

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**ESTRATEGIAS DE MONITORIZACIÓN CARDÍACA PROLONGADA Y  
SU PAPEL EN LA DETECCIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN  
PACIENTES CON ICTUS CRIPTOGÉNICOS**

**AUTOR: Jose Ángel Amat Sánchez**

**Nº expediente: 2257**

**TUTOR: Vicente Ignacio Arrarte Esteban**

**Departamento y Área: Medicina Clínica. Cardiología**

**Curso académico 2021/2022**

**Convocatoria de Mayo**



## RESUMEN

Introducción: Los ictus criptogénicos (IC) representan el 40% del total de ictus. La fibrilación auricular (FA) paroxística es una probable causa, por lo que valorar la realización de un cribado de FA en estos pacientes mediante monitorización ECG cardíaca prolongada debe ser considerado. El diagnóstico de FA tiene implicaciones terapéuticas y puede tener también implicaciones pronósticas.

Material y métodos: Hemos realizado una revisión bibliográfica en el motor de búsqueda PubMed, base de datos MEDLINE, y Scopus, bases de datos MEDLINE, EMBASE y COMPEDEX, centrándonos en la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados.

Resultados: La revisión revela que la eficacia diagnóstica de los ICM para detección de FA en pacientes con IC aumenta progresivamente hasta llegar a detectarla casi en 1 de cada 3 pacientes, mejorando las tasas de tratamiento con anticoagulantes respecto a los métodos de cribado tradicionales. Además, se ha demostrado su efectividad en pacientes en la práctica clínica habitual. En cuanto a la fotopletismografía (PPG) de relojes inteligentes como método de monitorización del pulso, la evidencia mediante estudios pragmáticos ha mostrado resultados prometedores en cuanto a eficacia diagnóstica en población general, mejorando la cobertura diagnóstica de los pacientes con FA subclínica.

Discusión: Esta revisión ha demostrado la necesidad de monitorización cardíaca prolongada para el diagnóstico de FA subclínica en pacientes con IC, resultando en una optimización de su tratamiento. Los ICM son los que más eficacia han demostrado, siendo necesarios más estudios que avalen el uso de PPG de relojes inteligentes para tal fin.

Palabras clave: fibrilación auricular (FA), ictus criptogénico (IC), anticoagulantes orales (ACO), dispositivo cardíaco implantable (ICM), fotopletismografía (PPG), relojes inteligentes, ictus recidivante, monitorización electrocardiográfica.

## ABSTRACT

Background: Cryptogenic stroke (CS) represents a 40% of ischemic strokes. Atrial fibrillation (AF) is a possible etiology and we may consider screening for AF with long-term cardiac monitoring tools. AF diagnosis has therapeutic implications and could be helpful to improve patient's outcome.

Methods: We have carried out a bibliographic review focusing on the search engine PubMed, MEDLINE database and Scopus, MEDLINE, EMBASE and COMPEDEX databases, focusing our review in randomized clinical trials.

Results: This review demonstrates the higher AF detection rate by using ICM in patients with CS, which progressively increases with de duration of the monitoring, until reach an AF diagnosis in nearly a third of patients. We also found a higher rate of patients with CS treated with oral anticoagulation after an episode of subclinical AF diagnosed by ICM. Its applicability in real-world conditions has been demonstrated. Photoplethysmography from smartwatches is another tool for long-term cardiac monitoring and we have seen from pragmatic studies its feasibility for that purpose.

Discussion: It has been proven that patients with CS may require log-term cardiac monitoring tools for screening of subclinical AF, which will improve anticoagulant treatment rate. ICM are the tools with more evidence for that purpose, while more studies are needed to prove the use of PPG from smartwatches for that aim.

Keywords: atrial fibrillation, cryptogenic stroke (CS), oral anticoagulation, implantable cardiac monitor (ICM), photoplethysmography, recurrent stroke, electrocardiogram monitoring.

# Índice

1. Introducción .....	6
2. Objetivos .....	9
3. Material y métodos .....	10
4. Resultados .....	13
5. Discusión.....	19
6. Conclusiones .....	23
7. Bibliografía .....	24



## 1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia cardíaca de elevada prevalencia, y está asociada con un riesgo de ictus isquémico cinco veces superior, causando 1 de cada 3 de estos episodios<sup>1</sup>. La FA es responsable de la formación de trombos en la aurícula izquierda, que pueden desprenderse hacia la circulación sistémica, acabando en territorio carotídeo y bloqueando el suministro sanguíneo a diferentes partes del cerebro.

