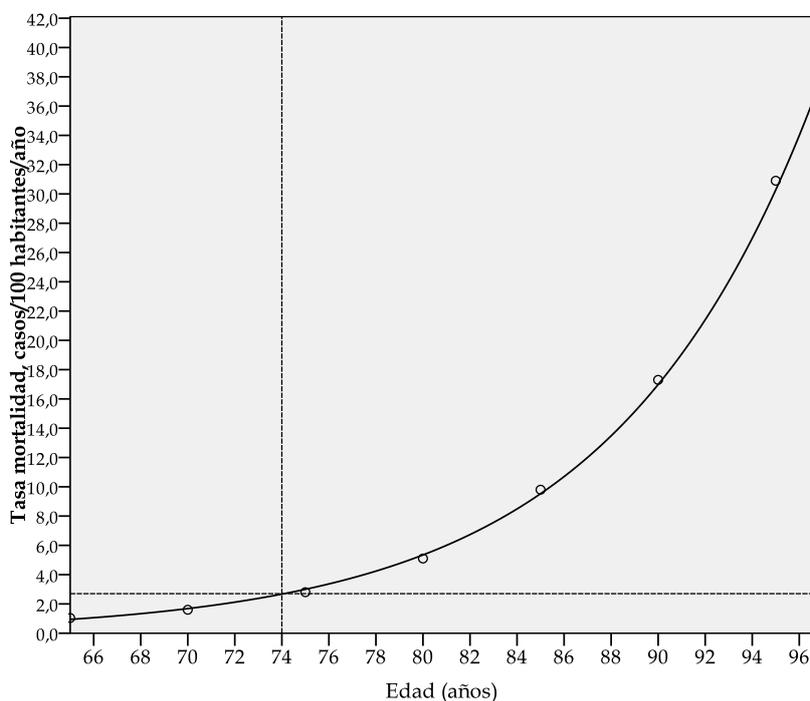
Tres (5,5%) pacientes del grupo síncope fallecieron durante el seguimiento, contra 0 (0,0%) del grupo control. Las curvas de supervivencia se muestran en la figura R5. No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad en el seguimiento en los 2 grupos (log-rank test de 1,080, $p=0,299$).

Figura R5. Supervivencia libre de eventos en el grupo control (línea continua) y en el grupo síncope (línea discontinua). Log-rank test: 1,080, $p=0,299$.



La tasa de mortalidad anual correspondiente al grupo con síncope fue de 3,2%/año, similar a la de la población general de esta edad en esta zona geográfica (ver figura R6).

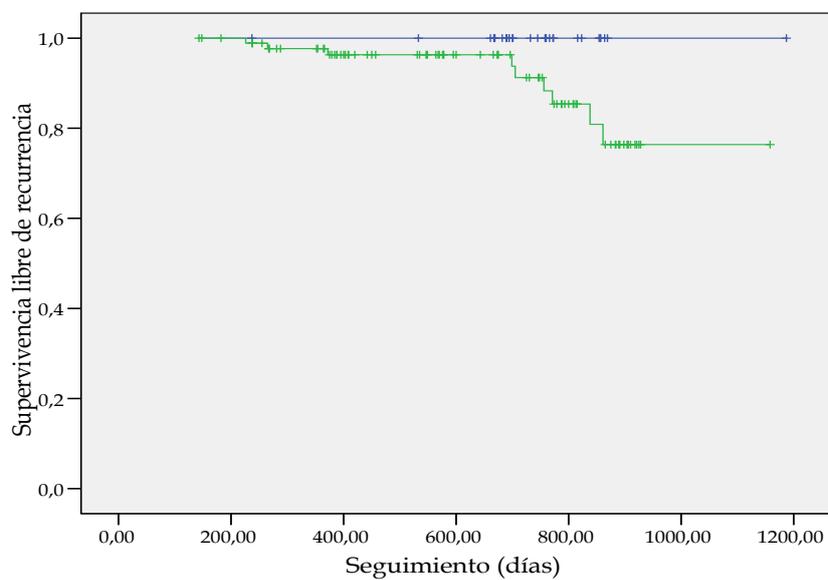
Figura R6. Tasa de mortalidad en la población general de Castilla y León.



Se detectaron 9 recurrencias (9,8%) en el grupo con síncope durante el periodo de seguimiento y ninguna (0,0%) en el grupo control. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($\log\text{-rank}=3,22$; $p=0,073$), aunque existe una clara tendencia, como era de esperar, a la mayor aparición de síncope en los pacientes que ya han presentado uno con anterioridad (ver figura R7). La tasa de incidencia media de recurrencia del síncope se sitúa en el 6,05%/año.

Curiosamente, los 7 pacientes que fallecen, pertenecen al grupo sin recurrencia del síncope.

Figura R7. Curvas de Kaplan Meier (libres de recurrencia de síncope) entre el grupo control y el grupo síncope. $P=0,073$



4.4. APÉNDICE.

FIGURA A1. Supervivencia libre de muerte en el seguimiento según la realización o no (línea discontinua) del test de mesa basculante.

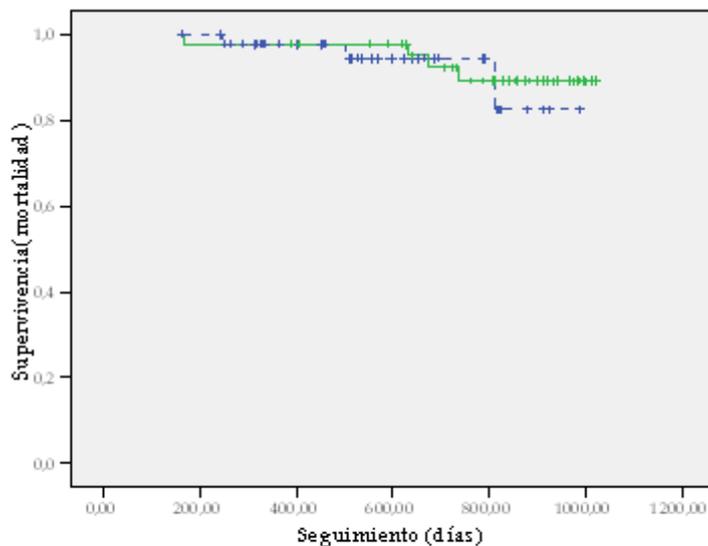


FIGURA A2. Relación lineal entre el cociente E/A y la edad. $R=0,27$, $p=0,004$.

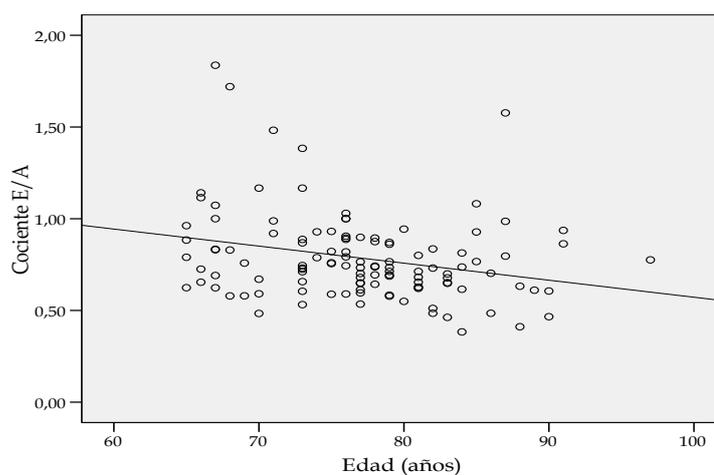


FIGURA A3. Relación lineal entre el cociente E/e' y la edad. $R= 0,32$, $p<0,001$.

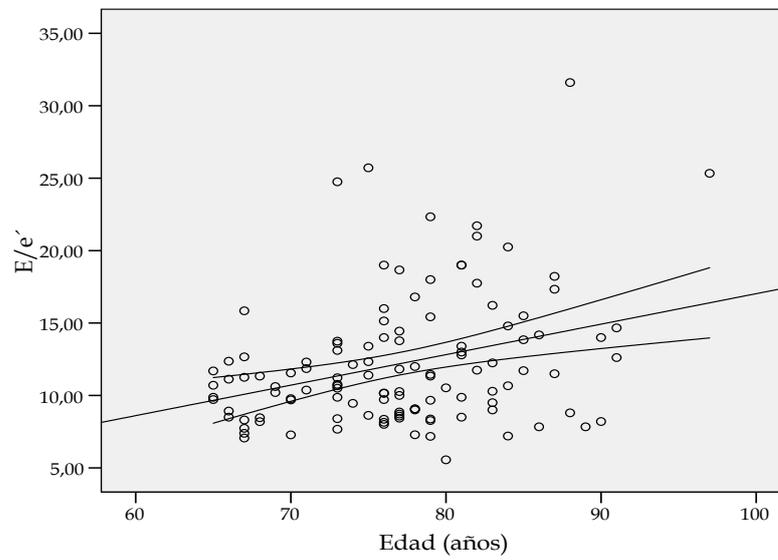


FIGURA A4. Relación lineal y exponencial (ambas $p< 0,001$) entre la tasa de filtrado glomerular y la edad de los pacientes.

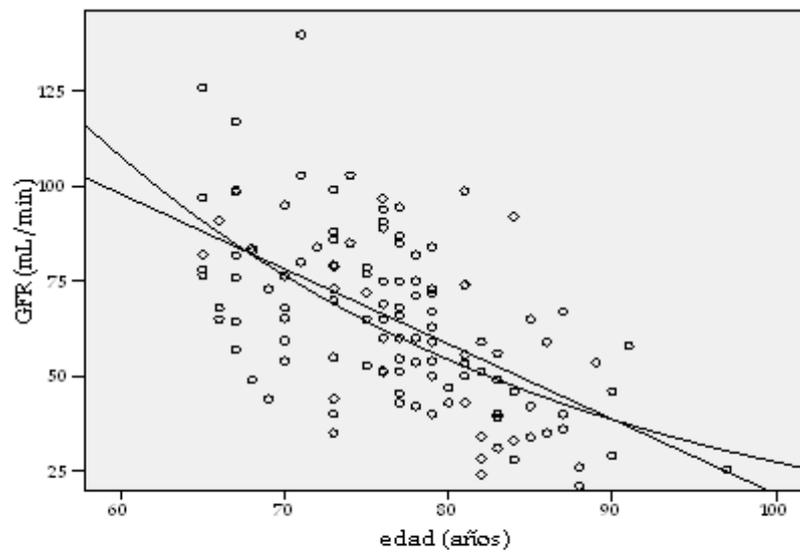


FIGURA A5. Relación entre nivel de hemoglobina y edad. $R=0,34$, $p<0,001$.

