

Fármacos asociados a episodios de síncope en el servicio de urgencias

TORRECILLA-VALL-LLOSSER B¹, RUIZ-RAMOS J¹, JUANES-BORREGO AM¹, LÓPEZ-VINARDELL L¹, PUIG-CAMPANY M², MANGUES-BAFALLUY MA¹.

1. Servicio de Farmacia. IIB-Sant Pau. Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, España)

2. Servicio de Urgencias. IIB-Sant Pau. Hospital Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, España)

Fecha de recepción: 23/01/2023 - Fecha de aceptación: 13/02/2023

FIRST ONLINE

RESUMEN

Objetivo: Describir los fármacos asociados a episodios de síncope como motivo de asistencia a los servicios de urgencias (SU) y factores de riesgo asociados a nuevos episodios de reconsulta a estas unidades.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron 72 pacientes (Edad media: 81,6 años) que acudieron al SU por episodios de síncope durante 6 meses y se describieron los fármacos implicados en ellos. Se analizó el impacto de factores de riesgo de estos pacientes sobre la reconsulta al SU durante los 90 días post-síncope mediante un análisis multivariante mediante regresión logística.

Resultados: Los síncope fueron filiados, en su mayoría (43%), de causa cardiogénica [principales medicamentos asociados: beta-bloqueantes (n=23) y digoxina (n=4)]. El 29% de los síncope fueron filiados como secundarios a hipoglucemia, relacionados, especialmente, con el trata-

miento de pacientes diabéticos con insulina (n=12). Un 18% de los síncope fueron originados por hipotensión [principales fármacos implicados: antihipertensivos como iECA (n=4), amlodipino (n=2) y diuréticos (n=2)]. El 10% restante, fueron síncope por otras causas farmacológicas. La presencia de diabetes, EPOC, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica y >2 visitas al SU en el año previo, se incluyeron en el modelo multivariante de acuerdo a los criterios establecidos (p<0.200), sin encontrar asociación significativa entre ninguna de las variables y el riesgo de reconsulta a 90 días.

Conclusiones: Los principales fármacos asociados a episodios de síncope como motivo de visita al SU son los que actúan a nivel cardiovascular. En el estudio no se observó ninguna asociación entre la medicación habitual y comorbilidades con episodios de reconsulta.

Palabras clave: **síncope, polifarmacia, fragilidad, urgencias, efecto adverso.**

Drug-induced syncope episodes in the emergency department abstract

SUMMARY:

Objective: To describe the drugs associated with syncope episodes as a reason for attending in the emergency department (ED) and risk factors associated with new episodes of new visits to these units.

Methods: Retrospective observational study that included 72 patients (Mean age: 81,6 years) who were attended in the ED for episodes of syncope, for 6 months. The drugs involved in these episodes were described. The impact of these patients' risk factors on new visits to the ED during the 90

days post-syncope was analyzed with a multivariate analysis using logistic regression.

Results: Most of the syncopes (43%) were due to cardiogenic causes [main associated drugs: beta-blockers (n=23) and digoxin (n=4)]. 29% of the episodes were classified as secondary to hypoglycemia, related, especially, to the treatment of diabetic patients with insulin (n=12). 18% of syncopes were caused by hypotension, with anti-hypertensives such as ACE inhibitors (n=4), amlodipine (n=2) and diuretics (n=2) being the main drugs involved.

The remaining 10% were syncopes due to other pharmacological causes. The presence of diabetes, COPD, atrial fibrillation, ischemic heart disease and >2 visits to the ED in the previous year, were included in the multivariate model according to the established criteria (p<0.200), without finding a significant association between none of the variables and the risk of new visits at 90 days.

Conclusions: Cardiac drugs are the most frequent medication associated with syncope episodes as a reason for visiting the ED. In the study, no association was observed between the usual medication and comorbidities with episodes of reconsultation.