Los ictus isquémicos son una de las causas más importantes de muerte y discapacidad, siendo un diagnóstico en muchas ocasiones devastador y con grave impacto en la sociedad y el sistema sanitario<sup>2</sup>. Deben estudiarse las causas de estos eventos con el fin de prevenir, en la medida de lo posible, futuras recidivas. Sin embargo, hasta el 40% de los ictus acaban siendo catalogados como criptogénicos debido a que no se encuentra causa que los justifique a pesar de una exhaustiva investigación<sup>1,2</sup>. De estos, hasta un tercio presenta un nuevo evento en los siguientes 10 años.

Dentro del estudio etiológico del ictus isquémico, se realiza un electrocardiograma (ECG) que descarte FA subyacente, por el importante papel de esta arritmia en el desarrollo de ictus isquémicos cardioembólicos y por la disminución en dos tercios del riesgo de ictus al ser tratada con fármacos anticoagulantes (ACO)<sup>1</sup>. Sin embargo, la FA es, en muchos casos asintomática, y frecuentemente paroxística, por lo que puede no ser diagnosticada tras un ECG convencional y esporádico a corto plazo dentro del estudio de ictus ordinario<sup>1,2</sup>.

Existen múltiples estrategias que se han usado a lo largo de las últimas décadas para detectar FA en el estudio etiológico de un ictus isquémico de origen desconocido o con

sospecha de origen cardioembólico, desde telemetrías hospitalarias, ECG seriados de 12 derivaciones, Holter ECG de 24-72h, monitorización con registradores externos de eventos o en bucle no invasivos y por medio de dispositivos cardíacos implantables<sup>2</sup>.

Estos últimos, los dispositivos cardíacos implantables (ICM), también conocidos como *implantable loop recorder* son dispositivos subcutáneos inalámbricos de pequeño tamaño que registran el ECG de forma remota<sup>2</sup>. Son capaces de detectar automáticamente actividad cardíaca anormal, incluyendo taquicardia sinusal, *flutter* auricular, FA, actividad supraventricular ectópica y prematura, y ruido auricular, variando su especificidad y capacidad discriminatoria en función del tipo de dispositivo, siendo aquellos más recientes los que mayor sensibilidad y especificidad presentan para el diagnóstico de FA. Estos monitores tienen una longevidad de más de 3 años y transmiten de forma manual o automática los registros de estos episodios para que sean revisados y confirmados por un cardiólogo.

Adicionalmente, en los últimos años se ha desarrollado una nueva tecnología para la evaluación continua del ritmo cardíaco mediante un método no invasivo en relojes inteligentes<sup>3</sup>: la fotopleitismografía (PPG). En el último lustro se han desarrollado estudios para evaluar su utilidad en el diagnóstico de FA, dando lugar a resultados prometedores. Se trata de una forma sencilla, eficiente, y no inferior a métodos convencionales de detección de arritmias, interponiéndose como una alternativa con grandes perspectivas de futuro en el diagnóstico de FA paroxística.

La ventaja potencial del empleo de dispositivos de monitorización prolongada es la mejora de la cobertura terapéutica con ACO de pacientes con FA, gracias al aumento en

la rentabilidad diagnóstica de esta arritmia, con la finalidad de evitar recidivas isquémicas y un aumento de morbimortalidad, con una relación riesgo-beneficio y un coste asumibles<sup>2</sup>. Es importante recordar que, hoy en día, la evidencia no recomienda tratar de forma empírica con ACO a pacientes con ictus criptogénicos (IC), pues éste no es superior al tratamiento únicamente con aspirina en prevención secundaria de ictus en pacientes con un primer episodio de IC, pero sí se ha asociado a un mayor riesgo de eventos hemorrágicos<sup>2</sup>. No obstante, hay evidencia científica consistente que demuestra el beneficio de los ACO en pacientes con FA<sup>1</sup>, por lo que resulta realmente interesante investigar de forma exhaustiva la presencia de FA en estos pacientes.



