



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



Rentabilidad diagnóstica del Holter implantable subcutáneo en pacientes con Ictus criptogénico

Alumno: Elena Conesa García

Tutor: Ángel Constantino Péres Sempere

Curso: 2018-2019. Convocatoria de Julio.

Resumen

Introducción e Hipótesis: Actualmente, un 30% de los ictus isquémicos se clasifican como criptogénicos a pesar de un adecuado proceso diagnóstico. La necesidad de filiar etiológicamente estos ictus para optimizar las medidas de prevención secundaria, ha propiciado la generalización progresiva del Holter implantable de larga duración, con el fin de aumentar la detección de FA (fibrilación auricular) oculta. Diversos autores avalan su rentabilidad diagnóstica, aunque aún son escasos los estudios realizados. Partiendo de este marco científico, nos planteamos definir con exactitud la rentabilidad diagnóstica del Holter implantable en los pacientes con ictus criptogénico ingresados en nuestro hospital. De esta forma, tratamos de aportar mayor evidencia científica que apoye el uso de estos dispositivos en casos seleccionados de ictus criptogénico.

Diseño del estudio: Ensayo clínico aleatorizado con grupo control. Se seleccionará un conjunto de pacientes ingresados en nuestro hospital con ictus isquémico agudo criptogénico. La mitad serán portadores de un Holter implantable subcutáneo durante 6 meses, mientras que a la otra mitad se le colocará un Holter externo 21 días, con posteriores ECGs de control. Finalmente, se realizará un análisis comparativo de la tasa de detección de FA oculta entre ambos grupos.

Resultados: Como resultado principal, se determinará la diferencia entre las tasas de detección de FA oculta de cada grupo. Como resultados secundarios, se obtendrá el tiempo medio transcurrido hasta el primer episodio de FA en los sujetos portadores de Holter implantable, y se describirá la asociación de algunas características clínico-radiológicas con el diagnóstico final de FA.

Palabras clave: Ictus isquémico criptogénico. Ictus isquémico cardioembólico. Holter externo. Holter implantable subcutáneo. FA paroxística. FA oculta.

Abstract:

Background and hypothesis: Nowadays, 30% of ischaemic strokes are classified as cryptogenic, despite an adequate study of possible etiologies. To know the etiology of this strokes is important to optimize secondary prevention. Therefore, the use of implantable Holter is progressively extending, in order to enhance detection of paroxysmal atrial fibrillation (AF). Several authors support the diagnostic yield of implantable Holter, although there are few studies carried out about it yet. From this scientific framework, we want to accurately determine the diagnostic yield of implantable Holter in patients with cryptogenic stroke that are hospitalized in our Ictus Unit. In this way, we try to provide more scientific evidence that can support the use of these devices for selected patients with cryptogenic stroke.

Study design: Randomized controlled clinical trial. We will select a set of patients that have been hospitalized in our hospital with cryptogenic stroke. Half of them will be carriers of an implantable Holter during 6 months, while the other half will be carriers of an external Holter during 21 days, with subsequent control ECGs. Finally, we will carry out a comparative analysis of detection rate of AF between both groups.

Study Outcome: The main outcome will be to determine the difference between detection rates of AF in both groups. Secondary outcomes will be to obtain the average time to the detection of the first AF episode in patients with implantable Holter, and to describe possible association between some clinical and radiological features and the final diagnosis of AF.

Key words: Cryptogenic ischaemic stroke. Cardioembolic ischaemic stroke. External Holter. Prolonged duration Holter. Implantable Holter.

ÍNDICE

Aspectos Preliminares

- **Resumen / Palabras clave** ----- 1
- **Abstract/ Key words** ----- 2

Cuerpo del TFM

- **Introducción. Estado Actual de la cuestión.** ----- 4
- **Hipótesis.** ----- 8
- **Objetivos.** ----- 8
- **Metodología.** ----- 10
 - **Diseño**
 - **Lugar**
 - **Sujetos**
 - **Tamaño muestral y muestreo**
 - **Procedimientos**
 - **Variables a estudio**
 - **Recogida de variables**
 - **Análisis de datos**
 - **Dificultades y Limitaciones**
- **Plan de Trabajo** ----- 21
- **Aspectos Éticos** ----- 24
- **Aplicabilidad y Utilidad de resultados** ----- 25
- **Presupuesto** ----- 25

Bibliografía

Anexos

1. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

Según los últimos datos recabados en el año 2016 por el Instituto Nacional de Estadística (INE), la enfermedad cerebrovascular en España constituye la primera causa de muerte en mujeres y la tercera en los hombres (1), colocándose en segunda posición, detrás de la patología cardiovascular, si nos referimos a la población general. La enfermedad cerebrovascular no sólo es una importante causa de mortalidad, sino que también genera una impactante morbilidad. El ictus, junto a la demencia, figura como principal causa de dependencia por incapacidad en diversos estudios epidemiológicos llevados a cabo a nivel nacional, como el realizado en 2011 por la Sociedad Española de Neurología (SEN) (2). Desafortunadamente, el accidente cerebrovascular a menudo deja tras de sí una significativa discapacidad funcional que puede suponer la incapacidad laboral o incluso la dependencia completa del paciente en su día a día, conllevando habitualmente una abrupta desestructuración en la vida del paciente y sus familiares. La amplitud de recursos socio-económicos, hospitalarios y de rehabilitación que cada año se emplean en el abordaje de estos pacientes hace que la enfermedad cerebrovascular llegue a generar un gran impacto a nivel socio-sanitario. Es por ello por lo que hay que sumar importancia a la prevención del ictus, tanto a nivel primario para evitar el primer evento, como a nivel secundario para prevenir la recidiva que puede llegar a ser devastadora para el paciente. Como es lógico, para alcanzar la optimización de estas medidas preventivas en la enfermedad cerebrovascular aguda, es de vital importancia la correcta filiación etiológica del primer evento, y ésta, en demasiadas ocasiones no llega a obtenerse.

