

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**FIBRILACIÓN AURICULAR PAROXÍSTICA
OCULTA EN PACIENTES CON ICTUS
CRIPTOGÉNICO ESTUDIADOS CON HOLTER
IMPLANTADO: PREVALENCIA Y FACTORES
PREDICTORES**

Facultad de Medicina.

Universidad de Valladolid

Curso 2017-2018



Autores: Laura C. García Miralles
Andrea García Fernández
Director: Juan Francisco Arenillas Lara.
Departamento de Neurología.
Hospital Clínico Universitario Valladolid

ÍNDICE

1.RESUMEN.....	pág. 1
2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	pág. 2
3. MATERIAL Y MÉTODOS	
3.1 Diseño del Estudio.....	pág. 3
3.2 Selección de pacientes.....	pág. 4
3.3 Protocolo Clínico.....	pág. 6
3.4 Protocolo de implante y seguimiento de Holter subcutáneo.....	pág. 6
3.5. Variables.....	pág. 7
3.6. Análisis Estadístico.....	pág. 9
4. RESULTADOS	pág. 9
5. DISCUSIÓN.....	pág.11
6. CONCLUSIONES.....	pág.13
7. BIBLIOGRAFÍA.....	pág.14
8. TABLAS.....	pág.16
9.FIGURAS.....	pág.18

1-RESUMEN

Introducción y objetivo. La fibrilación auricular paroxística oculta (FAPO) es una casusa frecuente de ictus criptogénico (IC), que permanece sin detectar si no se emplea monitorización prolongada del electrocardiograma (ECG), quedando los pacientes con una prevención secundaria inadecuada. El Holter implantable es una opción útil para la detección de FAPO en IC. Sin embargo, no se han definido las principales variables que permitan una selección óptima de los pacientes candidatos al implante, así como el tiempo necesario de seguimiento. Nuestros objetivos fueron conocer la prevalencia de FAPO en los pacientes con IC estudiados mediante Holter implantable a largo plazo y seleccionar entre sus variables basales aquellas que resulten predictoras para una futura detección de FAPO.

Pacientes y métodos. Se estudiaron pacientes con un primer episodio de IC tras estudio convencional, con alta sospecha de mecanismo embólico (IC). Tras implantar el Holter subcutáneo, los pacientes fueron seguidos a largo plazo con telemedicina y visitas periódicas por el servicio de Cardiología y Neurología. Se definió FAPO como la detección de un episodio de fibrilación auricular (FA) de al menos 2 minutos de duración confirmado por la Unidad de Arritmias. Como potenciales predictores de FAPO se analizaron variables basales clínicas, de neuroimagen, de ECG, de Holter de 24 horas y de ecocardiografía. Se realizaron un modelo de regresión logística de Cox y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Resultados. Se estudiaron 237 pacientes con IC, de los cuales 106 (44,7%) fueron mujeres, con edad media de $65,84 \pm 12,66$ y mediana de puntuación en escala CHA_2DS_2-VASc de 4. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 806 (500-1024) días, y se detectó FAPO en 113 (47,7%) pacientes, siendo la mediana del tiempo transcurrido entre el implante y la detección de 173 (56-467) días. Como predictor de FAPO se identificó a la presencia de rachas de taquicardia paroxística supraventricular (TPSV) en el Holter de 24 horas $HR= 2,1$ (1,3-3,3) $p= 0.002$. La curva de Kaplan-Meier mostró una supervivencia libre de FAPO significativamente menor en el grupo de pacientes con TPSV. (Log-Rank $p= 0.001$)

Conclusiones. La probabilidad de detección de FAPO fue del 47,7%, siendo la presencia de rachas de taquicardias paroxísticas supraventriculares (TPSV) en Holter 24 horas la única variable basal predictora de la detección de FAPO. Nuestros resultados apoyan la incorporación de estudios de monitorización prolongada ECG al estudio etiológico de los pacientes con IC.

2-INTRODUCCIÓN

El ictus es la primera causa de discapacidad grave y de dependencia en el adulto, así como la segunda causa de muerte en España(1). Aunque se conozcan diferentes etiologías, no siempre se puede determinar la causa y este es el caso de los ictus criptogénicos (IC) (2). Los pacientes con ictus criptogénico tras un estudio completo convencional, pueden tener ocultas diversas enfermedades causales, de entre las que destacan las cardiopatías que precisan de un examen más avanzado para ser descubiertas. De ellas la más frecuente es la fibrilación auricular paroxística oculta (FAPO)(3).