Keywords: **syncope, polypharmacy, fragility, emergency room, adverse events.**

INTRODUCCIÓN

El síncope se define como una pérdida repentina y transitoria de la conciencia y del tono postural¹. Los episodios de síncope y presíncope son una causa frecuente de asistencia a los servicios de urgencias (SU), estando asociados a una morbilidad significativa¹. Existen múltiples causas de síncope y presíncope, que incluyen trastornos cardiovasculares, neurológicos, psiquiátricos, situacionales, siendo el tratamiento farmacológico uno de los principales agentes causales^{2,3}. Si bien la relación entre fármacos y caídas ha sido analizada extensamente en múltiples estudios en pacientes ancianos^{4,5}, existe poca información relativa a la asociación entre fármacos y episodios de síncope y presíncope. A pesar de que algunos autores han descrito esta asociación^{2,6}, la aparición de nuevos fármacos asociados a estos episodios y la escasa información existente relativa a los factores de riesgo asociados a episodios de reconsulta hace necesario disponer de nuevos estudios en este grupo de pacientes.

El objetivo de nuestro estudio es describir los fármacos asociados a episodios de síncope en el SU, así como los factores de riesgo asociados a nuevos episodios de reconsulta a estas unidades.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos (mayores de 18 años) que acudieron al SU en la franja horaria de 8 horas de la mañana a 15 horas de la tarde de lunes a viernes por episodios de síncope, durante 6 meses (de enero a junio de 2021). El estudio se llevó a cabo en un hospital universitario de 644 camas, con cerca de 140.000 visitas a urgencias anuales. La identificación de dichos pacientes se realizó de manera retrospectiva a partir de la base de datos de asistencia hospitalaria disponible en el centro (*BO Business statistics*).

Se analizó el impacto de factores de riesgo (comorbilidades y medicación) de estos pacientes sobre la reconsulta al SU mediante el registro de consultas hospitalarias no programadas en base a los datos obtenidos en el sistema electrónico de historia clínica compartida del Instituto Catalán de la Salud (CatSalut).

El análisis de datos se llevó a cabo a través del programa estadístico *Stata 13.0* (*StataCorp, College Station, TX, USA*). Las variables cuantitativas se obtuvieron como medias e intervalos de confianza, mientras que las cualitativas se expresaron como porcentajes. Las variables entre los diferentes grupos se compararon mediante pruebas paramétricas (*Fischer, T de Student*) o no paramétricas (χ^2 , U de Mann-Whitney) de acuerdo al análisis de normalidad de la muestra.

De los pacientes incluidos, se evaluaron los siguientes factores: edad, sexo, enfermedades de base del paciente (Alzheimer, cardiopatía isquémica, diabetes *mellitus* tipo II (DM-II), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica (ERC), fibrilación auricular (FA), hiperplasia benigna de próstata (HBP), hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, Parkinson), medicación habitual del paciente, el destino del paciente tras el alta del SU (domicilio, residencia, centro sociosanitario, ingreso o muerte) así como si se mantuvo, retiró, modificó o añadió medicación y, por último, la frecuencia de visitas del paciente al SU durante el año previo y las reconsultas del mismo durante los tres meses posteriores al episodio de síncope.

Para evaluar el impacto de las variables del paciente y de los fármacos asociados a síncope sobre las reconsultas al SU se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística, incluyendo en el modelo aquellas variables con un valor de $p < 0.2$ en análisis univariante previo. Los grupos farmacológicos estudiados incluyeron fármacos antihipertensivos, diuréticos, anticolinesterásicos, antidiabéticos y fármacos para el manejo de la HBP.

RESULTADOS

Se incluyeron 72 pacientes que acudieron al SU del hospital por episodio de síncope. Tal como se puede observar en la Tabla 1, entre los pacientes del estudio, 37 eran mujeres (51,4%), siendo la edad media de 81,6 (DE: 11,5) años. La mayoría de ellos, eran pacientes polimedcados, que tomaban 10 o más medicamentos de forma habitual⁷.