Es bien conocido que una gran parte de los ictus isquémicos agudos tienen un origen aterotrombótico, es decir, se asocian a estenosis aterotrombótica significativa de importantes vasos extra- e intracraneales que irrigan el sistema nervioso central (SNC) (3). En estos casos, el origen aterotrombótico del ictus puede objetivarse mediante pruebas de imagen vascular como el Doppler o el estudio angiográfico (Angio-TAC o angio-RMN) (4). Por otro lado, hasta en un 30% de los ictus isquémicos agudos se demuestra un origen cardioembólico, en relación con anomalías cardíacas estructurales y, sobre todo, con alteraciones del ritmo cardíaco. Algunas de las entidades que pueden ser fuente de un ictus cardioembólico son la endocarditis, el mixoma auricular, la valvulopatía reumática, una prótesis valvular, el infarto de miocardio reciente con segmento ventricular discinético, un trombo intracardiaco o fenómenos arrítmicos

como la FA, que es considerada la principal causa de ictus cardioembólico (4). La confirmación de la etiología cardioembólica del ictus, partiendo de la ausencia de aterotrombosis estenótica en los principales vasos del SNC en las pruebas de imagen vascular, pasa por una historia clínica exhaustiva, para esclarecer posibles antecedentes de cardiopatía estructural, la realización de un ecocardiograma y la evaluación estrecha del ritmo cardiaco mediante telemetría, ECGs seriados, y a veces, Holter externo ambulatorio (4). Algunos factores clínicos y radiológicos que pueden apoyar la sospecha de un origen cardioembólico son la brusca aparición del déficit neurológico focal, la rápida regresión de los síntomas, la transformación hemorrágica del ictus, la aparición de palpitaciones o dolor torácico concomitantes o la afectación cerebral isquémica de varios territorios arteriales de forma simultánea o secuencial (4).

A pesar de llevarse a cabo adecuadamente este proceso diagnóstico, hasta un 30% de todos los ictus isquémicos que ingresan en el hospital quedan sin etiología filiada, clasificándose en la categoría de criptogénicos (5). La necesidad de definir el origen de estos eventos cerebrovasculares con el fin de optimizar las medidas de prevención secundaria, ha propiciado la extensión progresiva en la práctica clínica de los dispositivos Holter de duración prolongada, incluyendo el ya conocido Holter implantable subcutáneo de larga duración. Diversos autores avalan en estudios recientes la rentabilidad diagnóstica de éste último para alcanzar una detección mayor de FA paroxística oculta, ya que se considera ésta la causa subyacente más frecuente en el ictus criptogénico. Cotter et al (2013), en su cohorte de 51 pacientes con ictus isquémico de origen desconocido que habían sido sometidos a la colocación de Holter implantable, obtuvieron una tasa de detección de FA oculta del 25,5% (6). En la serie de Mercé et al (2014) de 14 pacientes con ictus isquémico de perfil cardioembólico sin etiología filiada, el Holter implantable detectó FA oculta en un 36% de los casos (7). En esta misma línea, el estudio realizado por Rojo Martínez et al en 2013, en el que se analizaba una cohorte de 101 pacientes con ictus criptogénico portadores de Holter implantable durante una media de 6 meses, mostró una tasa de detección de FA oculta por este dispositivo del 33% (8).

En 2014, Tomaso Sanna et al (9) llevan a cabo un trascendente estudio comparativo entre pacientes portadores de Holter implantable y pacientes portadores de un dispositivo de registro cardiaco tradicional como el Holter externo. En el grupo experimental, en pocos meses el Holter implantable logró la detección de FA en un 9% de los pacientes, frente al 1,4% de sujetos en los que se detectó FA en el grupo control.

En este caso, llama la atención la escasa tasa de detección de FA en ambos grupos en comparación con otros estudios relacionados, lo que, hipotéticamente, podría deberse a las características clínicas de los pacientes incluidos en este ensayo. En cualquier caso, en este estudio, y de forma concordante con sus antecesores, la tasa de FA detectada por el Holter implantable era hasta 6 veces mayor que la detectada por métodos de registro tradicionales.

Es un hecho irrefutable que la implantación del Holter subcutáneo en estos pacientes aumenta la posibilidad de detectar eventos arrítmicos silentes en relación a los métodos de registro tradicionales (6) (8) (9) (14). Sin embargo, algunos autores no pierden de vista que se trata de un dispositivo de registro cardíaco que implica una mayor invasividad que los habitualmente empleados. Llegados a este punto, se abre debate en torno a la adecuación de la generalización del Holter implantable subcutáneo en la totalidad de los pacientes con ictus criptogénico. Secades González S et al, en su artículo publicado en 2014, destaca que en todos los estudios llevados a cabo hasta el momento, los pacientes con FA detectada presentan un perfil de mayor edad y mayor prevalencia de factores de riesgo (FRCV) como la hipertensión (HTA), en comparación con aquellos en los que no se llega a diagnosticar ningún evento arrítmico a pesar de meses de implantación (10). En base a ello, los autores de este artículo, en concordancia con muchos otros, apoyan la implantación del Holter subcutáneo de larga duración en pacientes con ictus criptogénico seleccionados, es decir, que por sus características clínicas (mayor edad, HTA o dilatación auricular) presenten un riesgo aumentado de presentar FA, ya que en estos casos la rentabilidad diagnóstica del dispositivo aportaría un beneficio claro para el paciente (10). En pacientes con ictus criptogénico de edad más joven, en los que la incidencia de FA es significativamente más baja y aumenta la prevalencia de otras posibles causas como el foramen oval permeable (FOP), la indicación de implantación de un Holter subcutáneo de larga duración aún es controvertida.