La fibrilación auricular (FA) (4) es la arritmia cardiaca más prevalente a nivel mundial en edad adulta y una de las principales causas de ictus, incrementando su riesgo en cuatro o cinco veces respecto al resto de la población (5). En prevención secundaria de los pacientes con ictus isquémico causado por una fibrilación auricular, está indicada la anticoagulación a largo plazo (6). Sin embargo, en el caso de los pacientes con ictus de origen indeterminado, la estrategia indicada según guías es la antiagregación. Por tanto, los pacientes con IC que en realidad tienen una FAPO que ha escapado a los métodos diagnósticos habituales, están infraprotectidos al estar antiagregados (7). Este problema clínico ha motivado el desarrollo de diferentes métodos y estrategias para la detección de FAPO tras IC.

Existen varios métodos(8) (9) (10) (11) (12) (13) para detectar la FAPO, más o menos invasivos, que según distintos estudios han demostrado diferentes porcentajes de detección. Respecto a los métodos no invasivos destacan: monitorización con electrocardiograma en la unidad de ictus con una duración de 2 a 3 días que alcanzaría un 24% de detección (14), Holter de 24

horas convencional, que detectaría un 8.3% (15), la electrocardiografía seriada un 17.5% (16), y los dispositivos Holter Wearable. Con estos últimos, se han llegado a reportar porcentajes de 21 % de FAPO (17) En cuanto a los implantables: la principal evidencia deriva de los ensayos clínicos CRYSTAL-AF (18) y EMBRACE (19) en los que los dispositivos implantados tuvieron rendimientos de 19% y 16% respectivamente para la detección de FAPO en IC.

Los Holter implantables son pequeños dispositivos que se introducen de forma subcutánea a la izquierda del esternón y que registran la actividad eléctrica del corazón de forma ininterrumpida a lo largo del día, almacenando sólo aquella información que consideran patológica. Además, esta información se transmite teleméricamente, facilitando la comunicación entre médico y paciente. No obstante, el principal inconveniente de este dispositivo es su elevado coste económico que difícilmente puede ser asumido por nuestro Sistema Nacional de Salud.

En este contexto, diseñamos un estudio observacional en pacientes con ictus criptogénico estudiados en un Centro Terciario de ictus con Holter implantables, con los objetivos de (1) investigar el porcentaje de detección de FAPO e (2) identificar variables basales predictoras de su futuro desarrollo.

3-MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Realizamos un estudio observacional de carácter prospectivo, llevando a cabo un seguimiento a largo plazo de pacientes con ictus isquémico de etiología indeterminada posiblemente embólica tras estudio etiológico completo, reclutados desde enero del año 2010 hasta la actualidad, y estudiados con Holter implantable de larga duración para detección de FAPO.

Se contó con la participación de la Unidad de Ictus del servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) y la colaboración de la Unidad de Arritmias del servicio de Cardiología del HCUV.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Científica (CEIC) y los pacientes otorgaron su consentimiento informado para la implantación del Holter. Los datos de los pacientes han sido almacenados en una base de datos anonimizada respetando en todo momento la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Se han mantenido los principios éticos expresados en la Declaración de Helsinki y en el Convenio de Oviedo.

3.2 Selección de pacientes

Los criterios de selección para la implantación del Holter de larga duración fueron:

- Primer episodio de Ictus isquémico, ingresado en la Unidad de Ictus del HCUV, o bien remitido desde Urgencias de Neurología para estudio en consulta de prevención de ictus.
- Alta sospecha de mecanismo embólico en base a (al menos dos de tres) :
 - Características clínicas.
 - Patrón de lesión isquémica aguda en neuroimagen.
 - Visualización de una oclusión arterial embólica que posteriormente se normaliza tras la recanalización.
- El estudio etiológico convencional no muestra una fuente proximal de émbolos. Este estudio consta al menos de:
 - ECG de 12 derivaciones.
 - Estudio arterial extra e intracraneal, realizado con eco-Doppler, angio-Tomografía computerizada (angio-TC), angio-Resonancia Magnética (angio-RM) o arteriografía cerebral que no muestre estenosis mayor de 50% en el eje responsable de los síntomas.
 - Monitorización ECG en Unidad de Ictus durante al menos 24 horas o Holter ECG de 24 horas de duración que no muestren FA.

-Ecocardiograma Transtorácico (Eco TT) y/o transesofágico (eco TE), si indicados, que no muestren cardiopatía embolígena mayor (sin áreas de hipo-acinesia segmentaria, valvulopatías significativas, miocardiopatía dilatada con disminución severa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), masa cardíaca, etc.).
-En pacientes menores de 45 años, estudio inmunológico y de coagulación ampliada.

- Las secuelas del infarto cerebral no condicionan una situación de dependencia funcional grave que impide acudir a visitas de seguimiento. En mayores de 80 años, Rankin inferior a 3 en el momento de la implantación. Del mismo modo, no existe una comorbilidad grave que condicione la supervivencia del paciente a corto plazo o dificulte su seguimiento en consulta.
- Consentimiento informado del paciente para realizar el implante del Holter y ausencia de contraindicaciones para el mismo.
- Disponibilidad de línea telefónica adecuada para realizar las transmisiones periódicas.
- Contexto social que permita cumplimiento del protocolo.
- Seguimiento clínico y telemático tras el implante del Holter de un mínimo de 6 meses.

