



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Rentabilidad diagnóstica del Holter insertable en
el estudio del síncope recurrente frente al síncope
único de alto riesgo**

Alumno: Nuria González Alemany

Tutor: Antonio García Honrubia

Curso: 2018-2019

I. ASPECTOS PRELIMINARES

Visto bueno del tutor

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER: Rentabilidad diagnóstica del Holter insertable en el estudio del síncope recurrente frente al síncope único de alto riesgo.

TUTOR ACADÉMICO: Antonio García Honrubia

ALUMNA: Nuria González Alemany

CURSO ACADÉMICO: 2018-2019

FECHA: 18 de Junio de 2019



FIRMA DR. GARCÍA HONRUBIA

FIRMA NURIA GONZÁLEZ

Resumen estructurado

Antecedentes y objetivos. En la práctica clínica diaria, síntomas como síncope inexplicados o palpitaciones conllevan un reto diagnóstico. Los dispositivos de Holter implantables (HI) suponen una herramienta importante en el manejo de estos pacientes. Sin embargo, su rendimiento diagnóstico varía dependiendo de la indicación y factores de riesgo del paciente, siendo aún motivo de debate el implante en síncope aislados. El objetivo de este estudio es analizar el rendimiento diagnóstico del HI en el síncope recurrente frente al síncope único de alto riesgo.

Material y métodos. Estudio observacional retrospectivo y unicéntrico basado en una cohorte de pacientes a los que se les implantó un HI entre los años 2014 y 2016. La muestra se dividió en dos cohortes según hubiesen presentado síncope recurrente o un único síncope de alto riesgo. Se consideraron factores de riesgo en el síncope único alguna de las siguientes características: ECG alterado, cardiopatía estructural, FEVI <55% y/o hallazgos no concluyentes en la monitorización cardíaca.

Resultados. Se incluyeron un total de 114 pacientes. El 90% de los HI fueron implantados por síncope: 75 con síncope recurrente y 29 con síncope único de alto riesgo. La media de seguimiento fue 763 ± 441 días. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a características basales, con excepción del antecedente de muerte súbita, la presencia de cardiopatía estructural y la disfunción ventricular, que fueron significativamente mayores en el grupo de síncope único. La rentabilidad diagnóstica del HI fue similar en los pacientes con síncope único de alto riesgo y aquellos con síncope recurrente (24% vs 26%, $p = 0.869$), sin que se encontrasen diferencias entre ambos grupos en el tiempo desde el implante del HI hasta el evento diagnóstico (286 vs 223 días, $p = 0.763$).

Conclusiones. La principal indicación del implante de HI es el síncope. La rentabilidad diagnóstica de estos dispositivos es del 25%. Los pacientes con síncope aislados de alto riesgo de origen no aclarado tras el estudio inicial obtienen el mismo beneficio diagnóstico tras implante de un HI que aquellos pacientes con síncope recurrentes de etiología no aclarada.

Palabras clave. Holter insertable. Síncope. Rentabilidad diagnóstica.

Abstract

Purpose. In daily clinical practice, symptoms such as unexplained syncope or palpitations entails a diagnostic challenge. Implantable loop recorders (ILP) represent an important tool in the management of these patients. However, its diagnostic yield varies depending on the indication and risk factors of the patient, and the implant of these devices in isolated syncopes is still a matter of debate. The aim of this study is to analyze the diagnostic yield of ILP in recurrent syncope versus single high-risk syncope.

Methods. Retrospective and unicentric observational study based on a cohort of patients who underwent an ILP between 2014 and 2016. The sample was divided into two cohorts according to whether they had presented recurrent syncope or a single high-risk syncope. Risk factors in the single syncope were considered to have any of the following characteristics: altered ECG, structural heart disease, LVEF <55% and / or inconclusive findings in cardiac monitoring.

Results. A total of 114 patients were included. Ninety percent of the ILPs were implanted due to syncope: 75 with recurrent syncope and 29 with high-risk single syncope. The mean follow-up was 763 ± 441 days. Both groups were comparable in terms of baseline characteristics, except for the history of sudden death, the presence of structural heart disease and ventricular dysfunction, which were significantly higher in the single syncope group. The diagnostic yield of ILP was similar in patients with single high-risk syncope and those with recurrent syncope (24% vs 26%, $p = 0.869$), with no differences found between the two groups in the time from ILP implantation to the diagnostic event (286 vs. 223 days, $p = 0.763$).