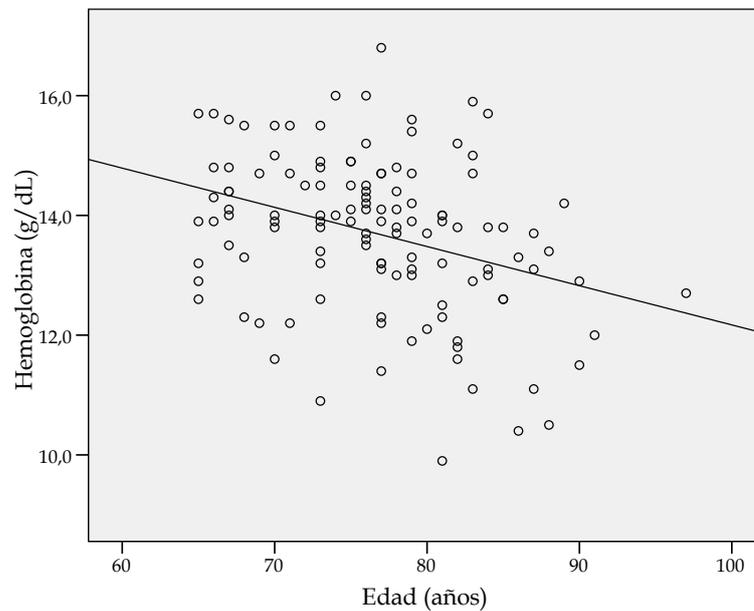
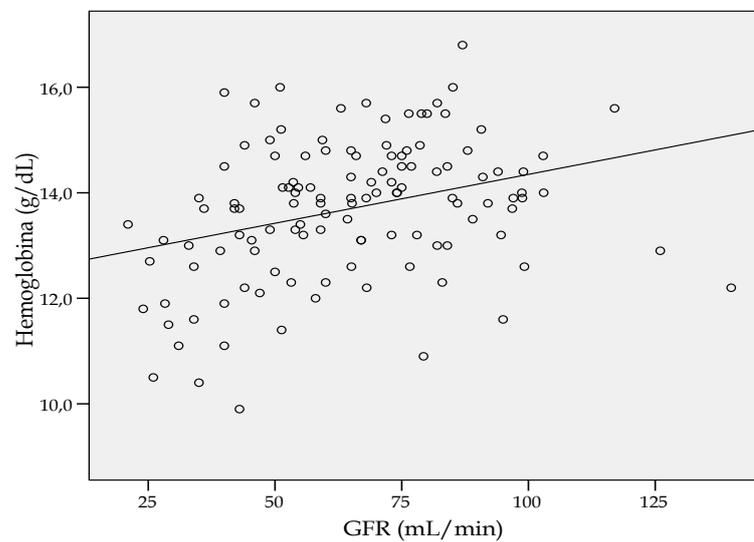


FIGURA A6. Relación entre nivel de hemoglobina y GFR. $R=0,32$, $p<0,001$.



DISCUSIÓN

El síncope es un proceso fisiopatológico con un importante impacto epidemiológico, social, sanitario y económico en la población de todas las edades en general, y en la anciana en particular^{1, 116}. Constituye una entidad en algunas ocasiones difícil de situar en la estrecha zona fronteriza que separa por un lado lo que pudiera considerarse una respuesta fisiológica del organismo y por otro, un proceso que motiva y del que se derivan a menudo situaciones patológicas relevantes. Es por esta incertidumbre en relación con sus mecanismos, opciones terapéuticas e implicaciones pronósticas, y por la considerable frecuencia con que se presenta en la población anciana, por lo que recientemente se ha despertado un interés creciente en este campo de investigación. La evidencia hasta la fecha procede de estudios realizados en la mayor parte de los casos en poblaciones jóvenes, siendo muy escasos los datos y conclusiones referentes a la población anciana¹¹⁷. En el presente estudio realizado en este subgrupo poblacional, hemos obtenido resultados superponibles a la evidencia publicada hasta el momento en la literatura científica, pero también interesante información no descrita hasta la fecha que creemos ha de ser objeto de reflexión presente y futura.

El objetivo principal del estudio era valorar si la mortalidad global en los pacientes con edad mayor o igual a 65 años que han sufrido un episodio sincopal neuromediado es superior a la del mismo grupo de edad que no lo ha presentado. No se encontraron diferencias en supervivencia entre ambos grupos, lo que confiere a este tipo de pacientes con síncope no cardiogénico un pronóstico similar al de la población sana del mismo grupo de edad. No se encontró ninguna variable predictora de mortalidad, aunque sí una asociación significativa entre disfunción renal (grado 3 o superior) y la presencia de síncope no cardiogénico en el anciano, tras una adecuada equiparación en edad y sexo entre los 2 grupos.

Otro de los objetivos fundamentales del estudio era considerar la posibilidad de que en pacientes mayores de 65 años un episodio sincopal neuromediado fuera la primera manifestación de un cáncer no diagnosticado

hasta la fecha. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de tumores en ambos grupos poblacionales, aunque sí se observó una tendencia hacia una mayor frecuencia de diagnósticos en los individuos que habían presentado un episodio sincopal neuromediado. En tan sólo uno de los integrantes del grupo síncope se documentó la presencia de anticuerpos onconeurales en plasma, sin que esta paciente desarrollara cáncer en el seguimiento. Por tanto no parece que la determinación de este tipo de anticuerpos en los pacientes con síncope permita diagnosticar precozmente tumores ocultos.

Los hallazgos de nuestro estudio no permiten apoyar la teoría ventricular, propuesta tradicionalmente como una forma de explicación de los mecanismos implicados en la fisiopatología del síncope vasovagal. Esto debería hacernos reflexionar sobre la incertidumbre que todavía existe en torno a este campo y debería motivar futuras investigaciones con objeto de profundizar en mecanismos hasta la fecha poco aclarados del síncope vasovagal.

Por último, la elevada prevalencia de tratamiento hipotensor, acorde con la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular en este grupo de edad, probablemente sea un factor predisponente o precipitante, pero no justifica “per sé” los episodios de pérdida de conciencia en estos pacientes.

Características basales de la población de estudio.

Existen dos características basales de la población de estudio que merecen ser mencionadas por su relevancia en la interpretación de los resultados: la edad y la presencia de diabetes mellitus. Se trata de una población con una edad media de 78 (7) años, bastante superior a la edad media de los estudios publicados hasta la fecha de síncope neuromediado, que suele encontrarse en torno a los 60 años. Incluso en estudios, como el de Sarasin et al.¹¹⁸, en los que la población tiene una edad media superior al resto, el

porcentaje de pacientes ≥ 65 años era inferior al 50% y el de pacientes ≥ 75 años únicamente alcanzaba el 20%. En consecuencia, nos hallamos ante poblaciones con características demográficas poco comparables a las de la nuestra, toda ella ≥ 65 años y con un 65% de pacientes con edad ≥ 75 años. La escasa evidencia publicada hasta la fecha en relación con el síncope neuromediado en la población anciana, hace difícil la comparación de los resultados obtenidos en nuestro estudio con los ya descritos la literatura científica. La edad en el grupo síncope es superior en una media de 4 años a la del grupo control, con diferencias estadísticamente significativas. La edad clásicamente ha sido considerada como un factor predictor de mortalidad en el seguimiento de los pacientes con síncope. Los datos del estudio de Soteriades et al.¹ realizado sobre un subgrupo de la población del Framingham Heart Study con una edad media de 65,8 años y un 48% de varones que habían presentado síncope (incluyendo en el análisis todas las etiologías, con un 42% de diagnósticos de síncope neuromediado) revelaban tasas superiores de muerte súbita en edades avanzadas, sugiriendo que la edad pudiera constituir un marcador de comorbilidad condicionante de un riesgo superior de arritmias y muerte. Se han desarrollado múltiples scores para la estratificación del riesgo del síncope, en algunos de los cuales se incluye la edad como factor predictor. Sarasain et al.¹¹⁸ elaboraron un score integrado por una serie de predictores de causa arrítmica en pacientes con síncope de mecanismo no aclarado, entre los que se incluía la edad >65 años. En el estudio EGSYS-2^{119, 120}, la edad fue un predictor de síncope cardiogénico y de mortalidad en el análisis univariante, que no se confirmó cuando se incluyeron en el modelo de regresión logística las variables cardiopatía estructural y electrocardiograma anormal. Colivicchi et al.¹²¹ desarrollaron el OESIL Risk Score, según el cual la mortalidad a un año se incrementaba en pacientes mayores de 65 años, con historia de enfermedad cardiovascular, ausencia de pródromos y electrocardiograma patológico. Otros scores de riesgo propuestos, como San Francisco Syncope Rule⁶⁵ o Boston Syncope Rule¹²², sin embargo, no incluyen la edad como predictor en la estratificación pronóstica del síncope. Indudablemente la edad avanzada es un

marcador de comorbilidad que condiciona el pronóstico en la población en general y en los pacientes con síncope en particular. En este estudio hemos realizado un análisis estadístico de propensión para hacer más comparables las poblaciones de estudio de los 2 grupos, sin que la edad constituya un sesgo en la interpretación de los resultados.

Por otra parte, en el grupo síncope encontramos una prevalencia superior de diabetes mellitus (17%) a la del grupo control (3%), sin que las diferencias entre ambos alcanzaran la significación estadística. Éste es otro dato que ha de ser tenido en consideración, pues la diabetes mellitus constituye un factor de riesgo cardiovascular ampliamente definido y estudiado¹²³, que además se correlaciona con una mayor incidencia de enfermedad renal crónica¹²⁴. Como más adelante expondremos, los pacientes del grupo síncope presentaban niveles de creatinina en plasma superiores y niveles de filtrado glomerular inferiores a los del grupo control -con diferencias estadísticamente significativas- y una prevalencia de enfermedad renal crónica grado 3 o superior cercana al 50%, con respecto a un 27% en el grupo control. Estas diferencias se mantienen, incluso tras el ajuste estadístico por edad. Es por tanto lógico suponer que la mayor prevalencia de enfermedad renal crónica en estos pacientes pudiera estar en relación con una proporción superior de diabéticos en este grupo (que no alcanzó no obstante la significación estadística).