## 2. Objetivos

- Conocer la evidencia científica actual acerca de la eficacia en la detección de FA en pacientes con IC de dispositivos con capacidad de monitorización cardíaca prolongada, centrándonos en los dispositivos cardíacos implantables y en la fotopletismografía de los relojes inteligentes.
- Revisar la bibliografía para valorar la aplicabilidad en la práctica clínica habitual del los ICM en pacientes con ictus de origen desconocido.
- Conocer el impacto del diagnóstico de FA con estos métodos sobre el tratamiento en prevención secundaria de ictus, así como buscar evidencias en términos de morbimortalidad respecto a métodos tradicionales de detección de FA.



### 3. Material y métodos

Para la selección de artículos de la revisión bibliográfica nos hemos centrado en el sistema de búsqueda Pubmed de la base de datos MEDLINE. Para evitar una limitación en la cantidad de estudios por el empleo únicamente de Pubmed, realicé una segunda búsqueda en SCOPUS, que incluye el 100% de lo indexado en las bases MEDLINE, EMBASE y COMPEDEX, de forma que se eviten sesgos por limitación de estudios más pequeños. Toda la búsqueda la realicé con términos en inglés y buscando artículos en inglés por ser el principal idioma empleado en bases de datos y artículos y ensayos científicos.

La búsqueda la realicé en base a la estrategia PICO<sup>4</sup>, propuesta por la práctica basada en la evidencia para la resolución de problemas clínicos. Esta estrategia es un acrónimo de Paciente, intervención, comparación y resultados. Este sistema de descomposición de problemas quedaría aplicado a nuestro caso de la siguiente manera:

P: Paciente con IC y FA subyacente no diagnosticada.

I: Cribado de FA mediante ICM

C: Métodos clásicos de cribado de FA en pacientes con ictus isquémicos: telemetrías hospitalarias, ECG seriados de 12 derivaciones, Holter ECG de 24-72h, monitorización con registradores externos de eventos o en bucle no invasivos (wearables).

O: Resultados:

La búsqueda inicial la realicé con términos MeSH unidos mediante el operador booleano AND, encontrando limitaciones a la hora de la búsqueda, al no estar incluidos entre estos términos *implantable cardiac monitor* ni *cryptogenic stroke*, por lo que la búsqueda que realicé fue la siguiente:

```
("Ischemic Stroke" [Mesh]) AND "Atrial Fibrillation" [Mesh] AND "Electrocardiography, Ambulatory"[Mesh]
```

La búsqueda obtuvo 26 resultados, de los cuales selecciono dos estudios observacionales de ICM en pacientes del mundo real. Con el filtro *Randomised Controlled Trials*, el resultado de estudios fue 0, por lo que sustituí “Isquemic stroke” por “stroke”, quedando el algoritmo:

```
("Atrial Fibrillation"[Mesh]) AND "Electrocardiography, Ambulatory"[Mesh]) AND "Stroke"[Mesh]
```

Tras el cambio aparecieron 271 resultados, que aplicando los filtros *Abstract, Randomized Controlled Trial, in the last 10 years*, quedaron en 25 resultados.

Tras revisar los artículos descarto aquellos que comparan procedimientos quirúrgicos o intervencionistas, antiarrítmicos, aquellos sobre población en prevención primaria de ictus y los no finalizados, así como los que valoran parámetros bioquímicos en screening de FA. Escojo 2 de los 26 artículos, que comparan ICM en el seguimiento de pacientes con IC con otros métodos de detección de FA.

Paralelamente, he realizado una segunda búsqueda en el mismo portal, pero sin el empleo de términos MeSH, para integrar en la búsqueda aquellos términos que no figuran en MeSH, la búsqueda, con los filtros aplicados y los operadores booleanos quedaba de la siguiente manera:

*(implantable cardiac monitor AND atrial fibrillation AND cryptogenic stroke)*

Filters applied: *Abstract, Randomized Controlled Trial, in the last 10 years.*

El resultado de la búsqueda es de 7 artículos, de los cuales he descartado aquellos cuyo objetivo es valorar la eficacia de anticoagulantes y no de los ICM, los que incluyen

pacientes portadores de desfibriladores y aquellos no finalizados. De esta forma he seleccionado dos artículos que coinciden con los seleccionados en la búsqueda anterior.