Conclusions. The main indication of the ILP is syncope. The diagnostic yield of these devices is about 25%. Patients with high-risk isolated syncope of unclear origin after the initial study obtain the same diagnostic benefit after implanting an ILP as those patients with recurrent syncope of not clarified etiology.

Key words. Implantable loop recorder. Syncope. Diagnostic yield.

Índice

I. Aspectos preliminares

- Visto bueno del tutor.....2
- Resumen/ palabras clave.....3
- Abstract/ key words.....4

II. Cuerpo del Trabajo de Fin de Máster

- Abreviaturas.....5
- Introducción.....7
 - Síncope
 - Definición y fisiopatología
 - Diagnóstico
 - Holter insertable
 - Características y tipos
 - ¿Cuándo y cómo se usa en el estudio del síncope?
- Objetivos.....9
- Metodología.....10
 - Diseño y sujetos de estudio
 - Recogida de variables
 - Análisis de datos
 - Dificultades y limitaciones
 - Plan de trabajo
 - Aspectos éticos
 - Aplicabilidad y utilidad práctica
- Resultados.....13
- Discusión.....16
- Conclusiones.....17

III. Bibliografía

II. CUERPO DEL TFM

Abreviaturas

- HI: Holter insertable
- ECG: electrocardiograma
- EEF: estudio electrofisiológico
- FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- BAV: bloqueo auriculoventricular
- DAI: desfibrilador automático implantable
- MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

Introducción

1. SÍNCOPE

Definición y fisiopatología

El síncope se define como una pérdida transitoria del conocimiento secundario a una hipoperfusión cerebral. Se caracteriza por un inicio rápido, una duración corta y una recuperación espontánea completa. Su fisiopatología se basa en una caída brusca de la presión arterial sistémica con la consecuente reducción del flujo sanguíneo cerebral¹. Este descenso de la presión arterial puede deberse a dos factores fundamentales: bajo gasto cardíaco y resistencias vasculares periféricas bajas.

Aunque en la mayoría de los casos el pronóstico del síncope es benigno, en un subgrupo de pacientes con síncope secundario y cardiopatía, la mortalidad puede alcanzar hasta un 30% al año². Se consideran factores de riesgo en el síncope alguna de las siguientes características: ECG alterado, cardiopatía estructural, FEVI <55% y/o hallazgos no concluyentes en la monitorización cardíaca.

Diagnóstico

La evaluación de los pacientes con síncope requiere un enfoque multidisciplinar con el objetivo de identificar la causa y establecer un tratamiento adecuado de manera precoz.

Por ello, el diagnóstico inicial debe basarse en una historia clínica detallada y exhaustiva. Es importante conocer las características detalladas del episodio, así como el relato de los testigos, si los hubiera. Además, tenemos que realizar una exploración física minuciosa, incluyendo la medición de la tensión arterial tanto en bipedestación como en decúbito, y un electrocardiograma.

Según los resultados de estas pruebas, se valorará la necesidad de realizar exploraciones adicionales para completar el estudio. Las principales pruebas son:

- Masaje del seno carotídeo. Está indicado en pacientes mayores de 40 años con síncope de causa desconocida compatible con mecanismo reflejo. La aparición de una pausa mayor a 3 segundos o una caída de la presión arterial sistólica mayor de 50 mmHg confirman la existencia de hipersensibilidad de seno carotídeo.
- Monitorización ambulatoria de la tensión arterial (MAPA). Está indicado ante la sospecha de hipotensión ortostática, que suelen presentar frecuentemente un patrón de elevación de la presión arterial nocturna (*reverse-dipping*).
- Estudio electrofisiológico. Estaría indicado en síncope sin causa aclarada en pacientes con infarto de miocardio y/o bloqueo bifascicular¹.
- Monitorización electrocardiográfica. Suele realizarse mediante telemetría en plantas de hospitalización o con Holter de 24 horas ambulatorio. Es importante tener en cuenta que la mayoría de los pacientes no repiten los síntomas durante el periodo de monitorización por lo que el rendimiento real es bajo. Otro método de monitorización es mediante el implante del Holter insertable.