La frecuencia cardiaca basal en el grupo síncope era superior a la del grupo control, con diferencias estadísticamente significativas. En el estudio de holter de 24 horas, el cociente LF/HF fue significativamente inferior en el grupo síncope, diferencia que no se mantuvo al ajustar el análisis por edad. Todo ello, podría sugerir que en los pacientes con síncope existe una respuesta autonómica simpática atenuada. La inmensa mayoría de los estudios que se han realizado para valorar actividad del sistema nervioso autónomo en pacientes con síncope vasovagal, han estudiado el comportamiento de diversos parámetros de variabilidad de la frecuencia cardiaca en relación con el test de mesa basculante. Ruiz et al¹²⁵ encontraron en jóvenes un incremento del cociente LF/HF (por tanto del balance simpático/parasimpático) desde el

estado basal a la fase de basculación precoz, que no estaba presente en el grupo de mayor edad (≥ 60 años), sugiriendo una respuesta autonómica atenuada en ancianos. Múltiples estudios de test de mesa basculante en pacientes jóvenes con síncope neuromediado han mostrado un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático y los niveles séricos de adrenalina y renina, responsables de una elevación inicial de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en respuesta a la basculación a 60⁰¹²⁶. Previo al síncope, se produce una caída súbita en la actividad simpática, los niveles de noradrenalina, renina y endotelina^{126, 127}. Y tras el episodio de pérdida de conciencia tiene lugar un incremento en el tono vagal y los niveles de vasopresina¹²⁸. Folino et al¹²⁹ estudiaron los diferentes cambios hemodinámicos que se producen en el síncope vasovagal en función de la edad. Constataron en su grupo de mayor edad (>51 años) un discreto incremento en la frecuencia cardíaca, un prematuro descenso en la presión arterial y un aumento retrasado en las resistencias periféricas, que reflejaban una reactividad al ortostatismo pasivo reducida, sugestiva de una respuesta simpática disminuida a nivel de corazón y circulación periférica. No existe evidencia en la literatura que emplee los parámetros de variabilidad de frecuencia cardíaca como marcadores de actividad nerviosa autonómica para valorar si existen diferencias a nivel basal – y por tanto fuera de los episodios espontáneos o inducidos por el test de mesa basculante- entre los pacientes que han sufrido un episodio sincopal y aquéllos que nunca lo han presentado.

Tratamiento farmacológico.

No encontramos grandes diferencias en lo referente al tratamiento farmacológico que estaban tomando los pacientes del grupo síncope con respecto a los del grupo control. Tan sólo constatamos una prevalencia significativamente superior de tratamiento con antiagregantes, y no

significativamente superior de antidiabéticos orales, antagonistas del receptor de aldosterona e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en los pacientes del grupo síncope, con respecto a los controles. Ello podría explicarse en relación con la existencia de una mayor proporción de pacientes diabéticos en el grupo síncope.

Aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en el estudio tomaba alguna medicación antihipertensiva, cifra que es concordante con la prevalencia de hipertensión arterial observada en esta población. Es bien conocido que la medicación hipotensora puede intervenir como factor precipitante del síncope neuromediado en aquéllos pacientes que presentan alteraciones en los mecanismos compensatorios de regulación hormonal y autonómica de la presión arterial¹³⁰. No obstante, no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de tratamiento hipotensor entre ambos grupos que sugirieran que éste, por sí solo, pudiera justificar los episodios sincopales.

Presentación clínica del síncope.

Según los resultados de la anamnesis del episodio en el grupo síncope, un elevado porcentaje de pacientes (aproximadamente un tercio del total) no tuvo síntomas prodrómicos o la duración de éstos fue tan breve que no dio lugar a maniobra disuasoria. En consecuencia, la pérdida de conciencia en una proporción no despreciable de pacientes se acompañó de caída y traumatismo, con la consiguiente morbimortalidad derivada de ello. Estos resultados son concordantes con los estudios realizados recientemente en ancianos⁶³, que revelan que en este grupo poblacional es frecuente que los episodios sincopales pasen inadvertidos, o no se consulten con personal facultativo porque se confundan con caídas accidentales sin previo aviso de mareo o cortejo vegetativo que permita identificar y abortar la pérdida de conciencia.

Consecuentemente el impacto sobre la morbimortalidad de los episodios y el deterioro de la calidad de vida como consecuencia de las caídas y los traumatismos asociados es superior en el grupo de población anciana¹³¹.

La presencia de pródromos se ha descrito como predictor de recurrencia de episodios sincopales en el caso del síncope no cardiogénico¹²⁰. Dada la escasa prevalencia de síntomas previos en nuestra población, cabría esperar una baja proporción de recurrencias en el seguimiento. La tasa de incidencia media acumulada de recurrencias se sitúa en torno al 10% anual en los estudios publicados en la literatura comparables a nuestra población en lo referente a características basales (fundamentalmente edad), tipo de síncope y periodo de seguimiento^{118, 120}. Efectivamente, los resultados que arroja nuestro análisis muestran una incidencia media acumulada de recurrencia del 6% anual (inferior a la comunicada previamente), concordante con una menor presencia de pródromos en este grupo.

Más de la mitad de los pacientes del grupo síncope habían tenido únicamente un episodio previo al que motivó su inclusión en el estudio. Tradicionalmente se han descrito la historia de síncope recurrentes y el número de síncope previos como predictores independientes de recurrencia^{1, 58, 72, 132-134}. Grimm et al.¹³² constataron una relación directa entre el número de episodios de pérdida de conciencia y la historia de recurrencia, con un 90% de pacientes con un episodio único libres de recurrencia a los dos años, y más del 40% de los pacientes con historia de más de 2 episodios previos con síncope recurrente en el seguimiento. En nuestro estudio se constata una incidencia de recurrencias (14% en el análisis estadístico inicial y 9% en el análisis de propensión) en los pacientes con episodios sincopales múltiples (≥ 2) inferior a la previa descrita (mayor del 40%), que es superior a la del subgrupo de pacientes con un episodio previo único (6%) -sin diferencias estadísticamente significativas- y, por lo tanto, concordante con la evidencia de los estudios realizados hasta la fecha en poblaciones con edad media en torno a 60 años^{1, 58, 118, 120, 132, 133}.

Test de mesa basculante.

Puesto que en los pacientes que habían presentado síncope se habían pretendido descartar (en base a la anamnesis y el electrocardiograma) causas cardiovasculares/neurológicas, y la sospecha diagnóstica era de síncope de mecanismo neuromediado, en el diseño original del estudio se planteó la realización del test de mesa basculante a todos los pacientes incluidos en el grupo síncope y a una selección aleatoria de pacientes pertenecientes al grupo control. Finalmente la prueba se llevó a cabo en un número escaso de pacientes, que representan menos de la mitad del total de incluidos (44 pacientes del grupo síncope y 4 pacientes del grupo control), motivo por el cual, los resultados obtenidos han de interpretarse con la limitación que supone este pequeño tamaño muestral. Se valoró la presencia de hipotensión ortostática previo a la realización de la prueba, tal y como se ha definido en los apartados anteriores, encontrándose una elevada prevalencia en ambos grupos, superior en el grupo síncope (en torno al 40%) con respecto al grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas. Llegados a este punto, sería interesante intentar comparar las prevalencias de hipotensión ortostática y medicación hipotensora en ambos grupos, para evaluar si ésta última pudiera contribuir a la primera. Según la evidencia hasta la fecha, un tercio de los pacientes >65 años están tomando 3 o más fármacos hipotensores, y la retirada de éstos se correlaciona con una reducción en la recurrencia de episodios sincopales y caídas consecuentes¹³¹. La prevalencia de tratamiento hipotensor en el grupo seleccionado de pacientes a los que se realizó el test de mesa basculante (similar a la observada en la población total incluida en el estudio) es elevada –en torno al 50% - y ligeramente superior en el grupo síncope con respecto al control, sin diferencias estadísticamente significativas. Aunque, en lo referente a mecanismo fisiopatológico, el síncope vasovagal y el debido a hipotensión ortostática no se solapan estrictamente, en muchos casos el diagnóstico diferencial es complejo, dado que el síncope es uno de los múltiples

síntomas del proceso denominado “intolerancia ortostática”. Dentro de los tipos de hipotensión ortostática, la conocida como “retardada” (caracterizada por un lento y progresivo descenso de la presión arterial sistólica con el ortostatismo), es la más frecuente en la población anciana, y se debe al fracaso de los mecanismos compensatorios reflejos de respuesta a la disminución de la precarga, sumado a la alteración de la relajación del corazón a edades avanzadas¹³⁵. La prevalencia del síncope debido hipotensión ortostática en la población general se sitúa en torno al 9%¹. En el análisis por grupos de edad se observa un incremento a edades avanzadas, de tal manera que en los >75 años se dispara la prevalencia hasta un 30% según los datos obtenidos por Ungar et al¹³⁶. Los resultados de nuestro estudio revelan que, efectivamente, la prevalencia de hipotensión ortostática es importante y muy superior en los ancianos con respecto a los jóvenes. Todo ello sugiere que la pérdida de efectividad o el fracaso de los mecanismos regulatorios de la presión arterial y la frecuencia cardiaca a nivel neurohormonal junto con el efecto que sobre éstas produce la medicación muy a menudo prescrita a estos pacientes, pudieran constituir una combinación explosiva precipitante de episodios sincopales frecuentes en la población anciana.