Partiendo de este marco científico que nos precede, en nuestro Servicio de Neurología nos planteamos la idea de llevar a cabo un nuevo estudio de características similares a los anteriormente comentados, con el objetivo principal de analizar la rentabilidad diagnóstica (detección de FA paroxística) del Holter implantable subcutáneo en los pacientes con ictus criptogénico de perfil cardioembólico ingresados en nuestra Unidad de Ictus. Se tratará de paliar algunas limitaciones de estudios anteriores, por ejemplo,

tratando de diseñar un estudio comparativo con la presencia de un grupo control. De esta manera, buscamos consolidar la evidencia científica que apoya el mayor uso en la práctica clínica diaria de este tipo de dispositivos de larga duración, con el fin de reducir la proporción de FA infradiagnosticada y optimizar la prevención secundaria del ictus en estos pacientes. No obstante, también se tratará de esclarecer las características clínicas asociadas de forma más significativa a la aparición de FA a lo largo del seguimiento, con la finalidad de definir con mayor claridad el perfil de los pacientes que podrían beneficiarse en mayor cuantía de este tipo de dispositivo y ser, por tanto, mejores candidatos a su implantación.

2. HIPÓTESIS

Basándonos en estudios previos, nos planteamos la hipótesis principal de que el Holter implantable subcutáneo de larga duración aporta una mayor rentabilidad diagnóstica que los métodos de registro cardiaco tradicionales en los pacientes diagnosticados de ictus criptogénico de perfil cardioembólico en nuestra Unidad de Ictus (Hospital Santa Lucía de Cartagena). En base a otros estudiados similares realizados, partimos de la idea concreta de que el Holter implantable aportará una tasa de detección de FA oculta al menos un 30% mayor que los dispositivos de registro tradicionales en un periodo aproximado de 6 meses. Además, planteamos como hipótesis secundaria que algunos factores de riesgo concretos como la hipertensión o la edad > 70 años se asocian de forma significativa a un riesgo más elevado de aparición de FA en el registro cardiaco durante el periodo de seguimiento. Estos factores podrían ser empleados en la práctica clínica para definir mejor al candidato óptimo para ser portador de un Holter implantable de larga duración.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal: Comparar la tasa de detección de FA oculta en pacientes con ictus criptogénico portadores de un Holter subcutáneo de larga duración durante 6 meses, con la tasa de detección obtenida en aquellos pacientes que, con equivalentes características clínicas, se han sometido durante ese periodo a métodos de registro tradicionales (Holter externo 21 días + ECGs de control cada 2,5 meses).

3.2. Objetivos secundarios:

- En los pacientes portadores de Holter implantable subcutáneo de larga duración, determinar el tiempo medio de registro hasta la detección del 1º evento de FA. *Esto nos puede aportar una idea del tiempo aproximado que debería dejarse el dispositivo implantado para obtener una óptima rentabilidad diagnóstica, e indicarnos a partir de qué punto la prolongación del tiempo de implantación sería poco útil.*

- En los pacientes portadores de Holter implantable subcutáneo, analizar con exactitud la asociación de algunas características clínicas y radiológicas del episodio isquémico agudo sufrido por el paciente (múltiples focos simultáneos de isquemia cerebral aguda, afectación cortical o foco hemorrágico) con la aparición de FA oculta en el registro cardiaco a lo largo del seguimiento.

- En los sujetos portadores de Holter implantable subcutáneo, analizar con exactitud la asociación de algunas características clínicas propias del paciente (como la HTA o la edad > 70 años) con la aparición de FA oculta en el registro cardiaco a lo largo del periodo de seguimiento.

Estos dos últimos objetivos podrían ayudarnos a definir y delimitar el perfil clínico de los pacientes que podrían beneficiarse en mayor grado de ser portadores de un Holter implantable subcutáneo de larga duración.

- Describir y cuantificar posibles eventos adversos derivados del Holter implantable subcutáneo de larga duración, como la infección local de tejidos blandos.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño

El diseño de nuestro estudio seguirá un modelo tipo ensayo clínico aleatorizado con grupo control, sin cegamiento (dadas las características de la intervención a estudio). Se seleccionará un conjunto de pacientes de similares características clínicas con ictus isquémico agudo criptogénico de perfil cardioembólico, y se dividirán en dos grupos con asignación aleatoria. Uno de los grupos (experimental) será portador de un Holter implantable subcutáneo de larga duración durante 6 meses y el otro grupo será portador de un Holter externo de 21 días (duración prolongada), realizándose posteriormente un ECG de control cada 2,5 meses. El periodo de seguimiento de todos los pacientes durará 6 meses, y una vez transcurrido, se analizará la diferencia entre ambos grupos en la tasa de detección de FA oculta.