Así mismo, los criterios de exclusión aplicados en la selección de pacientes fueron:

- Edad menor de 18 años.
- Gestantes.
- Dependencia previa para las actividades de la vida diaria (Rankin > 2).
- Deterioro cognitivo previo al ictus en grado moderado o avanzado.
- Personas con incapacidad neurológica, motora o de otro tipo, que impida hacer uso del activador externo del dispositivo.
- Pacientes con patología de piel, tejidos blandos o pared torácica que impida el implante adecuado del dispositivo.
- Cualquier otra circunstancia que desaconseje una cirugía local.

- Comorbilidad grave que reduzca la esperanza de vida a menos de 18 meses.

3.3 Protocolo clínico

Tras la activación del código ictus, se ingresa a los pacientes en la Unidad de Ictus y se lleva a cabo el manejo, acorde a protocolos actualizados basados en Guías Internacionales (20)

Durante el ingreso todos los pacientes son estudiados según un sistema de diagnóstico básico que incluye las siguientes pruebas destinadas a establecer el mecanismo etiológico del ictus: se les realiza un ECG de 12 derivaciones, una prueba de neuroimagen de parénquima cerebral: TC cerebral y RM cerebral (esta última si existe indicación), un estudio arterial realizado con ECO-Doppler de troncos supraaórticos o transcraneal y/o AngioTC, y por último un estudio cardiológico básico que incluye monitorización ECG durante 24 horas en la Unidad de Ictus y EcoTT.

Posteriormente al alta, si es necesario, el estudio se completa con un Holter de 24 horas de duración y con una ecoTE, de tal manera que el estudio etiológico se considera suficientemente completado tras recibir el Holter de 24 horas. En caso de existir la posibilidad de realizar este Holter durante el ingreso (una minoría de casos), el paciente es candidato a la implantación precoz del dispositivo de larga duración durante su hospitalización. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, el Holter 24h se realiza posteriormente al alta. Una vez revisado el estudio diagnóstico y considerado al paciente candidato, se realiza una interconsulta a la Unidad de Arritmias del Servicio de Cardiología que programa el implante en función de su disponibilidad.

3.4 Protocolo de implante y seguimiento del Holter subcutáneo.

Una vez comprobado que el paciente cumple los criterios de selección, y obtenido el consentimiento informado, se indica el implante del Holter Reveal. Durante el período de estudio se han utilizado dos generaciones diferentes de estos dispositivos: la monitorización ECG continua Reveal XT® y Reveal Linq®.(Medtronic)

El dispositivo Reveal XT® monitoriza de forma continua el ritmo cardíaco. En función de unos parámetros programados de antemano, detecta patrones anormales, almacenándolos de manera automática en una memoria interna para el posterior análisis, bien de forma física en una consulta o bien online, accediendo a Medtronic Carelink network. Por otra parte, el dispositivo Reveal Linq®, forma parte de una nueva generación, caracterizándose por una reducción del tamaño, un aumento en la capacidad de memoria y una implantación y programación más sencillas. Consta de nuevos algoritmos para la detección de falsos positivos y evidencia de la morfología de la onda p. El seguimiento es remoto inalámbrico digital, sin precisar de una línea de teléfono analógica. (Figura1)

El seguimiento de los pacientes incluye una visita basal en Neurología a los 3 meses de haber padecido el ictus, una segunda visita al sexto mes y posteriormente se realizan visitas periódicas cada 6 meses hasta la detección de FAPO o explante del dispositivo.

Un equipo formado por cardiólogo y enfermera especializada se encargan de revisar los eventos registrados en la web con una periodicidad mensual, de tal forma que analizan el extracto de electrocardiograma de ese periodo, verificando que es una fibrilación auricular y consiguiendo así gestionar los falsos positivos.

Cuando se confirma que se trata de un verdadero positivo, el cardiólogo se encarga de notificar dicho evento al Servicio de Neurología, y en 24 horas se genera una visita extraordinaria para decidir si es anticoagulado o no para que así, la prevención secundaria se ajuste a la etiología del ictus.

3.5 Variables

Variable pronóstica principal: detección de un episodio de FA mayor o igual a 2 minutos de duración comprobado por equipo de Unidad de Arritmias.

Variables basales potenciales predictores de FA.