2. HOLTER INSERTABLE

Características y tipos

Se trata de un dispositivo que actúa como monitor electrocardiográfico a nivel subcutáneo con una duración aproximada de tres años. Consta de una o dos derivaciones de ECG que graban la actividad eléctrica cardíaca de manera automática (si detecta alteración del ritmo según los parámetros estipulados) o manual cuando el paciente lo activa por síntomas. Este dispositivo no sólo registra los eventos registrados en episodio, sino que también graba temporalmente los minutos antes de la activación del dispositivo. Otra de sus ventajas es la función de seguimiento remoto, que permite una mejoría en el tiempo diagnóstico y en el seguimiento.

Actualmente, existen cuatro tipos de HI en el mercado (*figura 1*). Cada uno de ellos presenta distintas características⁴:

- BioMonitor 2: Es el que tiene el dipolo más largo (88mm) y una duración de la batería de 4 años. Permite almacenar de manera conjunta el primer episodio, el episodio más largo y el último detectado, en caso de que la memoria esté llena. Posee monitorización remota.
- Reveal LINQ. Es el dispositivo más ligero y pequeño, con una duración de batería de 3 años y tiene monitorización remota.
- Reveal XT. Es el primero que se lanzó en el mercado. No permite almacenaje de eventos de distintos episodios.
- Confirm Rx. Es el que menor batería presenta (2 años), no tiene almacenaje de eventos pero tiene monitorización remota.

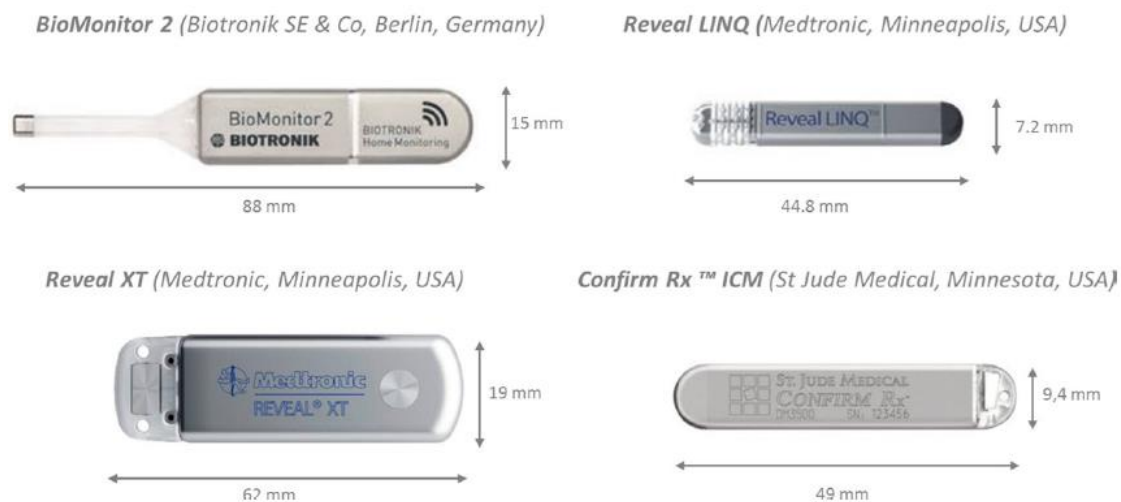


Figura 1. Tipos de dispositivo de Holter insertable disponibles

¿Cuándo y cómo se usa en el estudio del síncope?

Según las guías de práctica clínica de síncope de la Sociedad Europea de Cardiología recientemente publicadas (2018)¹, los HI están indicados (clase I, nivel B) en la fase inicial de la evaluación de los pacientes con síncope recurrente de causa desconocida y alta probabilidad de recurrencia del síncope durante la vida útil de la batería del dispositivo¹.

Existen distintos estudios que demuestran la efectividad diagnóstica de estos dispositivos, considerándose una medida más coste-eficiente que las estrategias convencionales⁵⁻⁶.