4.2. Lugar

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Universitario Santa Lucía (HUSL) de Cartagena, hospital de segundo nivel perteneciente al Sistema Murciano de Salud. Presenta disponibilidad de un total de 667 camas y atiende al área de salud II de la Región de Murcia, con una población asignada de 279.000 habitantes (datos de 2018). Cuenta con neurólogo de guardia presencial 24 horas, Unidad de Ictus, Unidad de Neurosonología y Unidad de ecocardiografía (a cargo del servicio de Cardiología).

4.3. Sujetos

4.3.1. Población

Población accesible: La muestra de nuestro estudio procederá de los pacientes ingresados en la Unidad de Ictus del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena en el periodo de selección establecido con cuadro clínico de ictus isquémico agudo.

Población elegible:

- **Criterios de inclusión:** Se incluirán pacientes entre 55-85 años diagnosticados de ictus isquémico agudo criptogénico de perfil cardioembólico en el Servicio de Neurología del Hospital Santa Lucía de Cartagena e ingresados en nuestra Unidad de Ictus entre Septiembre y Diciembre 2019.

Se considerará **ictus criptogénico de perfil cardioembólico** aquel ictus que reúna las siguientes condiciones (10) (11):

1) Ausencia de ateromatosis significativa ($> 50\%$) en los principales vasos que conforman la circulación cerebral (intra- y extracraneales), valorados mediante eco Doppler y/o angio TAC.

2) Alguna característica clínica o radiológica típica del perfil cardioembólico: brusca aparición del déficit neurológico focal, rápida regresión de los síntomas, transformación hemorrágica, palpitaciones o dolor torácico coincidentes con el evento cerebrovascular, la afectación cerebral isquémica aguda de varios territorios vasculares de forma simultánea o secuencial, o la afectación de región cortical (4).

3) Ausencia de eventos arrítmicos que sean causa mayor de cardioembolismo (FA, Flutter) tras registro cardiaco de 48h por telemetría (durante la estancia del paciente en la Unidad) y realización de ECG de control previo al alta hospitalaria.

4) Ecocardiograma transtorácico (ETT) sin hallazgo de alteraciones estructurales que puedan ser causa mayor de cardioembolismo: foramen oval permeable, trombo intracardiaco, prótesis valvular, mixoma auricular u otro tumor cardiaco, estenosis mitral, fracción de eyección del ventrículo $< 30\%$, vegetación valvular o endocarditis infecciosa.

5) Ausencia de antecedentes médicos recientes que expliquen de forma directa un posible embolismo de origen cardiaco, como el infarto agudo de miocardio < 4 semanas.

6) Ausencia de causa inhabitual de ictus (disección, arteritis, migraña, vasoespasmó, drogas).

- Criterios de exclusión:

- Ingreso hospitalario fuera de las fechas establecidas.
- Edad < 55 años y edad > 85 años.
- Perfil aterotrombótico del ictus (visualización en Eco Doppler y/o angio-TAC de estenosis $> 50\%$ en arterias intra- o extracraneales de la circulación cerebral).
- Cardiopatía estructural diagnosticada mediante Ecocardiograma transtorácico en clara relación con el fenómeno cardioembólico (foramen oval permeable, trombo

intracardiaco, prótesis valvular, mixoma auricular u otro tumor cardíaco, estenosis mitral, fracción de eyección del ventrículo < 30%, vegetación valvular o endocarditis infecciosa)

- FA o Flutter ya conocidos.
- Detección de FA o Flutter en el registro cardiaco por telemetría durante la estancia del paciente en la Unidad de Ictus o en ECG de control durante el ingreso en planta.

4.3.2. Tamaño muestral

El análisis de resultados que se llevará a cabo en nuestro estudio consistirá en un contraste de hipótesis, en el cuál H_0 = “no existe diferencia significativa entre la proporción de FA detectada mediante Holter implantable y la detectada mediante registros tradicionales”, y H_1 = “existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la proporción de FA detectada”. El resultado principal obtenido en ambos grupos de pacientes será una proporción (proporción de pacientes con FA detectada a lo largo del seguimiento). Por ello, para el correcto cálculo del tamaño muestral es aplicable la siguiente fórmula:

Fórmula para el cálculo del tamaño muestral en la comparación de 2 proporciones (Guías Fisterra):

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} (según tablas estandarizadas, para α 0,05) = 1,645
- Z_{β} (según tablas estandarizadas, para potencia del 80%) = 0,842
- p_1 (valor de la proporción en el grupo control según estudios previos) = 0,014
- p_2 (valor de la proporción en el grupo de la nueva intervención) = 0,09
- p = Media de las dos proporciones p_1 y p_2

Tanto la proporción esperable en el grupo control (p_1) como la proporción esperable en el grupo experimental (p_2) se han obtenido de los resultados del estudio CRYSTAL (2014), uno de los estudios más recientemente realizados con objetivos y diseño similares al nuestro.

Para facilitar el cálculo del tamaño muestral, finalmente se ha empleado el programa estadístico *Epidat 4.2*. Aplicando los valores de “proporción esperable” especificados anteriormente, un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%, el tamaño muestral obtenido es de 266 pacientes (133 en cada grupo). Asumiendo la posibilidad de que las pérdidas alcancen el 10%, se incrementará el tamaño de la muestra a 294 pacientes (147 en cada grupo).