- Clínicas
 - Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), dislipemia, CHADSVASC, CHA₂DS₂-VASc (figura 2).
 - Tiempos: demora (tiempo desde ictus hasta implante del Holter) tiempo de seguimiento (tiempo desde el implante hasta la detección de un episodio de FA verdadero o hasta la última visita).
- Neuroimagen:
 - Patrón del ictus agudo en RM: Categorizado en: ninguna lesión, infarto territorial único, infarto territorial fragmentado, infartos agudos en múltiples territorios arteriales.
 - Presencia de múltiples lesiones isquémicas agudas en la secuencia de difusión (DWI): cuando en DWI se observan múltiples infartos agudos en un único territorio, infartos agudos únicos en múltiples territorios o un único infarto fragmentado (sí/no).
 - Afectación de múltiples territorios arteriales cerebrales entre la lesión aguda y las lesiones isquémicas crónicas detectadas en la secuencia T2-FLAIR (sí/no).
- ECG de 12 derivaciones: duración en milisegundos de la onda P.
- EcoTT: Diámetro Aurícula Izquierda (DAI), valvulopatía aórtica o mitral en grado ligero o moderado, dimensión de tabique interventricular (TIVC), FEVI.
- Holter 24 horas: presencia de episodios de TPSV, porcentaje de extrasístoles ventriculares (EV), porcentaje extrasístoles supraventriculares (ESV).

3.6 Análisis estadístico:

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa SPSS.

Dentro de la estadística descriptiva se estudiaron: media, mediana y desviación estándar siendo expresadas en forma de porcentajes o medias \pm desviación estándar.

Se describió la frecuencia de aparición de FAPO y se realizó una curva de supervivencia libre de FA (Kaplan Meier). Para detectar variables basales asociadas a aparición de FAPO, se realizó inicialmente un análisis bivariado, empleando para variables categóricas el test de Chi cuadrado y para variables continuas los test t-Student y U-Mann Whitney, en función de si la variable seguía una distribución normal de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, se realizó un modelo de regresión logística múltiple de Cox, empleando el tiempo hasta la detección de FAPO o fin de seguimiento, en el que se incluyeron las variables con una $p < 0,1$ en el modelo bivariado. Los resultados del modelo de Cox se expresaron en forma de cociente de los riesgos (Hazard Ratio, HR) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Finalmente, para las variables identificadas como predictoras por el modelo, se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan Meier, empleándose el test de Log-Rank para evaluar diferencias significativas en la supervivencia libre de FAPO entre los grupos según su exposición a la variable basal. Se definió significación estadística para $p < 0,05$.

4-RESULTADOS

Características basales de la muestra

De un total de 241 pacientes implantados con un Holter subcutáneo, 4 fueron excluidos por pérdida de seguimiento, y los 237 restantes fueron incluidos en el estudio. De ellos el 55,3% fueron mujeres y la edad media fue de $65,84 \pm 12,66$ años. Destaca un CHA_2DS_2-VASc de 4 (3-6). Respecto al territorio vascular cerebral afectado por el evento de inclusión, se observó un predominio de infarto cerebral agudo en territorio Arteria Cerebral Media (ACM)

en 148 pacientes, 62,7% del total. El resto de características basales de la muestra se recogen en Tabla 1.

Detección de FA oculta en la serie

La mediana de la demora entre ictus e implante de Holter fue de 165 (83-300) días. Tras el implante los pacientes fueron seguidos en consulta externa de Neurología- Cardiología durante una media de 806 (500-1024) días. El seguimiento mínimo en la serie fue de 357 días y el máximo de 1423. Durante este seguimiento el sistema detectó 174 episodios categorizados como FA, de los cuales 61 fueron declarados como falsos positivos, por lo tanto, se detectó un episodio de FA verdadera en 113 (47,7 %) pacientes, siendo la mediana de la demora entre el implante y la detección de FA de 173 días con un rango intercuartilico de 56 a 467 días.

La gráfica de supervivencia correspondiente a la figura 3 refleja la evolución temporal de la supervivencia libre de FA en la muestra.

Variables basales asociadas a detección de FAPO

La Tabla 2 muestra los resultados del análisis bivariado entre las principales variables basales y la detección de FAPO durante el seguimiento. Se observa asociación significativa para: edad ($p=0,001$), presencia de episodios de TPSV ($p=0,001$) y presencia de Insuficiencia Aórtica ($p= 0,016$). Además, se observó una tendencia estadística no significativa para la puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASC basal ($p=0,08$), y presencia de valvulopatía ligera- moderada ($p=0,058$).

Se aplicó en estas variables un modelo de Regresión logística de Cox, del que emergió como única variable predictora de la aparición de episodios de FA oculta, la presencia de TPSV en el Holter de 24 horas (HR. 2,1 (1,3-3,3) $p= 0.002$).