Con respecto a los resultados del test de mesa basculante, en dos terceras partes de los pacientes que habían sufrido un síncope previo sin evidencia de patología de base conocida se reprodujo el episodio de pérdida de conciencia con la tan sólo la basculación. Clásicamente el test de mesa basculante ha sido lo más parecido a un “gold standard” para el diagnóstico de síncope neuromediado (especialmente vasovagal) en pacientes con pérdida de conciencia de causa no aclarada, con una muy buena especificidad (en torno al 92-94¹³⁷), una sensibilidad mucho más débil y bastante variable (que oscila en torno al 32-85%¹³⁸, con mediana en torno al 67%¹³⁸, y superior con los test de provocación con isoprotenerol¹³⁹ y nitroglicerina¹⁴⁰), y una adecuada reproducibilidad (en torno al 75%¹³⁸). Los resultados de nuestro estudio son superponibles a la evidencia publicada hasta la fecha, con una sensibilidad del test de mesa basculante ligeramente superior (aunque en el rango descrito

previamente) a la de mayoría de los estudios realizados en pacientes de características clínicas y demográficas similares. La mayor parte de las respuestas positivas se produjeron tras la administración de nitroglicerina (31,93,9%), concordante con los datos existentes hasta la fecha para este grupo poblacional y este protocolo de test de mesa basculante¹⁴⁰.

En cuanto al tipo de respuesta positiva en función de las clasificaciones de Brignole y VASIS, el tipo más frecuente, según la clasificación VASIS fue el vasodepresor (tipo III) en un 54% de los pacientes que perdieron el conocimiento durante la prueba, seguido del mixto (tipo I) en un 27% y el cardioinhibidor con asistolia (tipo IIb) en un 4%. Estos datos son muy concordantes con los publicados por Nowak et al.¹⁴¹, que describían el tipo vasodepresor como el más frecuente (61,6%), seguido del mixto (19,2%). El cardioinhibidor con asistolia (11,5%) y sin asistolia (7,7%) fueron más frecuentes en su caso, a expensa de una menor incidencia del mixto, con respecto a nuestro estudio.

En lo que se refiere a la clasificación de Brignole, observamos una incidencia del tipo vasovagal típico elevada (60%), con disautonomía presente en una cuarta parte de los pacientes e intolerancia ortostática en un bajo porcentaje (15%). En el subgrupo al que se realizó test de mesa basculante, la correlación entre la prevalencia de disautonomía según criterios de clínicos (27%) y según criterios de clasificación de Brignole (25%) fue buena. La incidencia de síncope debido a intolerancia ortostática (5%) fue baja, lo que contrasta con la elevada prevalencia de hipotensión ortostática (40%) en este grupo, sugiriendo que en el caso del síncope por intolerancia ortostática o bien la sensibilidad de la prueba es baja, o bien existen otros factores implicados que van más allá de los mecanismos de la hipotensión ortostática.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad en función de que se realizara o no el test de mesa basculante. Pudiera esperarse un mejor pronóstico en estos términos en el grupo en el que se realizó el test de mesa basculante, puesto que el perfil de riesgo en cuanto a características basales de esta población (con edad y prevalencia de factores de riesgo

cardiovascular menores) es más favorable que el del grupo en el que no se llevó a cabo la prueba. Esta ausencia de diferencias en pronóstico entre ambos grupos pudiera deberse o bien a que las diferencias en el perfil de riesgo no son lo suficientemente relevantes, o a que si bien el diagnóstico y/o tratamiento mediante el test de mesa basculante pudiera ser útil en la disminución del número de recurrencias, tal y como postularon Ruiz et al.⁷⁰, por el contrario no es útil para la reducción de la mortalidad.

Ecocardiograma

El planteamiento de la evaluación ecocardiográfica en nuestro estudio fue profundizar en el análisis de tres aspectos que hipotéticamente que pudieran estar implicados en los mecanismos fisiopatológicos del síncope neuromediado en los ancianos: la función diastólica del ventrículo izquierdo, la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho y el efecto de la reducción de la precarga y la postcarga sobre ambos, tras la administración de nitroglicerina sublingual. Clásicamente se han intentado explicar los mecanismos fisiopatológicos implicados en el síncope neuromediado a través de la “teoría ventricular”, basada en el reflejo de Bezold-Jarisch^{142, 143}, según la cual la caída del retorno venoso con el ortostatismo desencadena una cascada de eventos que culmina con vasodilatación y bradicardia (en lugar de la respuesta compensatoria fisiológica de vasoconstricción y taquicardia)¹⁴³. No obstante, esta teoría tiene puntos débiles, puesto que en estudios experimentales se ha comprobado una inhibición simpática tras hipovolemia persistente pese a la denervación cardíaca¹⁴⁴. Además diversos estudios ecocardiográficos han fracasado en el intento de encontrar un ventrículo izquierdo depleccionado justo antes de que se produjese el síncope¹⁴⁵, de manera que la supuesta “contracción en vacío” del corazón que tiene lugar

previo a la pérdida de conciencia, no ha podido demostrarse con métodos de imagen.

En nuestro estudio encontramos diferencias en la función diastólica entre ambos grupos, con un cociente onda E/onda A inferior y un cociente onda E/onda e' superior (mayor de 15 en el 21% de los pacientes del grupo síncope y en el 14% de los pacientes del grupo control), en los pacientes con síncope con respecto a los controles. A la luz de estos datos, existiría una mayor prevalencia de alteración de la relajación y de elevación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo en el grupo síncope con respecto al control. Según el grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁴⁶, el diagnóstico de insuficiencia cardiaca diastólica exige la conjunción de clínica y evidencia ecocardiográfica de función sistólica conservada o ligeramente deprimida y anomalía de la relajación, el llenado o la distensibilidad ventricular. La ACC/AHA¹⁴⁷ propone el término insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal, de modo que para el diagnóstico sólo se precisa la clínica sumada a evidencia ecocardiográfica de fracción de eyección conservada. La prevalencia de insuficiencia cardiaca diastólica/con fracción de eyección normal se sitúa en torno al 40-50% del total de pacientes con insuficiencia cardiaca^{148, 149}. En cualquiera de los casos, el diagnóstico precisa de la existencia de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, que no se encuentran presentes en la población de nuestro estudio. En los estudios realizados en población asintomática se ha descrito una prevalencia de la disfunción diastólica del 28%¹⁵⁰, que es similar a la obtenida en nuestro estudio y que se asocia a un incremento del riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca a largo plazo¹⁵¹, de mortalidad por cualquier causa¹⁵⁰ y de mortalidad por causa cardiaca¹⁵². Dado que es bien conocido que la disfunción diastólica está directamente relacionada con la edad y la hipertensión arterial^{153, 154} -hasta la fecha no se ha encontrado una relación con la insuficiencia renal¹⁵³⁻, y puesto que la edad del grupo síncope superaba en media de 4 años a la del grupo control (con diferencias estadísticamente significativas), era preciso valorar si la edad estaba actuando como un factor de confusión en la relación entre la disfunción diastólica y el

síncope neuromediado. Al realizar el análisis estadístico ajustado por la edad, las diferencias entre ambos grupos dejaron de ser estadísticamente significativas, lo que no permite presuponer que la disfunción diastólica pudiera ser un mecanismo implicado en la fisiopatología del síncope neuromediado. Tampoco parece serlo la reducción de la compliancia arterial sistémica, que cabría esperarse a edades avanzadas y podría suponerse implicada en el síncope neuromediado. No se encontraron diferencias significativas en este parámetro entre ambos grupos.

A la hora de evaluar en nuestro estudio si existían diferencias ecocardiográficas en la función ventricular derecha entre ambos grupos, encontramos una velocidad de propagación del anillo tricuspídeo por doppler tisular (onda S) inferior -sin diferencias estadísticamente significativas- en los controles, que pudiera sugerir una peor función del ventrículo derecho en este grupo. No obstante, no encontramos diferencias en ninguno de los restantes parámetros de estimación entre ambos grupos. La valoración de la función del ventrículo derecho es compleja, y constituye un campo en torno al cual existen todavía hoy en día muchas incertidumbres. Dada la confusión que genera la gran variabilidad entre los diferentes métodos de estimación, se ha intentado sin éxito encontrar un parámetro ecocardiográfico único y sencillo que permita conocer de manera fiable la función del ventrículo derecho. De entre los empleados en la práctica habitual que hemos aplicado en nuestro estudio, el Myocardial Performance Index (MPI) tiene las limitaciones de que precisa para su estimación de dos curvas doppler de flujo (de entrada y de salida por el tracto del ventrículo derecho) con la misma frecuencia cardíaca y que es dependiente de las condiciones de carga y de la disfunción regional del ventrículo derecho¹⁰⁷; el Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) tiene una buena correlación con la fracción de eyección y el Percent Fractional Area Change (%FAC)¹⁰⁸, es sencillo de obtener y muy reproducible¹⁰⁷ y tiene el único inconveniente de que valora el acortamiento longitudinal tan sólo de la pared lateral; la velocidad de propagación del anillo tricuspídeo por doppler tisular (onda S) ha demostrado ser reproducible y correlacionarse bien con la

fracción de eyección del ventrículo derecho estimada por resonancia magnética¹⁰⁶, con el inconveniente de ser dependiente de la angulación y de las condiciones de carga del ventrículo derecho¹⁰⁷; por último las medidas de strain y strain rate –que evalúan la deformación y acortamiento radial y longitudinal del miocardio- tienen la ventaja de que son independientes de la morfología del ventrículo derecho y de la angulación–en el caso de ser obtenidas por speckle tracking-, con el inconveniente de que son dependientes de la precarga y la postcarga¹⁰⁷. Como se puede deducir de esta evidencia, se trata de parámetros a los que hay que conceder un valor individual limitado –dadas sus bien establecidas ventajas e inconvenientes- siendo más útil integrarlos en conjunto a la hora de realizar una estimación de la función del ventrículo derecho. Es por ello que no creemos que al hallazgo de un único parámetro de disfunción ventricular derecha en el grupo control haya que concederle relevancia a la hora de la interpretar globalmente los resultados.

Para evaluar el efecto de la reducción de la precarga y la postcarga sobre el ventrículo derecho, se valoraron los mismos parámetros ecocardiográficos que se habían obtenido basalmente, pero ahora tras la administración de nitroglicerina sublingual. No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos ni en la función del ventrículo derecho ni en el diámetro de la vena cava tras nitroglicerina. A la luz de estos hallazgos no existen datos que sugieran que la reducción de la precarga y/o el fracaso del ventrículo derecho sean mecanismos implicados en la fisiopatología del síncope neuromediado.