4.3.3. Muestreo y Aleatorización.

Se llevará a cabo un muestreo no probabilístico y consecutivo. Se seleccionarán consecutivamente a todos los pacientes ingresados en nuestra Unidad de ictus dentro de las fechas establecidas que cumplan los criterios especificados en el apartado anterior hasta completar un tamaño muestral de 294 pacientes. Una vez seleccionados para ser incluidos en el estudio, los pacientes se distribuirán entre ambos grupos de intervención aplicando una secuencia de aleatorización generada por un sistema informático. Esta secuencia de aleatorización permanecerá oculta para los investigadores en todo momento, para evitar sesgos iniciales de selección.

4.4. Procedimientos.

- **Estudio Neurosonológico:** Como ya se ha detallado anteriormente, en los pacientes candidatos a participar en el estudio, la ausencia de estenosis significativa en los principales vasos de la circulación cerebral será confirmada mediante Eco Doppler y/o angio-TAC. La Ecografía Doppler de troncos supraaórticos y transcraneal será realizada en la Unidad de Neurosonología por un neurólogo especialista en el manejo del Doppler, con la utilización de un ecógrafo doppler color SIEMENS Acuson X300 Premium Edition. En aquellos casos en los que no se consiga una buena ventana sonológica y no se alcance la correcta visualización de algún vaso principal en el que se sospecha estenosis, se añadirá la realización de un angio-TAC para mejor valoración.
- **Ecocardiograma:** Durante el ingreso hospitalario, los pacientes candidatos a ser incluidos en el estudio se someterán a la realización de un ecocardiograma transtorácico para descartar anomalías estructurales cardíacas que puedan ser causa mayor de cardioembolismo. Éste será llevado a cabo en la Unidad de Pruebas de imagen dependiente del Servicio de Cardiología por un cardiólogo especialista en

ecografía. Al igual que en el estudio Neurosonológico, se empleará un ecógrafo doppler color modelo SIEMENS Acuson X300 Premium Edition. Para la realización del mismo, el paciente será colocado en decúbito supino con el cabecero a 15-30° de inclinación y se insonará a través de la ventana transapical obteniendo una proyección de cuatro cámaras. Se procederá entonces a la evaluación ecocardiográfica cardiaca completa, valorando tamaño de la aurícula izquierda, orejuela auricular, presencia de trombos intraauriculares, aneurisma septal o defectos del tabique interauricular, morfología de las válvulas aórtica y mitral, contractilidad del ventrículo izquierdo y anomalías en la movilidad de su pared, así como la presencia de trombos o tumores intraventriculares.

- **Holter implantable subcutáneo de larga duración:** Una vez dentro del estudio, los pacientes incluidos en el grupo de “la intervención experimental” serán sometidos a la implantación de un Holter subcutáneo de larga duración modelo Reveal XT 9529 de *Medtronic* (Figura 1). El dispositivo será implantado en una sala de técnicas de la Unidad de Arritmias, dependiente del servicio de Cardiología de nuestro hospital, por personal especializado, incluyendo un cardiólogo especialista en arritmias y registradores cardiacos.

El *procedimiento* consta de:

- Asepsia y antisepsia local en la zona de implantación (región paraesternal izquierda o submamaria izquierda).
- Anestesia local en la zona implicada.
- Incisión y disección roma por planos.
- Realización de bolsa subcutánea en la que se aloja el registrador de eventos.
- Cierre de herida por planos
- Cuidados de la herida: retirada de la compresión a las 18h, curas diarias y retirada de puntos en Centro de Salud en 7-10 días, toma de analgesia oral si dolor.



Figura 1. Holter implantable Reveal XT 9529.



Figura 2. Mando accesorio al Holter implantable Reveal XT 9529

Sistema de registro y lectura del dispositivo: El dispositivo procederá al registro y a la grabación del ritmo cardiaco cuando detecte alteración del mismo (en relación a los parámetros de normalidad preestablecidos) o cuando el paciente, por presencia de síntomas significativos (palpitaciones, síncope o dolor torácico) pulse el botón de registro (Figura 2). En este último caso, el paciente además acudirá a Urgencias para valoración e interrogación del dispositivo por el cardiólogo de guardia. Todos los lunes, independientemente de la presencia o no de

síntomas, el paciente colocará el mando sobre la zona del implante y pulsará la tecla del interrogante. Si aparece un teléfono iluminado en el mando, indicativo de que existen eventos arrítmicos recientemente registrados, el sujeto tendrá que acudir a Consultas externas de la Unidad de Arritmias para revisión y lectura del dispositivo (Figura 2). Se considerarán hallazgos arrítmicos significativos los episodios de FA o Flutter registrados durante > 3 min de forma mantenida.

- **Holter externo de 21 días (registro prolongado):** Los pacientes pertenecientes al grupo control serán portadores de un Holter externo de duración prolongada durante 21 días, modelo SpiderFlash-T de Sorin con grabador de asa externo de alta capacidad. La colocación del dispositivo tendrá lugar en consultas especializadas de la Unidad de Arritmias, con la intervención de un cardiólogo especialista en arritmias y dispositivos de registro cardiaco. Al igual que el Holter implantable, el Holter externo registrará y grabará el ritmo cardiaco cuando detecte alteración del mismo (en relación a los parámetros de normalidad preestablecidos), cuando el paciente pulse el botón de “registro y grabación” por presencia de síntomas o, independientemente de la aparición o no de síntomas, transcurrido un intervalo de tiempo predefinido. El paciente acudirá a consultas externas de la Unidad de Arritmias transcurridos los 21 días desde la colocación del dispositivo para la lectura del mismo y su retirada. Como en el caso del Holter implantable, en caso de registro y grabación por presencia de síntomas significativos, el paciente acudirá de forma extraordinaria a Urgencias para valoración y lectura del dispositivo por el

cardiólogo de guardia. Se considerarán hallazgos arrítmicos significativos los episodios de FA o Flutter registrados durante > 3 min de forma mantenida (11).