Para ilustrar las diferencias en la supervivencia libre de FA durante el seguimiento con relación a la presencia de TPSV se realizó una curva de supervivencia de Kaplan Meyer cuyo resultado se muestra en la figura 4. (Log-Rank $p= 0.001$)

5.DISCUSIÓN

Nuestro estudio, realizado en una serie amplia de pacientes con ictus criptogénico de probable origen embólico seguidos con Holter implantable durante al menos un año, demostró un porcentaje muy elevado de detección de FAPO, cercano al 50%. Este hallazgo confirma la sospecha de que la FAPO es la etiología oculta más frecuente tras el estudio convencional en los pacientes con ictus criptogénico, si bien persiste un 53% de pacientes con otras causas no descubiertas. La alta tasa de detección nos permite cuestionar el método actual de despistaje de las alteraciones del ritmo cardiaco en los pacientes con ictus, basado en la monitorización ECG en las unidades de ictus durante periodos de 24-72 horas, o en el Holter de 24 horas. Esta estrategia diagnóstica parece claramente superada teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio, que apuntan hacia la necesidad de una progresiva adopción de los dispositivos de Holter prolongado y su incorporación a las carteras de servicios de las Unidades de Ictus, en colaboración con los Servicios de Cardiología. La aplicabilidad de este resultado a la práctica clínica es evidente: la monitorización prolongada permitió detectar la etiología oculta en casi la mitad de los pacientes, en quienes se pudo indicar tratamiento anticoagulante en prevención secundaria del ictus, cuando de otra forma habrían seguido recibiendo tratamiento antiagregante simple, con el que se encontraban insuficientemente protegidos.

Otro dato que merece la pena ser comentado es que el 50% de los primeros episodios de FAPO se detectaron a partir de los seis meses tras el implante del Holter subcutáneo. Este hallazgo nos parece relevante en un momento en el que están proliferando dispositivos Holter no invasivos, que permiten monitorizar el ECG durante periodos de varias semanas (2-4), y que consiguen tasas de detección de FAPO de en torno al 20% (19). Si atendemos a la distribución temporal de la supervivencia libre de FAPO en nuestro estudio, no deberíamos conformarnos con una monitorización de dos o cuatro semanas de duración en pacientes con IC y alta sospecha de mecanismo embólico de la isquemia cerebral. En este sentido, para poder decidir qué estrategia será más costo-efectiva, serán necesarios estudios comparando directamente la rentabilidad de ambos métodos, el invasivo y los *wearables*. Por el momento,

una opción que parece atractiva es la estrategia secuencial, comenzando con un Holter no invasivo durante las primeras semanas y pasando al implantable en casos de alta sospecha.

Nuestra tasa de FAPO está bastante por encima de lo reportado hasta ahora en la literatura (19). Los factores que podrían explicar esta frecuencia tan elevada son: (1) criterios de selección por parte del neurología (NRL) basados en una sospecha de mecanismo embólico, (2) protocolo de seguimiento en colaboración Cardio-Neuro, combinando visitas presenciales con televigilancia (rojo) (3) seguimiento prolongado de los pacientes, mínimo de un año, (4) mejoras tecnológicas introducidas en la nueva generación del REVEAL (19).

Nuestro segundo objetivo fue detectar variables predictoras de la aparición de FAPO, que pudiesen orientar para diseñar la estrategia diagnóstica más rentable en los pacientes con IC. Como única variable predictora emergió la detección de rachas de TPSV en el Holter de 24 horas. Este hallazgo confirma el resultado de estudios previos (18) (19). La evidencia a favor de la presencia de TPSV como principal factor predictor, tiene repercusiones prácticas, ya que en caso de no contar con recursos suficientes para implantar el dispositivo a todos los pacientes con ictus criptogénico, debería ofrecerse de forma preferente a aquellos pacientes que mostrasen rachas de TPSV en el estudio convencional. Así como, en caso de existir largos tiempos de demora entre el ictus y el implante del Holter Reveal, debería implantarse en primer lugar al subgrupo de pacientes que contasen con presencia de TPSV entre sus variables basales.

Por otra parte, llama la atención la negatividad de la asociación de otras variables bien estudiadas, como son el patrón de lesión en RM y la dimensión de la aurícula izquierda. Respecto al patrón de lesión isquémica en RM, probablemente el método de selección de los pacientes, basado en la sospecha de mecanismo embólico, haya contribuido a disminuir el poder discriminatorio de la RM. En lo que respecta al diámetro de la aurícula izquierda, los estudios ecocardiográficos realizados fueron de práctica habitual y no se diseñó un protocolo homogéneo de obtención, medida o almacenado de imágenes para este estudio. Este hecho puede haber disminuido la validez interna de la asociación entre los parámetros ecocardiográficos con el riesgo de

FAPO pero, sin embargo, aumenta la validez externa al tratarse de práctica clínica real. Por tanto, parecen necesarios más estudios para detectar variables predictoras de FAPO, que probablemente deberían incluir biomarcadores y marcadores de imagen más avanzados.