La búsqueda de información relativa a la tecnología de los relojes inteligentes a través de PPG la he buscado en la base de datos SCOPUS con las siguientes palabras clave, los filtros y operadores booleanos que muestro en el algoritmo:

```
(TITLE-ABS-KEY ("Atrial fibrillation" AND "smartwatch")) AND ("Clinical trial")  
AND (LIMIT-TO (OA, "all" )) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO  
(SUBJAREA, "MEDI" ))
```

La búsqueda obtuvo 10 artículos. Seleccioné aquel con mayor impacto empleando la herramienta *Sort on: Cited by (highest)*, escogiendo el que más pacientes incluía. Elegí otro artículo que valoraba la precisión diagnóstica de PPG. El resto los descarté por no comparar PPG con otros métodos estándar de detección de FA, por ser estudios no finalizados, y por el empleo de dispositivos más sofisticados.

## 4. Resultados

Con respecto al objetivo principal, los resultados de los estudios revisados referentes a **eficacia diagnóstica de ICM** son de ensayos clínicos aleatorizados (ECA)<sup>5,6,7</sup> que demuestran la superioridad diagnóstica de ICM respecto a métodos tradicionales sin monitorización cardíaca prolongada. El primero, CRYSTAL-AF de Sanna T et.al.<sup>5</sup> y su posterior prolongación<sup>6</sup> por Brachmann J et.al. muestran los siguientes resultados en cuanto a detección de FA por ICM respecto al estudio convencional posterior a un IC.

Tiempo de seguimiento	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
FA en grupo ICM	8,9%	12,4%	21,1%	30,0%
FA en grupo control	1,4%	2,0%	3,0%	3,0%
Hazard ratio (95% IC)	6,4 (1,9-21,7)	7.3 (2,6-20.8)	No calculado	8,8 (3,5-22,2)

El ECA de Buck BH et.al.<sup>7</sup>, PER-DIEM, compara la detección de FA mediante ICM frente a registradores externos no invasivos de 30 días, en pacientes con ictus isquémicos. La detección de FA a los 12 meses fue de 15,3% en el grupo ICM respecto al 4,7% del control, *hazard ratio* de 3,36 (95%CI 1,44-7,84). En los 30 primeros días de seguimiento no hubo diferencias significativas en cuanto a detección de FA entre ambos grupos.

CRYSTAL-AF<sup>5</sup> es ECA multicéntrico realizado entre 07/2009 y 04/2012 en Europa, Canadá y EEUU. Aleatorizó 441 pacientes con AIT o IC sin FA previa conocida en dos grupos: monitorización ECG mediante ICM (n=221) y grupo control (n=220) con estudio convencional posterior al ictus o AIT de cada centro, variando entre ECG 12 derivaciones, Holter ECG-24h y registrador externo. En todos los participantes se descartó FA de base con ECG continuo durante 5 días tras ictus o AIT. Los objetivos eran comparar la tasa de detección de FA a los 6 y 12 meses, y el cambio a ACO.

PER-DIEM<sup>7</sup> es un ECA canadiense (04/2016-07/2019) multicéntrico que aleatorizó a 300 pacientes tras ictus isquémico sin FA previa conocida en dos grupos de 150 pacientes cada uno, siendo uno de ellos seguido mediante ICM y el control seguido mediante registradores externos no invasivos durante 30 días. Su objetivo primario era detección de FA a los 12 meses, y los secundarios: detección FA o muerte a los 12 meses, recidiva ictus, AIT, hemorragia cerebral, muerte e iniciación ACO.

En cuanto a la **eficacia diagnóstica de la PPG mediante relojes inteligentes** para detección de FA en pacientes con IC existe escasa evidencia científica actualmente, no habiendo hallado ningún ECA cuyo objetivo sea comparar la eficacia diagnóstica de PPG en este grupo de pacientes con otros métodos diagnósticos tradicionales. La evidencia obtenida es de estudios observacionales en grupos de pacientes con características similares a la población general.

En el mayor estudio de cohortes prospectivo de PPG de relojes inteligentes<sup>3</sup>, se vio que el 0,52% de pacientes recibieron una notificación de pulso irregular detectado por la PPG del Apple Watch, confirmándose la presencia de FA o *flutter* en el 34% (97,5% IC 29-39) de pacientes mediante un estudio con parche-ECG posterior. En los pacientes que llevaban el parche-ECG se vio que el 89% (95% CI 76 a 92) de las notificaciones de pulso irregular correspondían con FA en el ECG<sup>3</sup>, siendo el resto contracciones auriculares o ventriculares prematuras y taquicardias supraventriculares. En el 89% de los pacientes los episodios de FA tenían duración >1h, y el 20% tenía FA continua. Al final del estudio, el 44% de pacientes que había recibido notificación había sido diagnosticado de FA frente al 1% de pacientes no notificados.