El estudio SYNARR-Flash study⁷, estudio internacional y multicéntrico con 395 pacientes sugirió un rendimiento diagnóstico del HI en el síncope de un 24.6%.

El registro PICTURE⁸ se trata de un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico a nivel europeo. Se incluyeron 570 pacientes con síncope o pre-síncope recurrente. Se realizaron una gran cantidad de pruebas diagnósticas sin proporcionar datos concluyentes. Sin embargo, el HI ayudó a establecer el mecanismo del síncope en la mayoría de ellos. Con ello se concluye, que se debe implantar un HI de manera temprana en lugar de retrasarlo tras toda la evaluación exhaustiva del síncope.

El Registro REVEAL⁹ es el mayor registro de HI a nivel español. Se trata de un registro multicéntrico con un total de 743 pacientes. Se observó que la principal indicación del implante del HI era el síncope y que permitía un diagnóstico en un tercio de los pacientes estudiados. Además, en el análisis por subgrupos según sexo, presencia de cardiopatía estructural o presencia de bloqueo de rama no se encontraron diferencias significativas en la tasa de eventos o diagnósticos finales.

Objetivos

- Analizar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes portadores de HI.
- Analizar las principales indicaciones del HI en nuestro medio.
- Analizar el rendimiento diagnóstico del HI en el síncope recurrente frente al síncope único de alto riesgo.
- Analizar el tipo de tratamiento recibido en función de los eventos diagnósticos.

Metodología

Diseño y sujetos de estudio.

Estudio observacional, unicéntrico y retrospectivo, que el que fueron incluidos todos los pacientes portadores de HI en el Hospital Universitario de Valme durante el periodo de enero de 2014 hasta diciembre de 2016.

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes portadores de HI
 - Periodo de estudio desde enero de 2014 hasta diciembre de 2016
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes con edad inferior a 14 años

Recogida de variables.

Se realizó un protocolo para la recogida de variables que debía seguir cada investigador.

Se recogieron más de 30 variables incluyendo factores clínicos, epidemiológicos y ecocardiográficos.

- Se recogió la indicación principal para el implante del HI.
- En los casos que el motivo de implante fue el síncope, se recogieron todas las pruebas complementarias realizadas previamente (ECG, telemetría, Holter 24 horas, ergometría y EEF).
- El síncope de alto riesgo se definió según si presentaban alguno de los siguientes factores: ECG alterado, cardiopatía estructural, FEVI < 55% y/o hallazgos no concluyentes en la monitorización cardíaca.
- Se recogieron todos los tipos de eventos, tanto diagnósticos como no diagnósticos.
- Intervención realizada tras el evento diagnóstico: implante de marcapasos, desfibrilador automático implantable, ablación de arritmia y/o cardioversión.
- Muerte, especificando si era cardiovascular.
- Consideramos tiempo de seguimiento a los días desde el implante del HI hasta la aparición de un evento diagnóstico o la muerte.

Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico la normalidad de los datos fue estudiada mediante la prueba de Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney según procediera y se realizó un análisis univariante mediante chi cuadrado (χ^2) para las variables cualitativas y mediante la prueba de la t de Student para datos no apareados de variables cuantitativas. El análisis se realizó con el programa SPSS (versión 19).

Dificultados y limitaciones

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones que es importante señalar y tener en cuenta a la hora de analizar los resultados. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo con las limitaciones que ello representa.

Además, al ser un estudio unicéntrico, el número de pacientes reclutados es bajo por lo que deberíamos tenerlo en cuenta a la hora de la generalización de los resultados al resto de la población.

Plan de trabajo

En primer lugar, se realizó una revisión bibliográfica sobre la temática, así como el planteamiento de los objetivos y la elaboración del proyecto de investigación. Posteriormente, se recogieron los datos de las historias clínicas de los pacientes portadores de HI en el Hospital Universitario Virgen de Valme desde enero de 2014 hasta diciembre de 2016, cumplimentándose una base de datos común. Finalmente, se realizó el análisis estadístico de los datos.

Aspectos éticos

Se seguirá la normativa internacional y los principios de la Declaración de Helsinki.