Conviene señalar las limitaciones que nos hemos encontrado al realizar el estudio. Por un lado, el tiempo transcurrido desde el ictus al implante del Holter ha sido variable entre los diferentes pacientes, y en ocasiones más prolongado de lo que sería deseable, si bien nuevamente refleja las demoras asociadas a la práctica clínica habitual en un Hospital terciario del Sistema Nacional de Salud español.

6- CONCLUSIONES:

La probabilidad de detección de FAPO en nuestros pacientes con IC estudiados con Holter implantable y seguidos durante más de un año fue del 47%. La presencia de rachas de TPSV en el Holter de 24 horas previo a la implantación, fue la única variable basal predictora de la detección de FAPO. Nuestros resultados apoyan la incorporación de estudios de monitorización prolongada de ECG al estudio etiológico de los pacientes con IC. Son necesarios más estudios con metodología más avanzada (biomarcadores, imagen cardíaca), para identificar a más variables predictoras de FAPO en pacientes con IC.

7- BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.ine.es/>
2. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014;370:2467-77.
3. Barthélémy J-C, Féasson-Gérard S, Garnier P, Gaspoz J-M, Da Costa A, Michel D, et al. Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischemic attacks. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003;8):194-9.
4. Elijovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS. Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18:185-9.
5. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, Panzov V, Mamdani M, Healey JS, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke.* 2015;46:936-41.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;STR.000000000000158.
7. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:2160-236.
8. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478-86.
9. Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, Hornych A, Crozier S, Leger A, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology.* 2010;74:1666-70.
10. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck K-H, Lebedev D, et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:141-7.
11. Koudstaal PJ, van Gijn J, Klootwijk AP, van der Meche FG, Kappelle LJ. Holter monitoring in patients with transient and focal ischemic attacks of the brain. *Stroke.* 1986;17:192-5.

12. Roche F, Gaspoz J-M, Da Costa A, Isaz K, Duverney D, Pichot V, et al. Frequent and prolonged asymptomatic episodes of paroxysmal atrial fibrillation revealed by automatic long-term event recorders in patients with a negative 24-hour Holter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25:1587-93.
13. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DG, Singh D, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology.* 2008;71:1696-701.
14. Manina G, Agnelli G, Becattini C, Zingarini G, Paciaroni M. 96 hours ECG monitoring for patients with ischemic cryptogenic stroke or transient ischaemic attack. *Intern Emerg Med.* 2014;9:65-7.
15. Rizos T, Güntner J, Jenetzky E, Marquardt L, Reichardt C, Becker R, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Stroke.* 2012;43:2689-94.
16. Douen AG, Pageau N, Medic S. Serial electrocardiographic assessments significantly improve detection of atrial fibrillation 2.6-fold in patients with acute stroke. *Stroke.* 2008;39:480-2.
17. Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Moya A, Sanchis M, Bustamante A, et al. Yield of atrial fibrillation detection with Textile Wearable Holter from the acute phase of stroke: Pilot study of Crypto-AF registry. *Int J Cardiol.* 2018;251:45-50.
18. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology.* 2016;86:261-9.
19. Rojo-Martinez E, Sandín-Fuentes M, Calleja-Sanz AI, Cortijo-García E, García-Bermejo P, Ruiz-Piñero M, et al. [High performance of an implantable Holter monitor in the detection of concealed paroxysmal atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke and a suspected embolic mechanism]. *Rev Neurol.* 2013;57:251-7.

8-TABLAS

Tabla 1.

Tabla 1. Descriptivo de variables basales.	
VARIABLE	Valor
VARIABLES CLÍNICAS	
Edad	65,84 ± 12,66 años
Sexo (mujer)	Mujeres: 106 (44,7%)
CHAD2SVASC	4 (3- 6)
HTA	130 (55,3%)
Tabaquismo	60 (25,5%)
Dislipemia	120 (51,1%)
Diabetes	47 (20%)
Demora ictus-implante	165 (83-300) días.
NEUROIMAGEN	
Patrón de lesión isquémica aguda	Lesión única: 120 (50,7%) Lesiones múltiples: 80 (33,7%) No lesión: 35 (14,8%)
Múltiples territorios arteriales afectados	56 (24%)
Territorio arterial afectado	ACM: 148 (62,7%)
ECG DE 12 DERIVACIONES	
Milisegundos onda p	99,2 (55,65-142,85) milisegundos
ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO	
Dimensión aurícula izquierda	38,31 (21,11-55,5) mm.
TIVC	12,4 (7,12-17,68) mm.
FEVI	65,15 (53,15- 77,15) %
Valvulopatía	85 (37,1%)
Insuficiencia mitral	65 (28,4%)
Estenosis mitral	2 (0,95%)
Insuficiencia aórtica	44 (19,3%)
Estenosis aórtica	12 (5,2%)
HOLTER	
Presencia TPSV	70 (35,2%)
% Extrasistoles ventriculares	0,0% ± 0,35
% Extrasistoles auriculares	0,01%± 0,36
<i>En las tablas se expresan los valores en forma de media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) y "n" (porcentaje).</i>	

Tabla 2.