Tabla 1. Características de los pacientes (N=72 pacientes)

Características	N=72
Edad (Media; DE)	81,6 (11,5)
Sexo, n (%)	
Mujeres	37 (51,4%)
Hombres	35 (48,6%)
Número Fármacos al ingreso (Media; DE)	10,0 (4,2)
Comorbilidades (n: %)	
Diabetes Mellitus	39 (54,1)
Insuficiencia cardiaca crónica	23 (31,9)
Cardiopatía isquémica	16 (22,2)
Fibrilación auricular	32 (44,4)
Enfermedad renal crónica III-V	19 (26,4)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	12 (16,6)
>2 Visitas urgencias en el año previo al episodio	20 (27,8)

Analizando los casos de síncope incluidos durante el periodo de estudio (ver Figura 1), se observó que la mayoría de ellos, 31 casos (43%), fueron de causa cardiogénica, incluyendo en este grupo los causados por bloqueo auriculoventricular, bradicardia y FA lenta. En estos pacientes destacaron los beta-bloqueantes (n = 23) y la digoxina (n=4) como principales medicamentos asociados al episodio de síncope. 21 casos (29%) de síncope fueron filiados como secundarios a hipoglucemia, que se relacionaron especialmente con el tratamiento de los pacientes diabéticos con insulina (n = 12). Un 18% de los síncope (13 casos) fueron secundarios a hipotensión. En este caso, los principales fármacos implicados fueron antihipertensivos como iECA (n = 4), amlodipino (n = 2) y diuréticos (n = 2). El 10% restante fueron síncope relacionados con otros fármacos (antiparkinsonianos, antidepresivos, anti-prostáticos, neurolépticos, benzodiazepinas, opioides, entre otros).

Los resultados del análisis univariante referente a los factores de riesgo asociados a reconsultas a 90 días en la población de estudio se encuentran reflejados en la Tabla 2. La presencia de diabetes, EPOC, FA, cardiopatía isquémica y un número de consultas a urgencias superior a dos en el año previo se incluyeron en el modelo multivariante de acuerdo a los criterios establecidos ($p < 0.200$), sin encontrar asociación significativa entre ninguna de las variables y el riesgo de reconsulta a 90 días (Tabla 3).

Figura 1. Principales fármacos asociados a síncope

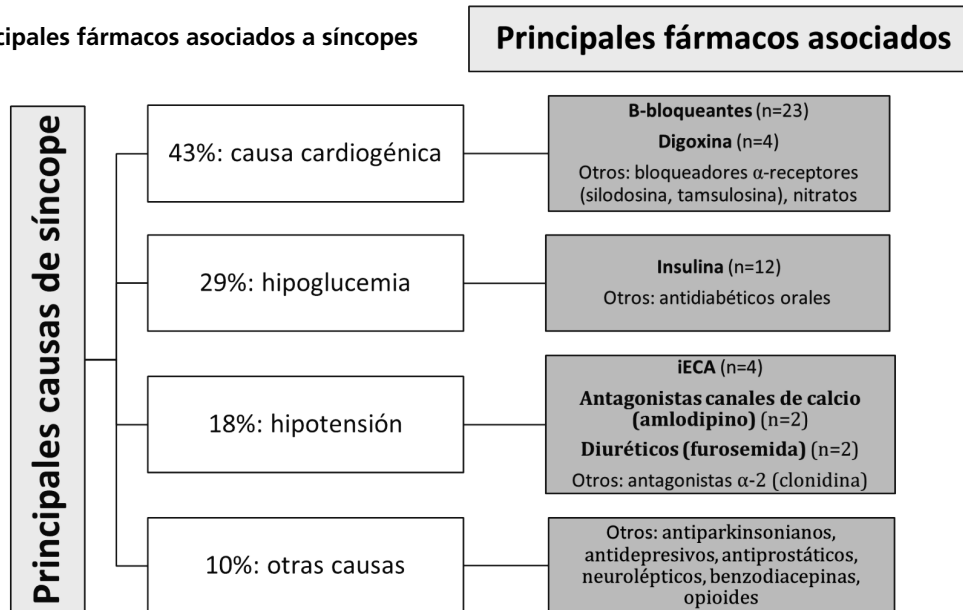


Tabla 2. Resultados del análisis univariante sobre variables asociadas a reconsultas a 90 días al servicio de urgencias