Otro estudio prospectivo, WATCH-AF, obtuvo unos valores de sensibilidad de 93,7% (95% CI: 89.8% to 96.4%) y especificidad 98,2% (95% CI: 95.8% to 99.4%) para un registro de PPG de 1 minuto mediante reloj inteligente en todos los pacientes.

	Prevalencia FA 5%	Prevalencia FA 14%
VPP	72,7%,	90%,
VPN	99,7%	98,9%
Concordancia diagnóstica	97,9%	97,6%

APPLE HEART STUDY<sup>3</sup> es un estudio de cohortes prospectivo financiado por Apple<sup>®</sup> que siguió a 419.297 pacientes durante una media de 117 días. El estudio consistía en una monitorización del pulso en la muñeca mediante un sensor de PPG incorporado en un Apple Watch. A través de la aplicación (app) del Apple Watch en el iPhone, cuando el dispositivo detectaba pulso irregular, se activaba un algoritmo que registraba un tacograma (serie temporal de intervalos R-R consecutivos de alrededor de 1 minuto), que a su vez era clasificado por el algoritmo como regular o irregular. Al clasificarse como irregular, a través de la app, se notificaba al paciente, se iniciaba una consulta telemática, y además se le enviaba un parche cutáneo-ECG para llevarlo puesto durante 7 días.

WATCH-AF<sup>8</sup> es el mayor estudio prospectivo que compara la precisión diagnóstica de la PPG de relojes inteligentes frente a un estándar: iECG (*internet-enabled mobile ECG*) a través de *Alivecor Kardia system*, interpretado por cardiólogos. Es un estudio casos-contrroles que compara ambos métodos en dos grupos de pacientes: 271 con ritmo sinusal en el grupo control y 237 con FA en el grupo de casos.

En cuanto a la **aplicabilidad de ICM en la práctica clínica habitual**, hay evidencia mediante estudios observacionales pragmáticos en población con IC sin FA previa.

Ziegler et.al<sup>9</sup> hicieron un estudio de cohortes prospectivo acerca de la eficacia de los ICM para el diagnóstico de FA encontrando datos de eficacia diagnóstica concordantes con los vistos en los ECA<sup>5,7</sup>, con tasas de detección de 4,6% a 30 días, 12,2% a 6 meses, 16,3% a 12 meses y 21,5 % a 24 meses. La mediana de duración del episodio más largo fue de 4 horas. Además, el estudio utilizó los ICM como estándar para valorar la sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) de Holter-24h anual y Holter-7 días trimestral, mostrando los siguientes valores, todos con  $p < 0,01$ .

	Sensibilidad	VPN
Holter-24h anual	2,9%	86,3%
Holter-7 días trimestral	29,9%	86,7%

Ungar et.al.<sup>10</sup> hicieron un estudio de cohortes prospectivo de características similares al de Ziegler et.al.<sup>9</sup> en el que además de arrojar resultados similares en cuanto a detección de FA, realizó un análisis multivariable en la que se encontraron como factores asociados a FA subclínica ( $p < 0,05$ ): edad  $> 69$  años, género femenino, intervalo PR  $> 160$ ms y localización del ictus cortical-subcortical.

Ziegler et.al.<sup>9</sup> siguieron entre 2014 y 2016 a 1247 pacientes con ICM tras un IC. Se valoró la detección de FA por el ICM a los 6, 12 y 24 meses, la duración de cada episodio, el papel de la edad en la detección, y se comparó con presencia de FA mediante dispositivos Holter de diferente duración, que se colocaban en los pacientes de forma intermitente a lo largo del estudio para comparar sensibilidad y VPN.

Ungar et.al.<sup>10</sup> trabajaron entre 2016 y 2019 siguiendo a 334 pacientes del mundo real con ICM tras un IC en busca de FA subclínica.

La tolerancia es un punto importante dentro de la aplicabilidad de un dispositivo. En el caso de los ICM, según el ensayo CRYSTAL-AF<sup>5,6</sup>, en 36 meses de seguimiento, los efectos adversos más frecuentes fueron infección del dispositivo (1,5%), dolor (1,5%), e irritación del lugar de inserción (1,9%). En PER DIEM<sup>7</sup>, solo un paciente del grupo ICM (<1%) experimentó una erosión cutánea de la piel que cubría el dispositivo, quedándose sin secuelas tras la retirada de este.