4.5. Variables a estudio

- Variable independiente o explicativa (cualitativa dicotómica): Modalidad de monitorización prolongada del ritmo cardiaco (Holter implantable subcutáneo vs Holter externo 21 días con ECGs de control).
- Variable dependiente (cualitativa dicotómica): FA oculta (o Flutter) detectada mediante monitorización prolongada del ritmo cardiaco durante el periodo de seguimiento.
- Covariables (sólo valoradas en el grupo experimental con Holter implantable) (la mayoría son categóricas dicotómicas):
 - Sociodemográficas: Sexo y Edad.
 - Principales factores de riesgo cardiovascular: Hipertensión. Dislipemia. Diabetes. Tabaquismo. Alcoholismo.
 - Antecedentes de enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica.
 - Características clínicas y radiológicas del evento cerebrovascular agudo (entre todas ellas, se han seleccionado las que se consideran en la práctica clínica las más relacionadas con un origen cardioembólico): Afectación cerebral isquémica aguda de varios territorios vasculares de forma simultánea o secuencial. Afectación de territorio cortical. Transformación hemorrágica.
 - Variables electrocardiográficas (numérica discreta): Extrasístoles auriculares registradas en 1h mediante telemetría.
 - Variables ecocardiográficas (cualitativa ordinal): Grado de dilatación auricular.
 - En pacientes con Holter implantable: tiempo transcurrido hasta la aparición del primer episodio de FA/Flutter (expresado en semanas) (covariable numérica discreta).

4.6. Recogida de variables.

Todos los componentes de nuestro servicio de Neurología tendrán constancia de los criterios de inclusión y exclusión establecidos para este estudio, de tal manera que cada paciente ingresado en nuestra Unidad de Ictus que se ajuste a los mismos, previo consentimiento informado (Anexo 1), será adherido al ensayo por el propio médico responsable de su ingreso hospitalario. Este mismo médico, durante el ingreso hospitalario del paciente, se encargará, a través de la entrevista clínica y con ayuda de un cuestionario (Anexo 2), de la recogida de las covariables sociodemográficas, clínicas, radiológicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas especificadas con anterioridad, recogiendo además detalladamente en el informe de ingreso/alta (por si fuera necesaria la consulta del mismo). Los residentes del servicio, se ocuparán de traspasar los datos de estas covariables a la base de datos del estudio. En caso de dudas, podrán recurrir a las historias informatizadas de los pacientes mediante el programa informático de ámbito hospitalario *Selene*.

Los pacientes que, tras el proceso de aleatorización, se hayan sometido a la implantación de un Holter subcutáneo, acudirán al hospital para valoración e interrogación del dispositivo en 2 circunstancias:

- En caso de síntomas significativos (palpitaciones, dolor torácico o síncope): en este caso el paciente presionará el botón de registro y grabación para que el dispositivo capte cualquier alteración del ritmo cardiaco coincidente con la clínica, y acudirá a Urgencias. En este supuesto, será el cardiólogo de guardia el que realice la lectura del dispositivo y notifique, de ser así, el hallazgo de FA/Flutter en el registro (considerándose significativo un episodio mantenido > 3 min). Esta notificación se hará llegar al Servicio de Neurología lo antes posible, para su recopilación en la base de datos del estudio, especificando además el tiempo transcurrido desde el implante hasta la aparición del evento.
- En caso de que el mando auxiliar del dispositivo muestre la señal de “nuevo evento arritmico registrado”: en este supuesto, la lectura del Holter implantable se llevará a cabo en Consultas externas de la Unidad de Arritmias por un cardiólogo especialista en arritmias y dispositivos de registro cardiaco. Si en esta lectura se detecta un episodio de FA/Flutter significativo, será notificado lo antes

posible al Servicio de Neurología para su recopilación en la base de datos del estudio, especificando además el tiempo transcurrido desde el implante hasta la aparición del evento.

De forma equivalente al grupo experimental, los pacientes que, tras el proceso de aleatorización, formen parte del grupo control y sean portadores de un Holter externo de 21 días, acudirán al hospital para valoración e interrogación del dispositivo en 2 circunstancias:

- En caso de síntomas significativos: Lectura en urgencias por cardiólogo de guardia. Procedimiento equivalente al explicado anteriormente para el Holter implantable.
- A los 21 días de la implantación: Lectura en consultas externas de la Unidad de Arritmias. Procedimiento equivalente al explicado anteriormente para el Holter implantable.

4.7. Análisis de Datos

Prácticamente todas las variables a estudio se han diseñado en forma cualitativa dicotómica para facilitar el análisis de los datos. Nuestras covariables cuantitativas (*edad y número de extrasístoles auriculares por hora registradas en telemetría*) serán dicotomizadas: Edad < 70 años/ \geq 70 años; Número extrasístoles auriculares < 10 por hora/ \geq 10 por hora; Número extrasístoles auriculares < 20 por hora/ \geq 20 por hora. Igualmente, la variable “grado de dilatación auricular en ecocardiograma” (cualitativa ordinal) será transformada en dicotómica (sin dilatación o dilatación leve/dilatación moderada-severa).