Características	OR (IC ^{95%})	p
Edad >80 años	0,95 (0,32-2,84)	0,938
Diabetes	0,38 (0,15-0,77)	0,024
Insuficiencia cardíaca crónica	1,21 (0,43-3,36)	0,715
Cardiopatía isquémica	1,40 (0,86-4,20)	0,192
Fibrilación auricular	1,95 (0,65-5,53)	0,137
Enfermedad renal crónica III-V	0,68 (0,12-3,79)	0,664
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	3,01 (0,84-10,7)	0,088
>2 Visitas previas a urgencias	3,41 (1,03-8,75)	0,042
Fármacos		
Antiarrítmicos	1,11 (0,41-3,17)	0,643
Antagonistas calcio	0,51 (0,17-1,52)	0,229
Antianginosos	2,00 (0,57-7,00)	0,278
Antiparkinsonianos	0,68 (0,12-3,79)	0,664
β -bloqueantes	1,16 (0,45-3,05)	0,754
Antidepressivos	0,49 (0,15-1,56)	0,228
Antiprostáticos	1,67 (0,49-5,64)	0,408
Neurolépticos	0,69 (0,23-1,99)	0,494
Benzodiacepinas	0,97 (0,36-2,60)	0,955
Opioides	0,55 (0,10-2,97)	0,492

Tabla 3. Resultados del análisis multivariante sobre variables asociadas a reconsultas a 90 días al servicio de urgencias

Variable	OR (IC ^{95%})	P
Diabetes	0,42 (0,15-1,17)	0,084
Cardiopatía isquémica	0,65 (0,13-3,18)	0,403
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	2,98 (0,77-9,21)	0,088
Fibrilación auricular	1,45 (0,66 - 4,2153)	0,137
>2 Visitas previas a urgencias	3,68 (1,09-11,1)	0,053

DISCUSIÓN

Los pacientes que consultaron al SU por episodio de síncope fueron, mayoritariamente, de edad avanzada (81,6 años de edad media), polimedicados (más de 10 medicamentos de media en la receta electrónica⁷) y con distribución similar en cuanto al sexo (35 hombres y 37 mujeres).

La edad avanzada y la polifarmacia se han asociado a un aumento en la susceptibilidad a padecer síncope¹⁴. Hay estudios que demuestran que el riesgo de presentar un síncope aumenta con la edad debido a los cambios que se producen con ésta a nivel del sistema cardiovascular, incluyendo una disminución de la capacidad de respuesta de los baroreceptores, la alteración de la capacidad de respuesta adrenérgica y de la función diastólica del ventrículo izquierdo, así como una mayor prevalencia de patologías, comorbilidades y medicamentos que predisponen al síncope, siendo éste la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos^{8,13,14}. La polifarmacia, por su parte, es más común en pacientes de edad avanzada¹⁴. Algunos de los medicamentos mayormente prescritos que se relacionan con la aparición de síncope son los antihipertensivos, antianginosos, antihistamínicos, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos y diuréticos ya que pueden desencadenar bradicardia, alargamiento del QT, hipotensión ortostática y síncope vasovagal¹⁴.

En cuanto al sexo, la distribución es similar entre hombres y mujeres (35 y 37 casos respectivamente) aunque según consta en otros estudios, las mujeres son algo más propensas a padecer un episodio de síncope en edades más extremas mientras que los síncope de causa cardiogénica están más asociados a hombres¹³.