Resultados analíticos

En la analítica de sangre constatamos niveles de creatinina significativamente superiores y niveles de filtrado glomerular (calculados según la fórmula de Cockcroft-Gault) significativamente inferiores en los pacientes del grupo síncope con respecto a los del grupo control. Dado que la edad está

conceptuada como una situación de riesgo aumentado de enfermedad renal crónica¹⁵⁵ y que existían diferencias significativas de edad entre ambos grupos, se realizó un ajuste de los resultados por la esta variable, comprobándose que las diferencias en función renal entre ambos grupos se mantenían. Llama la atención una prevalencia de insuficiencia renal grado ≥ 3 elevada, mayor en los pacientes con síncope (49,5%) con respecto al grupo control (27,6%) y superior – en el caso del grupo síncope- a la descrita en estudios previos. Revisando los datos del estudio epidemiológico EPIRCE¹⁵⁶, llevado a cabo en España recientemente, hay que destacar que el 6,83% de la población general española (>18 años) presenta un filtrado glomerular < 60 ml/min (estadío 3 o superior de enfermedad renal crónica), con una prevalencia superior en la mujer (7,72%) con respecto al varón (5,84%). En los >65 años se alcanza el 23,67% una cifra ligeramente inferior a la encontrada en Canadá (35,7%), y Finlandia (35,8%), pero similar a la de EE.UU. (23,4%)¹⁵⁷. Se constata, por tanto, un deterioro mayor de la función renal en los pacientes que han presentado un episodio sincopal, que probablemente constituya un simple hallazgo a la hora de realizar el análisis de los resultados. No obstante, no se puede excluir una relación entre el deterioro de la función renal y la mayor incidencia de síncope neuromediado. Serán preciso investigar en profundidad este aspecto con el objetivo de aclarar la plausibilidad de esta asociación.

Los niveles de hemoglobina fueron inferiores en el grupo síncope con respecto al grupo control. Teniendo en cuenta el desequilibrio de edad y de prevalencia de insuficiencia renal entre ambos grupos (bien conocido es que la enfermedad renal crónica constituye una de las causas de anemia de proceso crónico¹⁵⁵), y tras ajustar los niveles de hemoglobina por estas dos variables, se constató una atenuación de las diferencias entre los dos grupos, siendo la prevalencia de anemia prácticamente superponible en ambos.

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue estudiar, en los pacientes con síncope neuromediado, la posible implicación patológica de anticuerpos onconeurales frente a los receptores neuronales de la sinapsis final del arco reflejo barorreceptor. Estos anticuerpos, que se han identificado en casos de

tumores de diversa estirpe y localización con síndromes paraneoplásicos neurológicos asociados, no están presentes en condiciones normales en el suero de individuos sanos¹⁵⁸. Es por ello que su detección debería hacer sospechar de la existencia de una neoplasia oculta, que en la hipótesis inicial de nuestro estudio quisimos correlacionar con un posible debut mediante un episodio sincopal neuromediado. Tras analizar la presencia de los anticuerpos onconeurales descritos previamente mediante reacciones de inmunotrasferencia con antígenos recombinantes, únicamente en una paciente la determinación fue positiva. En el seguimiento no desarrolló ningún proceso tumoral, por lo que no puede descartarse que no se trate de un falso positivo de la técnica. A la luz de estos resultados, no hemos encontrado en nuestro estudio evidencia de la implicación de estos anticuerpos onconeurales en los mecanismos fisiopatológicos del síncope neuromediado.

Estudio Holter 24h.

En el grupo síncope se obtuvo un cociente LF/HF inferior al del grupo control, que pudiera sugerir un predominio del sistema nervioso autónomo parasimpático sobre el simpático en estos pacientes, y que ya se trató en profundidad en apartados previos. Llama la atención la ausencia de arritmias significativas en el registro de de Holter de 24h (tan solo se constató una mayor incidencia de extrasistolia ventricular pareada en el grupo síncope, sin diferencias estadísticamente significativas). Ello apoya la clásica teoría de que en los pacientes que han presentado un episodio sincopal, sin antecedentes de cardiopatía estructural y con electrocardiograma normal, la probabilidad de que la causa sea cardíaca, y en concreto, arrítmica, es muy baja¹⁵⁹. Como comentaremos más adelante, en la mayor parte de los scores para la estratificación del riesgo de los pacientes con síncope, como la San Francisco Syncope Rule¹⁶⁰, la Boston Syncope Rule¹²² o el EGSYS-2¹²⁰ se incluye el

electrocardiograma anormal o la presencia de arritmias como predictor pronóstico de eventos adversos en el seguimiento.

Seguimiento clínico

Mortalidad.

El objetivo principal de nuestro estudio fue analizar prospectivamente la mortalidad total a medio y largo plazo en los con edad mayor o igual a 65 años que han sufrido un primer episodio de síncope neuromediado después de esa edad, comparándola con la de un grupo control equiparable en edad y sexo. Tras un seguimiento mediano de 708 días (intercuartil 25/75: 554-856 días), se registraron un total de 7 muertes (7,6%) en el grupo síncope frente a ninguna (0%) en el grupo control, sin que las diferencias entre ambos resultaran estadísticamente significativas. Ello permite calcular una tasa de mortalidad media anual de 4,2 %/año, que es prácticamente superponible a la esperada para la población de edad media equivalente (78 años), que se sitúa en el 4,1%. Tradicionalmente se ha relacionado el síncope neuromediado con un pronóstico favorable, apuntando la mayor parte de la evidencia hasta la fecha a la ausencia de un riesgo de muerte incrementado asociado a esta condición. Ciertamente es que gran parte de estos estudios se han llevado a cabo en poblaciones jóvenes, que de por sí y por carecer habitualmente de comorbilidad asociada, tienen un pronóstico basal favorable, en términos de morbimortalidad. Kapoor et al.¹⁶¹ en 1983 realizaron un estudio en el que incluyeron 204 pacientes con una media de edad de 56 ± 20 años con síncope, que en aproximadamente una cuarta parte (26%) se etiquetó de causa cardiovascular, en otra cuarta parte (26,5%) de causa no cardiovascular y en la mitad (47,5%) de causa desconocida. Tras un seguimiento de $10,6 \pm 3,2$ meses comprobaron que la mortalidad en el caso de los pacientes con síncope de causa cardiovascular era significativamente superior ($30 \pm 6,7\%$) a la de aquéllos de mecanismo no cardiovascular ($12 \pm 4,4\%$, $p < 0,02$) o desconocido ($6,4 \pm 2,8\%$, $p < 0,0001$). Estos resultados hicieron saltar las alarmas

sobre la probable relación entre la causa del síncope y la evolución clínica de estos pacientes, asumiéndose desde entonces que las causas cardiovasculares constituían un predictor de mortalidad clave y ensombrecían el pronóstico en el seguimiento. Esta condición fue reafirmada en varios estudios posteriores como el del propio Kapoor¹³³ en 1990 y el de Sarasin et al.¹¹⁸ en 2001. Soteriades et al.¹ analizaron el pronóstico de 727 pacientes del estudio Framingham con una media de edad de 66 años que habían presentado síncope de diferentes etiologías (la más frecuente desconocida en un 36,6% de los casos, seguida de vasovagal en un 21,2%; menos prevalentes fueron la causa cardíaca en un 9,5% y la ortostática en 9,4%) en el seguimiento a 8 años. Encontraron en los pacientes con síncope de causa cardíaca un incremento en el riesgo de muerte global (HR 2,01 IC95% 1,48-2,73) y cardiovascular (HR 2,66 IC95% 1,69-4,19), y en los pacientes con síncope de causa desconocida un incremento en el riesgo de muerte global (1,32 IC95% 1,09-1,60). El síncope vasovagal no se asoció a un incremento en el riesgo de eventos mayores en el seguimiento. Cuando parecía universalmente aceptado el curso benigno del síncope vasovagal, Maw Pin Tan et al.¹⁶² en 2008 llamaron la atención sobre la incertidumbre que aún existe en torno a la historia natural de este proceso en la población anciana. Aunque la mayor parte de los estudios de síncope neuromediado se han llevado a cabo en poblaciones jóvenes y han demostrado un curso benigno en estos pacientes, algunos estudios, como el de Kapoor et al.¹⁶³ observaron que la mortalidad global en mayores de 60 años con síncope de etiología no cardiovascular o desconocida era cinco veces superior a la de los menores de 60 años, mientras que la mortalidad cardiovascular era similar en ambos grupos. No obstante, el grupo de mayor edad tenía con mayor frecuencia comorbilidad asociada, que presumiblemente constituye un factor determinante del ensombrecimiento del pronóstico en estos pacientes¹⁶³. Day et al.¹⁶⁴ realizaron una estratificación del riesgo de los pacientes que habían acudido a Urgencias por un episodio sincopal en 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto. Los pacientes >70 años con diagnóstico de síncope vasovagal/psicógeno presentaban un riesgo intermedio, sugestivo de un peor pronóstico en el

anciano, con una mortalidad en torno al 16%. En base a esta evidencia, en nuestra hipótesis inicial quisimos comprobar si el desarrollo de un primer episodio sincopal neuromediado por encima de los 65 años constituye un predictor de mortalidad global. A la luz de los resultados que hemos obtenido, no existe evidencia de que el síncope neuromediado incremente el riesgo de muerte global en pacientes ancianos.

De los resultados obtenidos, llama la atención que ningún paciente del grupo síncope con GFR>60 ml/min fallezca en el seguimiento y que, seleccionando únicamente los pacientes con función renal normal, obtenemos dos subgrupos (síncope y control) muy equiparables en características demográficas -sin diferencias significativas en edad media- en los que la mortalidad es similar y sustancialmente inferior a la esperada para ese grupo de edad. Por tanto, la función renal es un factor cuya influencia pronóstica es bien conocida¹⁶⁵ y que parece estar claramente implicado en la historia natural (como parte de sus comorbilidades frecuentemente asociadas) de la población de esta edad en general y en la de los pacientes ancianos con síncope en particular.