Se respeta la confidencialidad de los participantes dado que quedan registrados mediante un número de identificación sin constar ningún dato personal en la base de datos. No existen conflictos éticos debido a que, al ser un estudio retrospectivo se consultan los datos recogidos en la historia clínica. Dado que es un estudio observacional retrospectivo, no se ha influido en la toma de decisiones clínicas ni en la actitud terapéutica.

Aplicabilidad y utilidad

El síncope es uno de los motivos de consultas más frecuentes en Urgencias, por lo que es fundamental conocer su manejo y la actitud terapéutica a seguir en los casos que presentan criterios de alto riesgo y/o en los recurrentes. En los últimos años, el uso de HI ha ido en aumento gracias a la rentabilidad diagnóstica que nos pueden aportar en estos casos y con ello, poder tomar medidas terapéuticas y cambiar el pronóstico de algunos de estos pacientes. Por ello, nuestro estudio es de utilidad para dar a conocer la rentabilidad diagnóstica del HI en nuestro medio y ver si encontramos diferencias en los distintos perfiles de síncope.

Resultados

Características basales de los pacientes e indicaciones del HI en nuestro medio

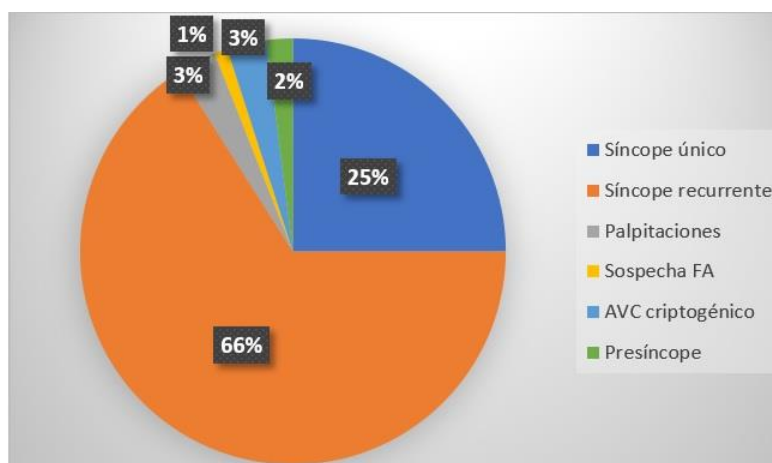
Durante el período del estudio se implantaron un total de 114 dispositivos de HI. Las características basales se detallan en la *tabla 1*. Un 22% de los pacientes presentaban cardiopatía estructural, siendo la etiología isquémica (16%) la más frecuente. Un 47% de los pacientes presentaba el ECG basal alterado, siendo el bloqueo de rama derecha la alteración más frecuente (22%) seguida del BAV de 1º grado.

Tabla 1. Características basales y comorbilidades

	N= 114
Edad (años)	59±17
Varones	53 %
Tabaquismo	35%
Hipertensión arterial	57%
Diabetes mellitus	31%
Dislipemia	45%
Antecedentes familiares de muerte súbita	4.4%
Fibrilación auricular previa	18%
Cardiopatía estructural	22%
FEVI <55%	10%
ECG basal alterado	47%
Pruebas previas realizadas:	
▪ Holter 24 horas	60%
▪ EEF	19%
▪ Ergometría	36%

En la *figura 1* podemos observar las principales indicaciones de implante de HI. De este modo, el motivo más frecuente fue el síncope (91%) siendo el recurrente más frecuente que el síncope único (66% vs 25% respectivamente).

Figura 1. Motivo de implante del Holter insertable



Durante el seguimiento, 9 pacientes (8%) presentaron eventos no diagnósticos y 29 pacientes (25.4%) presentaron eventos diagnósticos.

En el 72% de los pacientes diagnosticados se llevó a cabo una intervención terapéutica: implante de marcapasos (86%), implante de DAI (9%) y ablación (5%).

Diferencias entre síncope único de alto riesgo y síncope recurrente.