De este estudio se extrae, por un parte, que entre los medicamentos más propensos a causar episodios de síncope se encuentran los que actúan a nivel cardiovascular (43% de los casos). El uso de estos medicamentos está bastante extendido en pacientes de edad avanzada¹⁷. Si bien hay estudios que no encuentran una asociación significativa entre la medicación cardiovascular y el mayor riesgo de síncope¹⁸, otros estudios sí que han demostrado una mejora sintomática en pacientes que habían sufrido episodios de síncope o presíncope previamente, al retirar medicación que actúa a nivel cardiovascular por considerarla causante de agravar

una situación de hipotensión o bradicardia¹⁷. Entre la medicación que actúa a nivel cardiovascular, por un lado, destacan los beta-bloqueantes que, debido a su efecto inotrópico y cronotrópico negativo, pueden interferir con las respuestas compensatorias de estar de pie y predisponer a una caída ortostática de la presión arterial⁸. También observamos un porcentaje relevante de casos asociados a la digoxina, que es un fármaco de estrecho margen terapéutico cuya toxicidad puede causar bradicardia sinusal o paro cardíaco, así como diferentes grados de bloqueo auriculoventricular¹⁰.

Por otra parte, un 29% de los casos de síncope cursó con hipoglucemia en pacientes diabéticos que estaban sobre todo tratados con insulina. Si bien en las actuales guías sobre el síncope de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) no aparece la hipoglucemia como una causa de síncope¹⁹, hay otros estudios que consideran que ésta puede conducir a una pérdida de conciencia corta y autolimitada que imita, perfectamente, a un síncope¹⁶. La hipoglucemia es más frecuente en pacientes con diabetes mellitus (DM) 1 que DM-2 debido a la relativa deficiencia de insulina de este segundo grupo de pacientes comparada con la total deficiencia en los pacientes con DM-1. Asimismo, la hipoglucemia afecta más a las personas mayores ya que por una parte son conscientes de la situación de hipoglucemia a concentraciones de glucosa superiores que los pacientes más jóvenes y, por la otra, tienen una respuesta menor a la hipoglucemia por el deterioro del mecanismo de las hormonas contraregulatoras^{11,12}.

Por último, la hipotensión estuvo patente en un 18% de los casos de síncope estudiados. En un metaanálisis publicado en 2021 sobre la asociación entre antihipertensivos y efectos adversos¹⁵, si bien no se encontró evidencia sobre la relación de estos fármacos y el aumento de riesgo de caídas, sí que se observó una asociación con efectos adversos moderados (hipercalemia, hipotensión) y severos (insuficiencia renal y síncope). Entre los fármacos antihipertensivos más sospechosos de causar estos síncofes tenemos los iECA, el amlodipino y los diuréticos. Respecto a los iECA y antagonistas del calcio dihidropiridínicos, hay bibliografía contradictoria en cuanto a su riesgo de producir hipotensión ortostática⁸, mientras que los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa, se han asociado significativamente con hipotensión ortostática en pacientes con síncope debido a la inducción de la depleción de volumen que producen que puede ser suficiente para alterar la presión arterial al ponerse de pie, especialmente en la gente de edad avanzada⁸.

En el análisis estadístico realizado no se encontró asociación significativa entre ninguna de las variables analizadas y el riesgo de reconsulta al servicio de urgencias. El pequeño tamaño muestral así como la heterogeneidad de la etiología de los síncofes analizados podrían explicar estos resultados. Kadri *et al*⁹ encontraron en un análisis superior a 300.000 pacientes varios factores de riesgo asociados a episodios de reingresos hospitalarios a 30 días, incluyendo una edad superior a los 65 años, EPOC y fibrilación auricular, sin evaluar el impacto del tratamiento sobre los mismos. La población estudiada en nuestro estudio, más envejecida y con síncofes asociados a su tratamiento farmacológico, presenta unas características diferentes a los de este estudio, pudiendo explicar esta disparidad de resultados. Futuros estudios son necesarios para continuar analizando el impacto del tratamiento farmacológico sobre las asistencias repetidas al sistema sanitario, a fin de encontrar potenciales soluciones a estos episodios repetidos.