Tabla 2. Análisis bivariado de variables potencialmente asociadas a FAPO

VARIABLE	FA SI n=113	FA NO n= 124	GRADO DE SIGNIFICACIÓN
VARIABLES CLÍNICAS			
Edad	68,65 ± 11,66	63,27 ± 12,41	0,001
Sexo mujer	45 (39,8%)	61 (49,2%)	0,147
CHAD2SVASC	4,46±1,54	4,12±1,48	0,080
HTA	68 (60,2%)	62 (50,8%)	0,149
Tabaquismo	23 (20,4%)	37 (30,2%)	0,080
Dislipemia	60 (53,1%)	60 (49,2%)	0,548
Diabetes	21 (18,6%)	26 (21,3%)	0,601
Demora ictus-implante	207,90 ± 221,22	239,40 ±201,46	0,252
NEUROIMAGEN			
Patrón de lesión isquémica aguda			
Múltiples territorios arteriales afectados	26(21,1%)	30 (26,8%)	0,310
Territorio arterial afectado (ACM)	66(58,4%)	82(66,7)%	0,689
ECG DE 12 DERIVACIONES			
Milisegundos onda p	101,29 ± 20,84	97,46 ± 22,60	0,315
ECOCARDIOGRAMA			
Dimensión aurícula izquierda	39,30 ± 10,42	37,42 ± 6,38	0,123
TIVC	12, 55 ± 2,60	12,26 ± 2,67	0,432
FEVI	65,01± 5,86	65,27 ± 6,30	0,750
Valvulopatía	47 (43,5%)	38 (31,4%)	0,058
Insuficiencia mitral	33 (30,6%)	32 (26,4%)	0,491
Estenosis mitral	1 (0,9%)	1 (0,8%)	0,940
Insuficiencia aórtica	28 (25,9%)	16 (13,3%)	0,016
Estenosis aórtica	7 (6,5%)	5 (4,1%)	0,409
TIEMPO DE DEMORA			
Tiempo de demora entre ictus e implante.	207,90 ± 221,22	239,40 ±201,46	0,252
HOLTER			
TPSV	41 (48,2%)	29 (25,4%)	0,001
% Extrasístoles ventriculares	0,33±0,9	0,37±1,5	0,880
% Extrasístoles supraventriculas	0,42±0,7	0,31±0,91	0,349
<i>En las tablas se expresan los valores en forma de media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) y "n" (porcentaje).</i>			

9- FIGURAS

Figura 1. Dispositivos Holter implantables empleados en el estudio.



Figura 2. Escala CHA₂DS₂VASC de riesgo embólico en FA.

CHA ₂ DS ₂ VASC RIESGO	PUNTUACIÓN
Insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción del ventrículo izquierdo	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes Mellitus	1
Ictus /AIT/tromboembolismo	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