Puesto que en el contraste de hipótesis principal de este estudio se enfrentan dos variables cualitativas dicotómicas (Holter implantable/registro cardiaco tradicional y FA detectada/no detectada), se aplicará la prueba χ^2 como método inferencial para determinar si existen diferencias significativas en *la tasa de detección de FA oculta* entre ambos grupos, y el alcance de esta diferencia. El resultado se expresará en forma de diferencia absoluta y relativa.

Además, en este análisis comparativo se aplicará una *Curva de supervivencia* con *análisis de regresión de Cox*. De esta forma, se determinará la existencia de diferencias

estadísticamente significativas entre las tasas de detección de ambos grupos a lo largo de todo el periodo de seguimiento, otorgando trascendencia en el análisis al *tiempo transcurrido hasta la detección del primer episodio de FA*

Para evaluar la relación existente entre la variable dependiente “*detección de FA*” (cualitativa dicotómica) y cada una de las covariables a estudio (Edad > 70 años, HTA, dilatación auricular moderada-severa, etc), que igualmente han sido dicotomizadas previamente, se aplicará la prueba χ^2 . De esta forma, se valorará la posible asociación predictiva de cada una de ellas con la detección de FA durante el seguimiento. En este caso, el resultado se expresará en forma de riesgo relativo para cada una de las covariables. Finalmente, se aplicará un *análisis multivariante de regresión logística* que nos ayude a determinar el riesgo proporcional que cada una de estas covariables aporta a la aparición de FA a lo largo del seguimiento.

En todos los casos se realizará análisis de la población por intención de tratar, que incluirán a todos los pacientes del estudio, independientemente de si se pierden precozmente a lo largo del seguimiento o no. En caso de pérdidas, se utilizarán los datos obtenidos hasta el momento de la pérdida.

4.8. Dificultades y Limitaciones

La principal limitación de este estudio es la ausencia de un doble ciego, dada la extrema y entendible dificultad de cegamiento en este caso, tanto para el propio paciente que se somete a la colocación de un Holter implantable o externo, como para el médico evaluador del dispositivo de registro cardiaco que porta el paciente. Aún así, se tratará de realizar cegamiento en las fases del estudio en las que sea posible, con el fin de minimizar posibles sesgos: La recogida de los datos referentes a las covariables clínicas, radiológicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas por parte del médico responsable se realiza durante el ingreso hospitalario del paciente, en una fase previa a la asignación de la intervención (asignación que a su vez se hará mediante secuencia aleatoria). Una de las fases más vulnerables al sesgo es la lectura del dispositivo por parte del cardiólogo en consultas externas de arritmias (o el cardiólogo de guardia en caso de que el paciente acuda a Urgencias por síntomas). Sin embargo, para tratar de minimizar al máximo el riesgo de sesgo en este punto del ensayo, se establecerán unos criterios

objetivos y estrictos que tendrá que cumplir cualquier hallazgo arritmico que se considere significativo y notificable.

Una de las dificultades y retos importantes de este proyecto es la correcta coordinación y colaboración conjunta entre tantos componentes diferentes del personal sanitario de nuestro hospital: médicos especialistas tanto pertenecientes al servicio de Neurología como al servicio de Cardiología, el personal informático interventor en la elaboración de las secuencias de aleatorización, o incluso el personal administrativo encargado de la citación de los pacientes para la intervención asignada. Igualmente en este estudio juega un papel trascendente la colaboración del paciente (el manejo del dispositivo de registro cardiaco, la consulta urgente ante la aparición de cualquier síntoma y la asistencia a las consultas programadas de control). Es por ello que en este proyecto nos hemos involucrado desde el principio en el aprendizaje y la concienciación del paciente para obtener una colaboración óptima por su parte.