En nuestro estudio se incluyeron un total de 104 pacientes con síncope. Hubo 5 pérdidas (4%) durante el seguimiento que se excluyeron en el análisis. Los pacientes se dividieron en dos grupos: 75 presentaron síncope recurrente y 29 presentaron síncope único de alto riesgo. Las características basales quedan reflejadas en la *tabla 2*. Ambos grupos fueron comparables a excepción del antecedente de muerte súbita, la presencia de cardiopatía estructural y la disfunción ventricular, que fueron significativamente mayores en el grupo de síncope único.

Tabla 2. Características basales de ambos grupos

	Síncope único (N=29)	Síncope recurrente (N=75)	p
Edad	61 ± 17	59 ± 18	0,722
Varones	16 (55%)	43 (57%)	0,842
Hipertensión	15 (52%)	46 (61%)	0,372
Diabetes	10 (35%)	21 (28%)	0,517
Dislipemia	10 (35%)	35 (47%)	0,261
Ant. familiares muerte súbita	3 (10%)	1 (1%)	0,032
Fibrilación auricular previa	8 (28%)	12 (16%)	0,179
Cardiopatía estructural	10 (35%)	12 (16%)	0,038
FEVI <55 %	4 (14%)	2 (3%)	0,050
ECG basal alterado	17 (59%)	33 (44%)	0,181
EEF	7 (24%)	13 (17%)	0,430
Holter 24 horas	16 (55%)	45 (60%)	0,654

La media de seguimiento de los pacientes fue de 763 ± 441 días. La mediana de tiempo desde el implante del HI hasta el evento diagnóstico fue de 209 días (71-417).

La rentabilidad diagnóstica del Holter insertable fue similar en los pacientes con síncope único de alto riesgo y aquellos con síncope recurrente (24% vs 26%, p=0.869) sin que se encontrara diferencias entre ambos grupos en el tiempo desde el implante hasta el evento diagnóstico (286 vs 221 días, p=0.763).

En la *figura 2* se muestra el tiempo desde el implante del HI hasta la aparición del evento diagnóstico en cada subgrupo de pacientes.

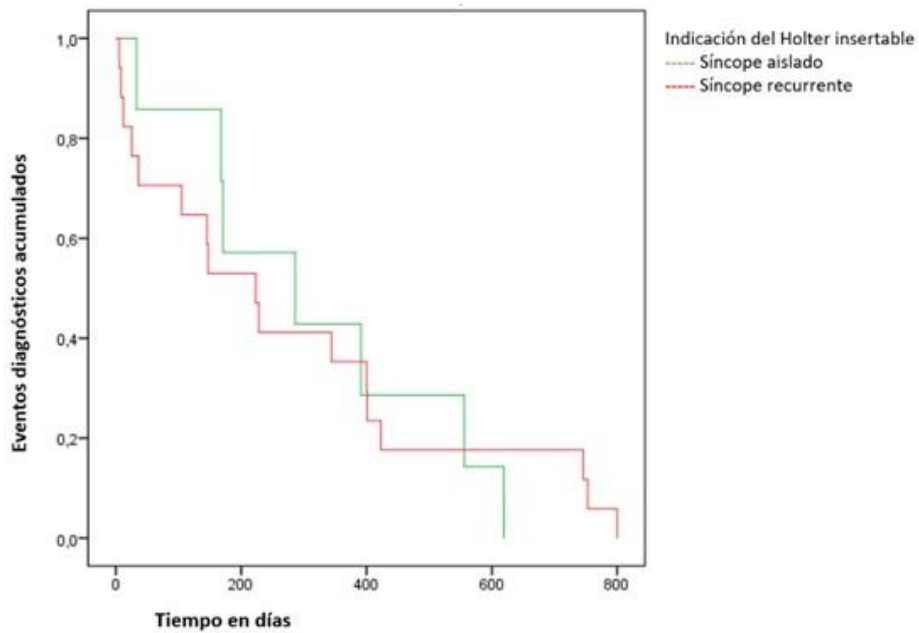


Figura 2

En cuanto al tratamiento recibido tras el evento diagnóstico, el porcentaje de implante de marcapasos fue similar en ambos grupos: 17.2% en síncope único y un 16.6% en síncope recurrente ($p=0.944$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los pacientes en cuanto a la mortalidad en ambos grupos. Sólo hubo dos muertes, ninguna de causa cardiovascular y ambas correspondían al grupo de síncope único.