Múltiples estudios han intentado identificar una serie de predictores de mortalidad que permitieran estratificar el riesgo en los pacientes con síncope. Martin et al.¹⁵⁹ encontraron que el electrocardiograma anormal, la historia de arritmia ventricular y de insuficiencia cardiaca y la edad >45 años se asociaban a un incremento del riesgo de mortalidad en los pacientes que habían acudido a Urgencias por síncope: tan sólo un 4,4-7,3% de los pacientes sin factores de riesgo vs. 57,6-80,4% de los pacientes con 3 o 4 factores de riesgo presentaron arritmias o muerte en el seguimiento a un año. En 2006 Quinn et al.¹⁶⁰ validaron la San Francisco Syncope Rule, integrada por 5 ítems (presión arterial sistólica <90 mmHg, disnea, historia de insuficiencia cardiaca, ECG normal y hematocrito <30%), obteniendo una sensibilidad del 98% (IC 95% 89-100%) y una especificidad del 56% (IC 95% 52%- 60%). En 2007 Grossman et al.¹²² validaron otro score, la Boston Syncope Rule, integrado por los siguientes predictores de riesgo: signos/síntomas de síndrome coronario agudo, trastorno de la conducción cardiaca, historia de cardiopatía estructural, historia de

valvulopatía, historia familiar de muerte cardíaca súbita, signos vitales anormales, depleción de volumen y evento neurológico primario. En la validación el score obtuvo una sensibilidad del 97% (IC 95% 93-100%) y una especificidad del 62% (IC 95% 56 - 69%). Otros estudio posterior, el de Costantino et al.⁶⁴ identificó como predictores de mortalidad en estos pacientes la edad, la presencia de cardiopatía estructural y las arritmias/alteraciones electrocardiográficas , que Ungar et al.¹²⁰ confirmaron en su análisis añadiendo la enfermedad cerebrovascular y la presencia de neoplasias. En definitiva, parece evidente que existen unos factores claramente relacionados con un incremento en el riesgo de muerte de los pacientes que han sufrido un síncope y que se incluyen de manera sistemática en todos los scores de estratificación pronóstica: la edad, la presencia de cardiopatía estructural y las alteraciones del ritmo cardíaco. En nuestro análisis multivariante, no encontramos en ninguno de los modelos ninguna variable que se asociara de manera independiente a la mortalidad, ni tampoco hallamos interacciones significativas ni con la edad ni con el valor de GFR. Hay que matizar la gran amplitud de los intervalos de confianza, que revela que los modelos son “poco parsimoniosos”.

Recurrencia de síncope.

En los pacientes de nuestro estudio, durante el periodo de seguimiento total de 24 meses, se produjeron 9 recurrencias (9,8%) en el grupo con síncope y ninguna (0,0%) en el grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas (log-rank=3,22; p=0,073). Se calcula una tasa de incidencia media de recurrencia del síncope de 6,05%/año. Los primeros estudios que valoraron recurrencia de episodios en pacientes que habían sido valorados en Urgencias, estudiados ambulatoriamente u hospitalizados por síncope observaron una tasa de recurrencia del 20,2% en un año⁵⁸. En un seguimiento a 5 años de pacientes hospitalizados por síncope de diversas etiologías, Racco et al. observaron recurrencia en una cuarta parte del total de pacientes incluidos (64,4% de los casos durante el primer año), con una prevalencia elevada en el caso del síncope

de causa desconocida (37,6%) y reflejo (26,1%). Con respecto a los predictores de recurrencia, se han señalado clásicamente la historia previa de síncope y el mecanismo neuromediado o por hipotensión ortostática. Así Soteriades et al.¹ encontraron una tasa de recurrencia en los pacientes con historia previa de síncope superior a la de aquellos pacientes sin antecedentes (HR ajustado en el análisis multivariante 23,2; IC 95% 14,2 a 37,9). Sarasin et al.⁶³ documentaron recurrencia de síncope en el 15% de los pacientes incluidos en su estudio (60% de los cuales se produjo en el primer año). Las tasas de recurrencia fueron superiores en el caso del síncope vasovagal (17%), el debido a hipotensión ortostática (15%) y el de causa desconocida, con respecto al cardíaco (9%). Ungar et al.¹²⁰, en un subestudio del EGSYS 2, que incluyó a 380 pacientes remitidos a una Unidad de Síncope, documentaron recurrencia de síncope en el 16,5% de los pacientes, con una tasa de recurrencia del 0,3% durante el primer mes, 0,8% al mes durante el primer año y 0,5% al mes durante el segundo año, sin relación con el mecanismo del síncope (9,8% en el caso del síncope neuromediado, 8,8% en el ortostático y 4,1% en el de causa desconocida). Entre los predictores de recurrencia en el análisis univariante se señalaron el sexo varón, la ausencia de palpitaciones y la presencia de pródromos. Por tanto nuestros resultados en cuanto a tasas de recurrencia y mayor frecuencia de episodios sucesivos en el caso de historia previa son superponibles a la evidencia publicada hasta la fecha.

Llama la atención que los 7 pacientes que fallecen no habían presentado recurrencia del síncope. Kapoor et al. no encontraron asociación entre la mayor incidencia de recurrencias y un incremento del riesgo de mortalidad total o muerte súbita¹³³. Pese a que Soteriades et al.¹²⁰ describieron un peor pronóstico en términos de mortalidad y una tasa de recurrencia superior en los pacientes con síncope cardíaco (HR ajustado en el análisis multivariante 30,0; IC 95% 14,9 a 60,3), posteriormente se ha descrito que la recurrencia múltiple es más frecuente en caso del síncope neuromediado, clásicamente considerado de buen pronóstico, constituyendo la presencia de un episodio único un predictor de mortalidad en el seguimiento a largo plazo ¹²⁰.

Incidencia de cáncer.

Otro de los objetivos fundamentales de nuestro estudio era analizar, de manera prospectiva, la incidencia de cáncer de cualquier localización en el seguimiento a medio y largo plazo en los pacientes mayores de 65 años que han sufrido un primer episodio de síncope neuromediado, para compararla con la de un grupo control equiparable en edad y sexo. Encontramos una incidencia de cáncer superior en el grupo síncope (13,2%) con respecto al grupo control (10,3%), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=1,000$). Llamativamente, de los 3 casos de cáncer que se diagnosticaron en el grupo control, 2 de ellos fueron tumores cutáneos con capacidad de infiltración local pero con muy escasas posibilidades de metastatización a distancia. Los tumores que se presentaron en el grupo síncope fueron de muy diversas estirpes y localizaciones (gastrointestinales, de pulmón, laringe, leucemia, próstata, tiroides, vesical y de útero), sin que ninguno de ellos sobresaliese en frecuencia.

Ya hemos comentado previamente, que en nuestro estudio intentamos correlacionar el síncope neuromediado con un cáncer oculto, valorando la implicación en ambos procesos de anticuerpos onconeurales actuando a nivel de la sinapsis final del arco reflejo barorreceptor. Todos estos anticuerpos se han descrito asociados al carcinoma microcítico de pulmón¹⁶⁶⁻¹⁶⁹. Además, algunos de ellos se ha relacionado con tumores ginecológicos, sobre todo con el de ovario y el de mama^{43, 169}. Con menor frecuencia se ha descrito la asociación a diversos adenocarcinomas, carcinoma de células transicionales de vejiga, linfoma o timoma⁴³. Únicamente en una paciente del grupo síncope fue positiva la determinación de anticuerpos anti-CV2. Este dato, que habría de ser interpretado como patológico, sospechándose la posible presencia de un tumor maligno no conocido, no se asoció en el seguimiento de la paciente a lo largo de 24 meses al diagnóstico de cáncer.

Por tanto, a la vista de los resultados obtenidos, y pese a la presencia de una mayor incidencia de tumores malignos en los pacientes que han presentado un síncope neuromediado, no parece que exista un mecanismo fisiopatológico común a ambos procesos.

CONCLUSIONES

- El síncope neuromediado que aparece por primera vez en el paciente anciano (≥ 65 años), lo hace a edades avanzadas de la vida. Las características basales de estos pacientes no difieren de las de la población general, aunque parece existir una asociación significativa entre la presencia de síncope y la insuficiencia renal crónica en grado 3 o superior.
- Las pruebas complementarias tienen una utilidad limitada: la monitorización electrocardiográfica ambulatoria no aporta datos diferenciadores respecto a la población general y el test de mesa basculante tiene una sensibilidad moderada, similar a la descrita para el estudio de síncope neuromediado en otras poblaciones.
- La identificación de anticuerpos onconeurales no es útil para identificar pacientes que podrían tener patología tumoral subyacente, pues su sensibilidad es muy baja.
- No se demuestra la teoría ventricular que explicaría algunos casos de síncope no neuromediado en la población más joven: no existe disfunción ventricular derecha basal ni tras la reducción de la precarga del ventrículo derecho que diferencie los pacientes respecto al grupo control. Asimismo, no se encuentra un incremento de disfunción autonómica en el grupo con síncope.
- La recurrencia del síncope no cardiogénico del anciano es baja, en torno al 5% anual, y no necesariamente precoz, existiendo un elevado porcentaje de pacientes que tienen recurrencia sincopal más allá de 1 año tras la presentación del síncope que incluyó en el estudio. No se han encontrado factores predictores de recurrencia.

- El pronóstico en cuanto a mortalidad total no es diferente al del de la población general y va asociado a la presencia de insuficiencia renal grado 3 o mayor, de manera que la ausencia de insuficiencia renal identifica un grupo de muy buen pronóstico. Los pacientes con insuficiencia renal tienen un incremento tardío de la mortalidad, con un incremento del riesgo exponencial desde ese momento. Los pacientes con síncope neuromediado en edad ≥ 65 años no tienen una incidencia aumentada de cáncer en el seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347(12):878-885.
2. Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30(21):2631-2671.
3. Olde Nordkamp LR, van DN, 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):271-279.
4. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347(12):878-885.
5. Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006;27(16):1965-1970.
6. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003;91(8):1006-8, A8.
7. Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, Linzer M, Wieling W, van DN. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(11):1172-1176.
8. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS et al. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004;14 Suppl 1:9-17.
9. Lipsitz LA, Wei JY, Rowe JW. Syncope in an elderly, institutionalised population: prevalence, incidence, and associated risk. *Q J Med* 1985;55(216):45-54.
10. Kapoor W, Snustad D, Peterson J, Wieand HS, Cha R, Karpf M. Syncope in the elderly. *Am J Med* 1986;80(3):419-428.
11. Mukai S, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension. *Clin Geriatr Med* 2002;18(2):253-268.
12. Youde J, Ruse C, Parker S, Fotherby M. A high diagnostic rate in older patients attending an integrated syncope clinic. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(7):783-787.
13. Brady PA, Shen WK. Syncope Evaluation in the Elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 1999;8(3):115-124.
14. Navarro X. [Physiology of the autonomic nervous system]. *Rev Neurol* 2002;35(6):553-562.
15. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation* 2000;102(23):2898-2906.