La valoración de la **aplicabilidad de PPG de los relojes inteligentes** como estrategia de cribado de FA en pacientes con ictus está limitada por el escaso número de ensayos realizados con estos dispositivos dado la novedad de esta tecnología. Además, son aún pocos los relojes que cuenten con un algoritmo de alerta ante la presencia de pulso irregular<sup>8</sup>. En Apple Heart Study<sup>3</sup> se comprueba mediante su diseño pragmático que esta tecnología es útil como cribado de FA en población general.

En cuanto al **impacto del diagnóstico de FA** mediante ICM y PPG valoramos principalmente el inicio de ACO y la presencia de ictus o AIT recidivantes.

En CRYSTAL-AF<sup>5,6</sup> se observan los siguientes resultados en cuanto a inicio de ACO.

	Grupo ICM	Grupo control	P valor
6 meses	10.1%	4.6%	0.037
12 meses	14.7%	5.9%	0.0069
24 meses	26.1%	5.6%	0.0002
36 meses	38.5%	8.3%	0.0195

Durante 36 meses de seguimiento, hubo 20 ictus o AIT recurrentes en el grupo ICM frente a 24 en el grupo control<sup>6</sup>. Sin embargo, esto no entraba dentro de los objetivos del estudio y no se realizó estudio estadístico de los resultados.

En PER-DIEM<sup>7</sup> todos los pacientes, independientemente del grupo, comenzaron ACO tras un episodio de FA. A los 12 meses, un 10,7% más de pacientes estaban tratados en el grupo ICM que en el control. En cuanto a recurrencia de ictus o AIT, hemorragia cerebral y muerte por cualquier causa, ninguno logró resultados significativos.

En APPLE HEART STUDY<sup>3</sup>, el grupo con notificación de pulso irregular reportó una mayor incidencia en comparación con el grupo no notificado de ictus (0,8% frente a 0,1%), AIT (1,3% frente a 0,2%), infarto de miocardio (1,1% frente a 0,2%) e insuficiencia cardíaca (3,2% frente a 0,2%). Los pacientes que iniciaron tratamiento ACO variaron del 2,2% con warfarina y 22% con anticoagulantes orales directos (ACOD) en el grupo de pacientes notificados frente al 0,1% con warfarina y 0,3% con ACOD en el grupo de pacientes que no recibieron notificación.

## 5. Discusión

Tras la revisión bibliográfica podemos observar la menor evidencia de la aplicación de PPG de relojes inteligentes con respecto a la evidencia de ICM en FA. La evidencia en cuanto a ICM, no obstante, presenta aún ciertas sombras acerca del impacto en morbilidad del aumento diagnóstico de FA tras un IC.

El grado de evidencia en cuanto al uso de ICM en el algoritmo diagnóstico de la FA en pacientes con IC es 1B según la clasificación CEBM de Oxford. Tanto en CRYSTAL-AF<sup>5</sup> como en PER-DIEM<sup>7</sup> se observa una gran superioridad diagnóstica de ICM frente a métodos convencionales, con un aumento en el diagnóstico de FA entre 3 y 8 veces a los 12 meses, con resultados estadísticamente significativos. Estos datos se corroboran y amplían con estudios observacionales en condiciones de la práctica clínica habitual, llegando incluso a detectar FA en 1 de cada 4 pacientes con IC<sup>9,10</sup> a través de ICM, demostrando fehacientemente la insuficiencia de los métodos tradicionales a corto plazo de rastreo de FA, cayendo en un infradiagnóstico e infratratamiento demostrado.

La variabilidad de detección de resultados entre diferentes estudios (a los 12 meses 12,4% en CRYSTAL-AF<sup>5</sup>, 15,3% en PER-DIEM<sup>7</sup>, 24,1% en Ungar et.al.<sup>10</sup> y 16,3% en Ziegler et.al<sup>9</sup>) se explica por la heterogeneidad de las características de los pacientes entre los diferentes estudios, encontrando mayores tasas de detección de FA en aquellos grupos de más edad, más comorbilidades cardiovasculares como HTA, con mayores valores en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc o por un diseño del estudio con peor capacidad de detección de la FA en los primeros días tras el ictus.