Discusión

Nuestro estudio pone de manifiesto la importancia del uso del Holter insertable en nuestra práctica clínica como herramienta diagnóstica en el manejo de los pacientes con síncope.

Primeramente, se ha observado que la mayor indicación para el implante de estos dispositivos es el síncope, siendo más frecuente en los casos recurrentes que en los aislados (66% frente al 25% respectivamente). Probablemente, la diferencia entre ambos grupos se deba a que el uso en los síncope únicos todavía no está reflejado en las guías de práctica clínica por falta de evidencia científica.

En cuanto a la rentabilidad diagnóstica del HI, independientemente de la indicación, se estima en torno a un 25%. Este porcentaje es parecido a estudios previos realizados con pacientes de características similares^{7,9}.

Centrándonos en el uso del HI en el estudio del síncope, se ha demostrado que el rendimiento diagnóstico es prácticamente igual en los casos recurrentes que los que presentan un único síncope con características de alto riesgo (24% y 26% respectivamente). Ello implica que no sería necesario esperar que los pacientes presentaran un segundo evento para plantarse el implante del HI, dado que se llegaría a un diagnóstico más precozmente si se implantara tras un primer evento. Además, tampoco se encontraron diferencias entre el tiempo desde el implante hasta el evento diagnóstico en ninguno de los dos grupos.

Los HI no sólo son importantes para realizar un diagnóstico sino para establecer una actitud terapéutica. Como hemos observado en nuestra serie de 114 pacientes, el 72% de los pacientes con eventos diagnósticos se beneficiaron de un tratamiento específico, siendo el 86% tributarios al implante de marcapasos.

En conclusión, los dispositivos de HI son una herramienta diagnóstico costo-efectiva para el estudio del síncope. Por ello, se prevé un aumento en su uso en los próximos años, aunque deberán realizarse más estudios prospectivos para identificar mejor el perfil de pacientes que puedan beneficiarse de su uso.

Conclusiones

1. La indicación más frecuente de implante de Holter insertable es el síncope.
2. La rentabilidad diagnóstica del Holter insertable, independientemente de la indicación, es del 25% en nuestro estudio.
3. Los pacientes con síncope aislados de alto riesgo de origen no aclarado tras el estudio inicial obtienen el mismo beneficio diagnóstico tras el implante de un HI que aquellos con síncope recurrentes de etiología no aclarada.
4. Un importante porcentaje de estos pacientes necesitarán de implante de marcapasos definitivo, independientemente del subtipo de síncope presentado.

III. BIBLIOGRAFÍA

1. Michele Brignole, Angel Moya, Frederik J. de Lange, Jean-Claude Deharo, Perry M. Elliott, Alessandra Fanciulli et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal* 2018; 39, 1883–1948
2. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002; 347, 878–85.
3. Saenen JB, Van Craenenbroeck EM, Proost D, Marchau F, Van Laer L, Vrints CJ, Loeys BL. Genetics of sudden cardiac death in the young. *Clin Genet.* 2015; 88, 101–13.
4. Bisignani A, De Bonis S, Mancuso L, Ceravolo G, Bisignani G. Implantable loop recorder in clinical practice. *Journal of Arrhythmia.* 2019; 35, 25–32.
5. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J.* 2006; 27, 351–6.
6. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation.* 2001; 104, 46–51
7. Locati ET, Moya A, Oliveira M, Tanner H, Willems R, Lunati M, Brignole M. External prolonged electrocardiogram monitoring in unexplained syncope and palpitations: results of the SYNARR-Flash study. *Europace* 2016; 18,1265–72.
8. Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, Mitro P, Mohii-Oskarsson A, Pasquié JL et al. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. *Europace.* 2011; 13, 262-93
9. Lacunza Ruiz FJ, Moya i Mitjans A, Martínez Alday J, Barón Esquivias G, Ruiz Granell R, González S et al. Registro REVEAL España: Resultados finales. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64 Supl 3:21
10. Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Cohen MI, Forman DE et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope. *Journal of the American College of Cardiology* (2017)