16. Sharpey-Schafer EP. Syncope. *Br Med J* 1956;1(4965):506-509.
17. McIntosh S, da CD, Kenny RA. Outcome of an integrated approach to the investigation of dizziness, falls and syncope in elderly patients referred to a 'syncope' clinic. *Age Ageing* 1993;22(1):53-58.
18. Alboni P, Brignole M, Menozzi C et al. Clinical spectrum of neurally mediated reflex syncope. *Europace* 2004;6(1):55-62.
19. Ellenbogen KA, Morillo CA, Wood MA, Gilligan DM, Eckberg DL, Smith ML. Neural monitoring of vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(3 Pt 2):788-794.
20. Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA et al. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation* 1997;96(8):2509-2513.
21. Julu PO, Cooper VL, Hansen S, Hainsworth R. Cardiovascular regulation in the period preceding vasovagal syncope in conscious humans. *J Physiol* 2003;549(Pt 1):299-311.
22. Ermis C, Samniah N, Sakaguchi S et al. Comparison of catecholamine response during tilt-table-induced vasovagal syncope in patients <35 to those >65 years of age. *Am J Cardiol* 2004;93(2):225-227.
23. Kenny RA, Lyon CC, Bayliss J, Lightman SL, Sutton R. Reduced plasma renin activity in elderly subjects in response to vasovagal hypotension and head-up tilt. *Age Ageing* 1987;16(3):171-177.
24. Brignole M, Menozzi C, Del RA et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study. Europace* 2000;2(1):66-76.
25. Pallud J, Devaux B, Daumas-Duport C, Oppenheim C, Roux FX. Glioma dissemination along the corticospinal tract. *J Neurooncol* 2005;73(3):239-240.
26. Weber FP, Hill TR. Short Notes and Clinical Cases: Complete Degeneration of the Posterior Columns of the Spinal Cord with Chronic Polyneuritis in a Case of Widespread Carcinomatous Disease elsewhere. *J Neurol Psychopathol* 1933;14(53):57-60.
27. Brain R, Henson RA. Neurological syndromes associated with carcinoma: the carcinomatous neuromyopathies. *Lancet* 1958;2(7054):971-975.
28. Russell DJ, Jones HE, Auerbach SH. Choriocarcinoma. Report of a case showing unusual metastatic behavior. *Obstet Gynecol* 1961;17:84-89.
29. Wilkinson PC, Zeromski J. Immunofluorescent detection of antibodies against neurones in sensory carcinomatous neuropathy. *Brain* 1965;88(3):529-583.

30. Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology* 2011;76(16):1414.
31. Anderson B, Davis LE, Venegas M. Tumor-associated blood group antigen expressions and immunoglobulins associated with tumors. *Adv Exp Med Biol* 1988;228:601-656.
32. Dalmau J, Furneaux HM, Gralla RJ, Kris MG, Posner JB. Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer--a quantitative western blot analysis. *Ann Neurol* 1990;27(5):544-552.
33. Graus F, Ribalta T, Campo E, Monforte R, Urbano A, Rozman C. Immunohistochemical analysis of the immune reaction in the nervous system in paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1990;40(2):219-222.
34. Dalmau J, Furneaux HM, Gralla RJ, Kris MG, Posner JB. Detection of the anti-Hu antibody in the serum of patients with small cell lung cancer--a quantitative western blot analysis. *Ann Neurol* 1990;27(5):544-552.
35. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu--associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(2):59-72.
36. Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. *Brain Pathol* 1999;9(2):275-284.
37. Gill S, Murray N, Dalmau J, Thiessen B. Paraneoplastic sensory neuronopathy and spontaneous regression of small cell lung cancer. *Can J Neurol Sci* 2003;30(3):269-271.
38. Graus F, Dalmau J, Rene R et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2866-2872.
39. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology* 1998;50(3):652-657.
40. Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, Wiley RG, Posner JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988;38(9):1391-1398.
41. Oh SJ, Gurtekin Y, Dropcho EJ, King P, Claussen GC. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study. *Clin Neurophysiol* 2005;116(1):28-34.
42. Ares-Luque A, Garcia-Tunon LA, Saiz A et al. Isolated paraneoplastic optic neuropathy associated with small-cell lung cancer and anti-CV2 antibodies. *J Neurol* 2007;254(8):1131-1132.
43. Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Pract Neurol* 2010;10(5):260-270.

44. Stich O, Rauer S. Antigen-specific oligoclonal bands in cerebrospinal fluid and serum from patients with anti-amphiphysin- and anti-CV2/CRMP5 associated paraneoplastic neurological syndromes. *Eur J Neurol* 2007;14(6):650-653.
45. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(4):412-416.
46. Oh SJ, Gurtekin Y, Dropcho EJ, King P, Claussen GC. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study. *Clin Neurophysiol* 2005;116(1):28-34.
47. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001;49(2):214-221.
48. Bataller L, Fages E, Alberola C. Paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurologia* 2011;26(5):e3-e4.
49. Panzer J, Dalmau J. Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Curr Opin Neurol* 2011;24(4):346-353.
50. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration: I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 2011;77(18):1690.
51. Finsterer J, Voigtlander T, Grisold W. Deterioration of anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 2011;308(1-2):139-141.
52. Ogita S, Llaguna OH, Feldman SM, Blum R. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody in a patient with HER2/neu overexpressing breast cancer: a case report with a current literature review. *Breast J* 2008;14(4):382-384.
53. Selby KJ, Warner J, Klempner S, Konstantinopoulos PA, Hecht JL. Anti-Yo antibody associated with occult fallopian tube carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30(6):536-538.
54. Finsterer J, Unterberger U, Grisold W. Asymptomatic persistence of anti-Yo antibodies for 5 years without relapse of malignancy. *Neuropathology* 2007;27(3):300-304.
55. Stich O, Murek C, Rasiyah C, Rauer S. Screening for well-characterized paraneoplastic antineuronal antibodies in multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 2011;121(8):477-479.
56. Jarius S, Stich O, Rasiyah C, Voltz R, Rauer S. Qualitative evidence of Ri specific IgG-synthesis in the cerebrospinal fluid from patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Sci* 2008;268(1-2):65-68.

57. Panzer J, Dalmau J. Movement disorders in paraneoplastic and autoimmune disease. *Curr Opin Neurol* 2011;24(4):346-353.
58. Kapoor WN, Hanusa BH. Is syncope a risk factor for poor outcomes? Comparison of patients with and without syncope. *Am J Med* 1996;100(6):646-655.
59. Hess DS, Morady F, Scheinman MM. Electrophysiologic testing in the evaluation of patients with syncope of undetermined origin. *Am J Cardiol* 1982;50(6):1309-1315.
60. Teichman SL, Felder SD, Matos JA, Kim SG, Waspe LE, Fisher JD. The value of electrophysiologic studies in syncope of undetermined origin: report of 150 cases. *Am Heart J* 1985;110(2):469-479.
61. Linzer M, Pritchett EL, Pontinen M, McCarthy E, Divine GW. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1990;66(2):214-219.
62. Moazez F, Peter T, Simonson J, Mandel WJ, Vaughn C, Gang E. Syncope of unknown origin: clinical, noninvasive, and electrophysiologic determinants of arrhythmia induction and symptom recurrence during long-term follow-up. *Am Heart J* 1991;121(1 Pt 1):81-88.
63. Barbic F, Borella M, Perego F et al. [Syncope and work. STePS study (Short Term Prognosis of Syncope)]. *G Ital Med Lav Ergon* 2005;27(3):272-274.
64. 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):276-283.
65. 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):224-232.
66. Ruiz GA, Peralta A, Gonzalez-Zuelgaray J, Duce E. Evolution of patients with clinical neurocardiogenic (vasovagal) syncope not subjected to specific treatment. *Am Heart J* 1995;130(2):345-350.
67. Benitez del Rosario MA, Salinas MA. Hydration for control of syncope in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1997;14(1):5-6.
68. Vloka ME, Tamis JE, Steinberg JS. Neurally mediated syncope in 2 patients with extracardiac disease. *Arch Intern Med* 1999;159(6):625-627.
69. Natale A, Geiger MJ, Maglio C et al. Recurrence of neurocardiogenic syncope without pharmacologic interventions. *Am J Cardiol* 1996;77(11):1001-1003.
70. Ruiz GA, Peralta A, Gonzalez-Zuelgaray J, Duce E. Evolution of patients with clinical neurocardiogenic (vasovagal) syncope not subjected to specific treatment. *Am Heart J* 1995;130(2):345-350.

71. Moya A, Brignole M, Menozzi C et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 2001;104(11):1261-1267.
72. Baron-Esquivias G, Errazquin F, Pedrote A et al. Long-term outcome of patients with vasovagal syncope. *Am Heart J* 2004;147(5):883-889.
73. Gracie J, Newton JL, Norton M, Baker C, Freeston M. The role of psychological factors in response to treatment in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Europace* 2006;8(8):636-643.
74. Shaffer C, Jackson L, Jarecki S. Characteristics, perceived stressors, and coping strategies of patients who experience neurally mediated syncope. *Heart Lung* 2001;30(4):244-249.
75. Tinetti ME, Mendes de Leon CF, Doucette JT, Baker DI. Fear of falling and fall-related efficacy in relationship to functioning among community-living elders. *J Gerontol* 1994;49(3):M140-M147.
76. van DN, Quartieri F, Blanc JJ et al. Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 2006;48(8):1652-1657.
77. Gaggioli G, Bottoni N, Mureddu R et al. Effects of chronic vasodilator therapy to enhance susceptibility to vasovagal syncope during upright tilt testing. *Am J Cardiol* 1997;80(8):1092-1094.
78. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Lolli G, Bottoni N, Oddone D. A controlled trial of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1992;70(3):339-342.
79. El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996;75(2):134-140.
80. Sheldon R, Connolly S, Rose S et al. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 2006;113(9):1164-1170.
81. Salim MA, Di Sessa TG. Effectiveness of fludrocortisone and salt in preventing syncope recurrence in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(4):484-488.
82. Parry SW, Kenny RA. The management of vasovagal syncope. *QJM* 1999;92(12):697-705.
83. Di GE, Di IC, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(5):1227-1230.