Otro parámetro para tener en cuenta es la carga de FA o el tiempo de los episodios de FA. Según la evidencia científica actual, el mínimo tiempo diario total de arritmias supraventriculares que aumenta el riesgo de ictus son 5 minutos<sup>10</sup>, no habiendo evidencia que demuestre que por debajo de este umbral exista repercusión clínica. En CRYSTAL-AF<sup>5</sup> se observó que aquellos con un episodio inicial mayor de 1 hora, tenían tendencia a estar más tiempo en FA, con una mediana de 9,3 horas frente a 4 minutos de aquellos con un episodio inicial menor de 1h. Este ECA<sup>5</sup> demuestra que pacientes con IC y episodios iniciales breves de FA frecuentemente tienen episodios más duraderos en el futuro.

En relación con estos hallazgos, en los estudios de cohortes muestran una mediana de 60,5 días<sup>10</sup> y 112 días<sup>9</sup> desde la inserción del ICM hasta el primer día con carga de FA  $\geq$  5 min, ocurriendo 30 días desde la inserción del dispositivo en el 70,6% y 78,6% de los pacientes respectivamente. Todos estos hallazgos refuerzan la hipótesis de la necesidad de monitorización cardíaca a largo plazo en pacientes con ictus, y asimismo, concuerdan con la historia natural de la FA, siendo el patrón más común de los estadios iniciales la FA paroxística e infrecuente<sup>3</sup>.

En el ensayo CRYSTAL-AF<sup>5</sup> se demuestra la necesidad de monitorización para el diagnóstico de FA dado su frecuente carácter asintomático. El 74% y 79% de casos diagnosticados de FA a los 6 y 12 meses en el grupo ICM fueron asintomáticos. En el grupo control el diagnóstico de FA se realizaba por la presencia de síntomas o de forma casual, resultando en una tasa de pacientes asintomáticos del 33% y 50% a los 6 y 12 meses. En la cohorte que estudiaron Ungar et. al.<sup>10</sup> la tasa de primeros episodios de FA asintomáticos alcanzó el 88,1%.

En cuanto a la PPG de relojes inteligentes el nivel de evidencia es menor, basándonos en estudios de cohortes y casos controles (nivel evidencia 2B y 3B). Además, al no haber estudios en la población que buscamos no podemos extrapolar conclusiones de los resultados obtenidos, a pesar de que indican que pueden ser útiles en cuanto a una monitorización de la regularidad del pulso a largo plazo, sin la necesidad de métodos invasivos ni molestos o aparatosos para los pacientes. Esta monitorización cardiológica a largo plazo es lo que buscamos en estos pacientes, pues los ECA<sup>5,6,7</sup> y los estudios observacionales<sup>9,10</sup> de ICM, así como Apple Heart Study<sup>3</sup> han demostrado un aumento progresivo y lineal del diagnóstico de FA en función del tiempo de monitorización.

Además de la ausencia de estudios en pacientes con ictus, la PPG de relojes inteligentes presenta otras limitaciones, como son la necesidad de mantener el reloj puesto la mayor parte del tiempo, incluyendo el sueño (los pacientes del Apple Heart Study<sup>3</sup> empleaban las horas de sueño para cargar el reloj) para aumentar la cobertura diagnóstica, los artefactos en la señal de PPG causado por movimientos o por temblor, falsos positivos por extrasístoles, o disminución de la transmisión de la señal infrarroja por un tono de piel muy oscuro. Es importante tener en cuenta que la PPG es solo un método de cribado, por sí misma no es diagnóstica ni puede llevar a cambios en el tratamiento, pues el diagnóstico de FA requiere confirmación por ECG.

La edad es el factor de riesgo conocido más importante de FA<sup>7</sup>, lo que se ha visto reflejado en los estudios revisados. En Apple Heart Study<sup>3</sup> la tasa de notificación de pulso irregular global es del 0,52% mientras que la de >65 años es del 3,14 %. En CRYSTAL-AF<sup>5</sup> hay un aumento >12% de detección de FA en el subgrupo de >65 años frente al <65 años. En PER-DIEM<sup>7</sup> el factor predictor de FA más potente es la edad, hasta tal punto que, en

mayores de 80 años, la probabilidad de encontrar FA tras insertar ICM es del 50% aproximadamente (>50% si >90 años). En este punto sería interesante investigar la posibilidad y coste-efectividad de un tratamiento ACO empírico en pacientes de edad avanzada tras un IC sin necesidad de monitorización cardíaca prolongada.