Figura 3. Curva de supervivencia para FAPO en el global de la muestra

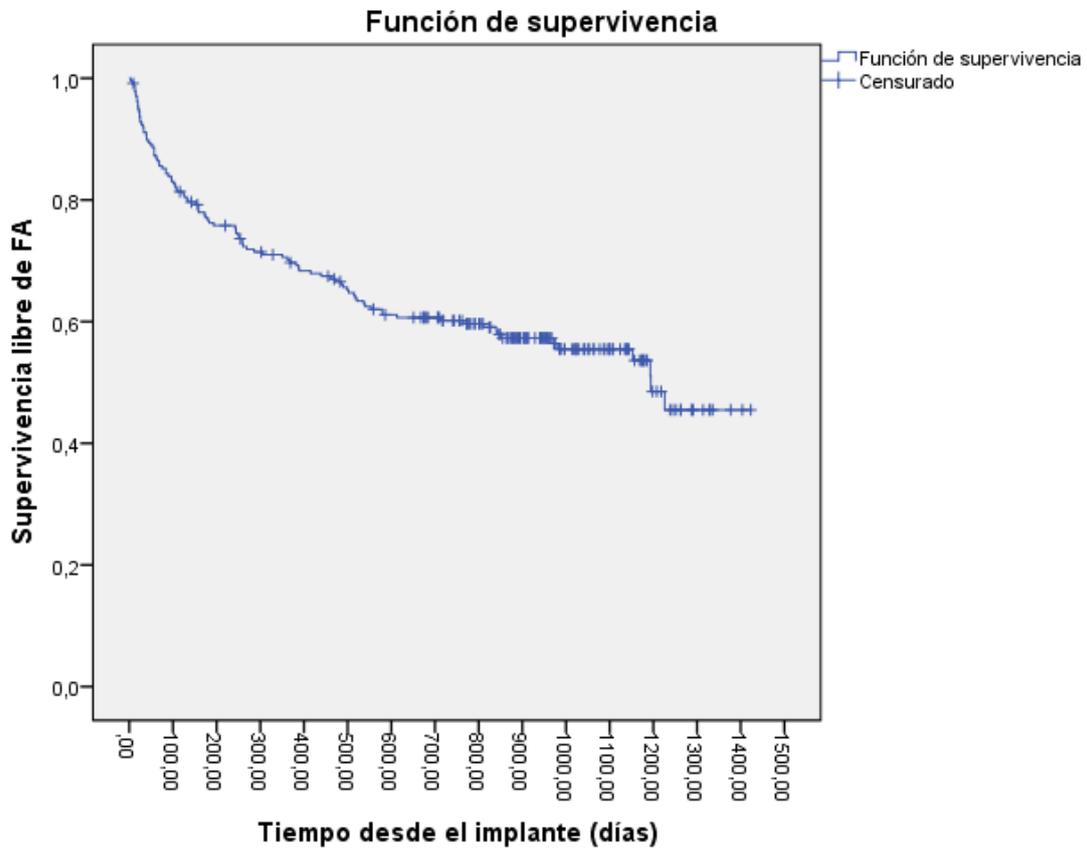


Figura 3. Curva de supervivencia libre de FA en el global de la muestra. Se detectó FA en 113 pacientes (47,7%). Llama la atención como la mayor pendiente se sitúa en los 6 primeros meses.

La mediana de la demora para la detección de FA fue de 173 (56-467) días.

Figura 4. Curva de supervivencia libre de FAPO en función de TPSV

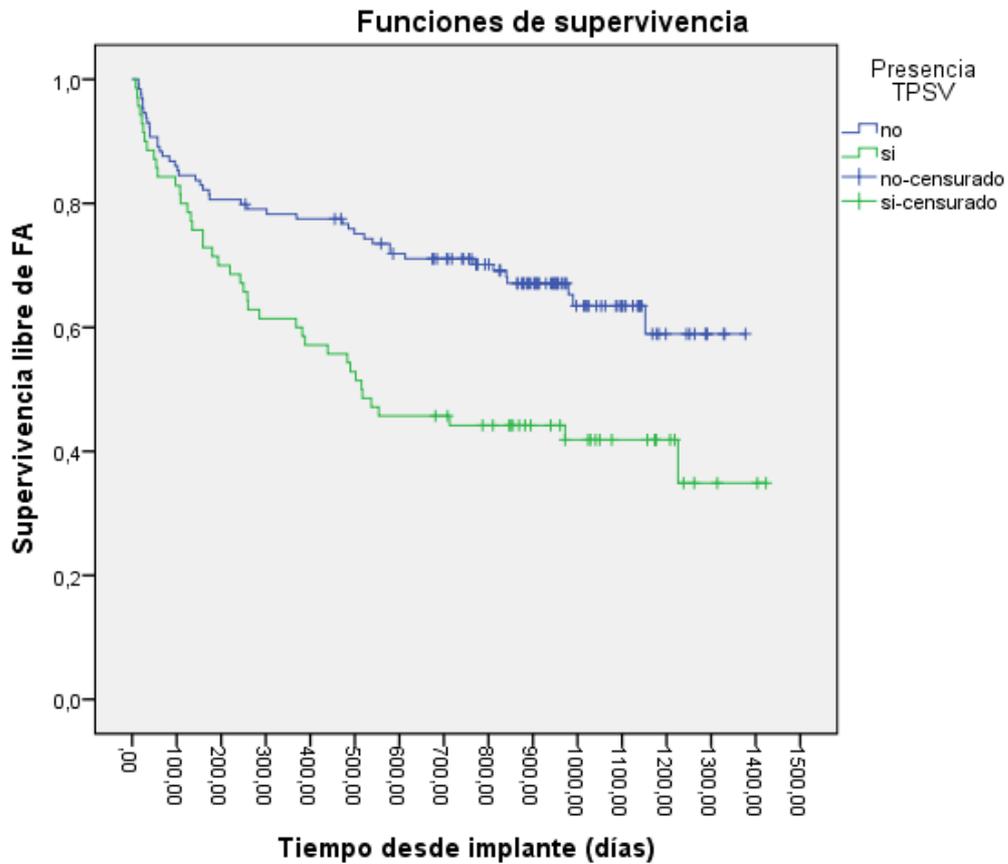


Figura 4. Curva supervivencia libre de FA en la muestra del estudio dividida de acuerdo a la presencia o ausencia de TPSV la diferencia significativa se muestra de acuerdo a Log-Rank.