84. Kelly PA, Mann DE, Adler SW, Fuenzalida CE, Reiter MJ. Low dose disopyramide often fails to prevent neurogenic syncope during head-up tilt testing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17(4 Pt 1):573-576.
85. Raviele A, Brignole M, Sutton R et al. Effect of etilefrine in preventing syncopal recurrence in patients with vasovagal syncope: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The Vasovagal Syncope International Study. *Circulation* 1999;99(11):1452-1457.
86. Nelson SD, Stanley M, Love CJ, Coyne KS, Schaal SF. The autonomic and hemodynamic effects of oral theophylline in patients with vasodepressor syncope. *Arch Intern Med* 1991;151(12):2425-2429.
87. Lee TM, Su SF, Chen MF, Liao CS, Lee YT. Usefulness of transdermal scopolamine for vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 1996;78(4):480-482.
88. Zeng CY, Zhu Z, Liu G et al. Inhibitory effect of enalapril on neurally mediated syncope in elderly patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31(4):638-642.
89. Foglia-Manzillo G, Giada F, Gaggioli G et al. Efficacy of tilt training in the treatment of neurally mediated syncope. A randomized study. *Europace* 2004;6(3):199-204.
90. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(1):16-20.
91. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289(17):2224-2229.
92. Deharo JC, Brunetto AB, Bellocchi F et al. DDDR pacing driven by contractility versus DDI pacing in vasovagal syncope: a multicenter, randomized study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt 2):447-450.
93. Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30(21):2631-2671.
94. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-3421.
95. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62-S69.
96. Brotons FB, Campos JC, Gonzalez-Correales R, Martin-Morales A, Moncada I, Pomerol JM. Core document on erectile dysfunction: key aspects in the care of a patient with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004;16 Suppl 2:S26-S39.
97. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer

- interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 1987;75(3):565-572.
98. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr* 2008;9(4):438-448.
 99. Pearlman JD, Triulzi MO, King ME, Newell J, Weyman AE. Limits of normal left ventricular dimensions in growth and development: analysis of dimensions and variance in the two-dimensional echocardiograms of 268 normal healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(6):1432-1441.
 100. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(10):1086-1119.
 101. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(2):79-108.
 102. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102(15):1788-1794.
 103. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1527-1533.
 104. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. Echocardiographic determination of mean pulmonary artery pressure. *Am J Cardiol* 2003;92(11):1373-1376.
 105. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30(20):2493-2537.
 106. Wang J, Prakasa K, Bomma C et al. Comparison of novel echocardiographic parameters of right ventricular function with ejection fraction by cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(9):1058-1064.
 107. Mertens LL, Friedberg MK. Imaging the right ventricle--current state of the art. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(10):551-563.
 108. Lopez-Candales A, Rajagopalan N, Saxena N, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Right ventricular systolic function is not the sole determinant of tricuspid annular motion. *Am J Cardiol* 2006;98(7):973-977.

109. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85(1):164-171.
110. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90(2):878-883.
111. Huikuri HV, Makikallio T, Airaksinen KE, Mitrani R, Castellanos A, Myerburg RJ. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol* 1999;34(7):1878-1883.
112. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85(1 Suppl):I77-I91.
113. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation* 1984;69(4):790-800.
114. Sutton R, Brignole M, Menozzi C et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope : pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation* 2000;102(3):294-299.
115. Brignole M, Menozzi C, Del RA et al. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. Vasovagal Syncope International Study. *Europace* 2000;2(1):66-76.
116. Olde Nordkamp LR, van DN, 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):271-279.
117. Tan MP, Parry SW. Vasovagal syncope in the older patient. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(6):599-606.
118. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D et al. Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. *Am J Med* 2001;111(3):177-184.
119. Del RA, Ungar A, Maggi R 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.
120. Ungar A, Del RA, Giada F et al. Early and late outcome of treated patients referred for syncope to emergency department: the EGSYS 2 follow-up study. *Eur Heart J* 2010;31(16):2021-2026.
121. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M. 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;24(9):811-819.
122. Grossman SA, Fischer C, Lipsitz LA et al. Predicting adverse outcomes in syncope. *J Emerg Med* 2007;33(3):233-239.
 123. Franklin SS, Gustin W, Wong ND et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96(1):308-315.
 124. Rayner HC, Hollingworth L, Higgins R, Dodds S. Systematic kidney disease management in a population with diabetes mellitus: turning the tide of kidney failure. *BMJ Qual Saf* 2011;20(10):903-910.
 125. Ruiz GA, Madoery C, Arnaldo F, Menendez C, Tentori MC. Frequency-domain analysis of heart rate variability during positive and negative head-up tilt test: importance of age. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(3):325-332.
 126. Ellenbogen KA, Morillo CA, Wood MA, Gilligan DM, Eckberg DL, Smith ML. Neural monitoring of vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(3 Pt 2):788-794.
 127. Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA et al. Vagal and sympathetic mechanisms in patients with orthostatic vasovagal syncope. *Circulation* 1997;96(8):2509-2513.
 128. Theopistou A, Gatzoulis K, Economou E et al. Biochemical changes involved in the mechanism of vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 2001;88(4):376-381.
 129. Folino AF, Migliore F, Marinelli A, Iliceto S, Buja G. Age-related hemodynamic changes during vasovagal syncope. *Auton Neurosci* 2010;156(1-2):131-137.
 130. Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30(21):2631-2671.
 131. Shaw FE, Bond J, Richardson DA et al. Multifactorial intervention after a fall in older people with cognitive impairment and dementia presenting to the accident and emergency department: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326(7380):73.
 132. Grimm W, Degenhardt M, Hoffman J, Menz V, Wirths A, Maisch B. Syncope recurrence can better be predicted by history than by head-up tilt testing in untreated patients with suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 1997;18(9):1465-1469.
 133. Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine (Baltimore)* 1990;69(3):160-175.
 134. Domenichini G, Diemberger I, Biffi M et al. Long-term follow-up of patients with syncope evaluated by head-up tilt test. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010;15(2):101-106.

135. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology* 2006;67(1):28-32.
136. Ungar A, Mussi C, Del RA et al. Diagnosis and characteristics of syncope in older patients referred to geriatric departments. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(10):1531-1536.
137. Grubb BP, Temesy-Armos P, Hahn H, Elliott L. Utility of upright tilt-table testing in the evaluation and management of syncope of unknown origin. *Am J Med* 1991;90(1):6-10.
138. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP et al. Tilt table testing for assessing syncope. *American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol* 1996;28(1):263-275.
139. Morillo CA, Klein GJ, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low-dose isoproterenol head-up tilt protocol. *Am Heart J* 1995;129(5):901-906.
140. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F et al. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace* 2000;2(4):339-342.
141. Nowak L, Nowak FG, Janko S, Dorwarth U, Hoffmann E, Botzenhardt F. Investigation of various types of neurocardiogenic response to head-up tilting by extended hemodynamic and neurohumoral monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(5):623-630.
142. Abboud FM. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 1993;328(15):1117-1120.
143. Fenton AM, Hammill SC, Rea RF, Low PA, Shen WK. Vasovagal syncope. *Ann Intern Med* 2000;133(9):714-725.
144. Morita H, Vatner SF. Effects of hemorrhage on renal nerve activity in conscious dogs. *Circ Res* 1985;57(5):788-793.
145. Novak V, Honos G, Schondorf R. Is the heart 'empty' at syncope? *J Auton Nerv Syst* 1996;60(1-2):83-92.
146. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(20):2539-2550.
147. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for

Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112(12):e154-e235.

148. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289(2):194-202.
149. Vasani RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):1948-1955.
150. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289(2):194-202.
151. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):1042-1048.
152. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105(16):1928-1933.
153. Castro BA, Barge CE. [Characteristics and prognosis of heart failure with a normal ejection fraction]. *Rev Esp Cardiol* 2006;6 Suppl F:9-14.
154. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24(5):442-463.
155. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L et al. [SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease]. *Nefrologia* 2008;28(3):273-282.
156. Otero A, de FA, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010;30(1):78-86.
157. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.
158. Brain R, Henson RA. Neurological syndromes associated with carcinoma: the carcinomatous neuromyopathies. *Lancet* 1958;2(7054):971-975.
159. Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med* 1997;29(4):459-466.

160. Quinn J, McDermott D, Stiell I, Kohn M, Wells G. Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcomes. *Ann Emerg Med* 2006;47(5):448-454.
161. 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.
162. Tan MP, Parry SW. Vasovagal syncope in the older patient. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(6):599-606.
163. Kapoor W, Snustad D, Peterson J, Wieand HS, Cha R, Karpf M. Syncope in the elderly. *Am J Med* 1986;80(3):419-428.
164. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982;73(1):15-23.
165. Duncan GW, Tan MP, Newton JL, Reeve P, Parry SW. Vasovagal syncope in the older person: differences in presentation between older and younger patients. *Age Ageing* 2010;39(4):465-470.
166. Gill S, Murray N, Dalmau J, Thiessen B. Paraneoplastic sensory neuronopathy and spontaneous regression of small cell lung cancer. *Can J Neurol Sci* 2003;30(3):269-271.
167. Graus F, Dalmau J, Rene R et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2866-2872.
168. Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, Wiley RG, Posner JB. Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988;38(9):1391-1398.
169. Bataller L, Fages E, Alberola C. Paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurologia* 2011;26(5):e3-e4.