Además del aumento de la rentabilidad diagnóstica, se ha demostrado la relevancia clínica del empleo de estos dispositivos, ya que en ambos ensayos clínicos con ICM el porcentaje de pacientes con tratamiento anticoagulante es mucho mayor en el grupo ICM frente al control, con resultados estadísticamente significativos, lo que traduce una mejora en la cobertura de tratamiento de el doble o el triple de estos pacientes, según CRYSTAL-AF y PER-DIEM, respectivamente.

Con todos los hallazgos obtenidos, nos queda preguntarnos si estas mejoras a través de métodos de monitorización cardíaca prolongada tanto en la eficacia diagnóstica de FA tras un IC, como en la cobertura terapéutica de estos pacientes, disminuye la recurrencia de episodios isquémicos a nivel cerebral. Todo ello con una relación riesgo-beneficio asumible, pues los ACO no carecen de efectos adversos, y con ventajas económicas para el sistema, o al menos, un coste-beneficio razonable. Son necesarios más estudios y con mayor número de participantes para poder esclarecer todas estas incógnitas.

## 6. Conclusiones

- Hasta en un tercio de los pacientes con IC podemos encontrar FA paroxística y subclínica mediante monitorización cardíaca prolongada con ICM tras el IC.
- La PPG de relojes inteligentes ha mostrado resultados prometedores en cuanto a eficacia en el cribado de FA como método de monitorización cardíaca prolongada.
- Las estrategias de monitorización cardíaca a largo plazo, ICM y PPG en relojes inteligentes, son eficaces en la práctica clínica habitual para la detección de FA.
- La monitorización con ICM se ha reflejado en un aumento de más de un 30% de la cobertura terapéutica con ACO en estos pacientes. No se ha demostrado disminución de los ictus recurrentes ni de la mortalidad.
- La eficacia de PPG en detección de FA en pacientes con ictus debe ser estudiada mediante ECA, así como la recurrencia de ictus tras el diagnóstico de FA mediante métodos de monitorización cardíaca prolongada.
- Establecer un perfil de paciente que requiera este tipo de monitorización frente a otros que no la requieran puede ser una estrategia coste-efectiva para el sistema de salud.

## 7. Bibliografia

1. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol* 2021;41(4):348-364.
2. Musat DL, Milstein N, Mittal S. Implantable Loop Recorders for Cryptogenic Stroke (Plus Real-World Atrial Fibrillation Detection Rate with Implantable Loop Recorders). *Card Electrophysiol Clin* 2018;10(1):111-118
3. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2019;381(20):1909-1917.
4. Santos CC, Pimenta CM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508–11
5. Sanna T, Diener H-, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J, CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2014;370(26):2478-2486
6. Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Di Lazzaro V, Diener H-, Bernstein RA, et al. Uncovering atrial fibrillation beyond short-term monitoring in cryptogenic stroke patients: Three-year results from the cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation trial. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2016;9(1).
7. Buck BH, Hill MD, Quinn FR, Butcher KS, Menon BK, Gulamhusein S, Siddiqui M, Coutts SB, Jeerakathil T, Smith EE, Khan K, Barber PA, Jickling G, Reyes L, Save S, Fairall P, Piquette L, Kamal N, Chew DS, Demchuk AM, Shuaib A, Exner DV. Effect of implantable vs prolonged external electrocardiographic monitoring on atrial fibrillation detection in patients with ischemic stroke: The per diem randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(21):2160-2168

8. Dörr M, Nohturfft V, Brasier N, Bosshard E, Djurdjevic A, Gross S, et al. The WATCH AF Trial: SmartWATCHes for Detection of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5(2):199-208.
9. Ungar A, Pescini F, Rafanelli M, De Angelis MV, Faustino M, Tomaselli C, et al. Detection of subclinical atrial fibrillation after cryptogenic stroke using implantable cardiac monitors. *Eur J Intern Med* 2021;92:86-93.
10. Ziegler PD, Rogers JD, Ferreira SW, Nichols AJ, Richards M, Koehler JL, et al. Long-term detection of atrial fibrillation with insertable cardiac monitors in a real-world cryptogenic stroke population. *Int J Cardiol* 2017;244:175-179.