CONCLUSIÓN

En conclusión, según los resultados de este estudio, los medicamentos que actúan a nivel cardiovascular son los fármacos más frecuentes asociados a episodios de síncofes secundarios a iatrogenia medicamentosa que causan consulta al SU, seguidos de hipoglucemiantes e hipotensores. En el estudio no se observó ninguna asociación entre la medicación habitual y comorbilidades con nuevos episodios de consulta.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. ACC/AHA/ HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2017; 14: e155–e217.
- Hanlon JT, Linzer M, MacMillan JP, Lewis IK, Felder AA. Syncope and Presyncope Associated With Probable Adverse Drug Reactions. *Arch Intern Med*. 1990; 150(11): 2309-12.
- Alsop K, Mac M. Withdrawing cardiovascular medications at a syncope clinic. *Postgrad Med J*. 2001; 77(908): 403-5.
- Ming Y, Zecevic AA, Hunter SW, Miao W, Tirona RG. Medication Review in Preventing Older Adults' Fall-Related Injury: a Systematic Review & Meta-Analysis. *Can Geriatr J CGJ*. 2021; 24(3): 237-50.
- de Vries M, Seppala LJ, Daams JG, van de Glind EMM, Masud T, van der Velde N, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *J Am Med Dir Assoc*. 2018; 19(4): 371.e1-371.e9.
- Davidson E, Fuchs J, Rotenberg Z, Weinberger I, Agmon J. Drug-related syncope. *Clin Cardiol*. 1989; 12(10): 577-80.
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* [Internet]. 2017; 17: 230
- Giulia Rivasi, Martina Rafanelli, Enrico Mossello, Michele Brignole, Andrea Ungar. Drug-Related Orthostatic Hypotension: Beyond Anti-Hypertensive Medications. *Drugs & Aging*. 2020; 37: 725–738.
- Kadri AN, Abuamsha H, Nusairat L, Kadri N, Abuissa H, Masri A, et al. Causes and Predictors of 30-Day Readmission in Patients With Syncope/Collapse: A Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(18): e009746.
- Tamargo, J., Delpón, E., Caballero, R. The safety of digoxin as a pharmacological treatment of atrial fibrillation. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2006; 5(3): 453–467.
- Clayton, Dale; Woo, Vincent; Yale, Jean-François. Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2013; 37 Suppl 1: S69-71.
- Tourkmani AM, Alharbi TJ, Rashed AMB, AlRasheed AN, AlBattal SM, Abdelhay O, Hassali MA, Alrasheedy AA, Al Harbi NG, Alqahtani A. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients: A review article. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Sep; 12(5): 791-794.
- Lorraine S. Sease. Syncope. *Ham's Primary Care Geriatrics* [Internet]. 2022; 22: 228-237.
- O' Brien H, Anne Kenny R. Syncope in the Elderly. *Eur Cardiol*. 2014 Jul;9(1):28-36.
- Albasri A, Hattle M, Koshariis C, Dunnigan A, Paxton B, Fox SE, Smith M, Archer L, Levis B, Payne RA, Riley RD, Roberts N, Snell KIE, Lay-Flurrie S, Usher-Smith J, Stevens R, Hobbs FDR, McManus RJ, Sheppard JP; STRATIFY investigators. Association between antihypertensive treatment and adverse events: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021 Feb 10;372:n189.
- Wester M, Bergmann T, Müller-Schilling M, Maier LS, Sossalla ST. Transient hypoglycemia as a rare cause of recurring transient loss of consciousness: a case report. *J Med Case Rep*. 2021 May 6;15(1):261.
- Alsop K, Mac Mahon M. Withdrawing cardiovascular medications at a syncope clinic. *Postgrad Med J*. 2001 Jun;77(908):403-5.
- Cherin P, Colvez A, de Periere GD, et al. Risk of syncope in the elderly and consumption of drugs; a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:313–20.
- Michele Brignole, Angel Moya, Frederik J de Lange, Jean-Claude Deharo, Perry M Elliott, Alessandra Fanciulli, Artur Fedorowski, Raffaello Furlan, Rose Anne Kenny, Alfonso Martín, Vincent Probst, Matthew J Reed, Ciara P Rice, Richard Sutton, Andrea Ungar, J Gert van Dijk, 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 21, 01 June 2018, Pages 1883–1948.