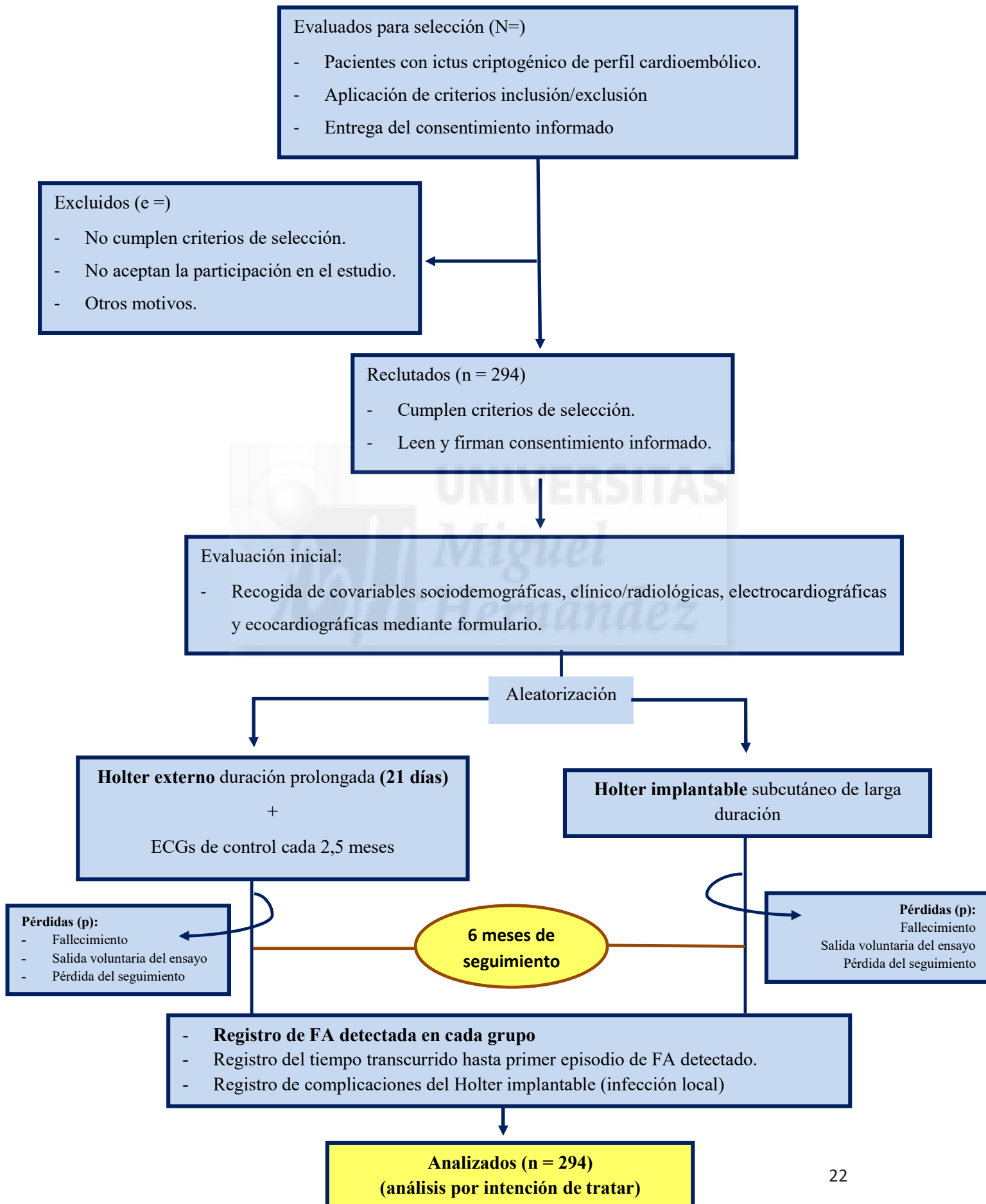


5. PLAN DE TRABAJO

5.1. Etapas del desarrollo del proyecto

- a. Reunión con el Servicio de Neurología, el Servicio de Cardiología y la Directiva del Hospital Universitario Santa Lucía para poner en conocimiento el estudio propuesto y obtener la aceptación y compromiso de todos ellos.
- b. Solicitud de aprobación por el Comité ético del Hospital Universitario Santa Lucía.
- c. Programa de formación específica para neurólogos y cardiólogos con el fin de perfeccionar la técnica del estudio neurosonológico y el ecocardiograma transtorácico (pruebas imprescindibles en la fase previa a la inclusión del paciente en el estudio), y el objetivo de obtener un amplio conocimiento del funcionamiento del Holter implantable.
- d. Elaboración del consentimiento informado para la inclusión en el estudio así como obtención de compromiso por parte del paciente y familiares para el seguimiento posterior al tratamiento.
- e. Inicio del reclutamiento de pacientes.
- f. Recogida de las variables seleccionadas (se remite al lector al apartado *Recogida de variables de este proyecto*) e informatización de las mismas. El seguimiento de cada paciente durará 6 meses.
- g. Análisis estadístico de resultados principales y secundarios.

5.2. Diagrama de flujo



5.3. Final del proyecto

El proyecto finalizará una vez se haya realizado el seguimiento durante 6 meses de cada uno de los sujetos de nuestra muestra, se hayan recogido los datos de todas las variables a estudio en cada uno de los pacientes y se haya llevado a cabo el análisis exhaustivo de los mismos.

Tras el análisis estadístico se harán públicos los resultados y habrá compromiso por parte de todos los investigadores de la veracidad de los mismos.

Los resultados de este estudio junto con los ensayos clínicos publicados recientemente y la experiencia clínica, pueden suponer un cambio en el seguimiento de los pacientes con ictus criptogénico tras el alta hospitalaria, otorgándose más importancia a la búsqueda etiológica, y permitiendo así la optimización del manejo terapéutico y profiláctico de estos sujetos.

5.4. Distribución de las tareas

El investigador principal será el responsable de solicitar la aprobación por el comité ético del hospital, y de la adecuada coordinación entre los servicios de Neurología y Cardiología para el correcto desarrollo del proyecto. También se encargará de la redacción de los documentos de consentimiento informado necesarios y de la elaboración del formulario mediante el cual se recogerán algunas variables a estudio durante el ingreso del paciente.

Los médicos especialistas del servicio de Neurología (investigadores secundarios) serán los encargados de llevar a cabo la entrevista clínica con el paciente durante su ingreso, de decidir la inclusión del mismo en el ensayo si cumple con los criterios establecidos, y finalmente de recoger los datos sociodemográficos, clínico/radiológicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos del paciente haciendo uso del formulario elaborado por el investigador principal. También los investigadores secundarios tendrán un papel fundamental en la concienciación y preparación del paciente para obtener su máxima colaboración.

Ya sea en ámbito de urgencias o de consultas externas, la lectura del registro cardiaco de los dispositivos Holter (tanto implantable como externo), y por tanto la recogida de los datos referentes a la variable principal (detección de FA), correrá a cargo de los

médicos especialistas del servicio de Cardiología (investigadores secundarios), con especial intervención de aquellos pertenecientes a la Unidad de Arritmias.

La recopilación de todos los datos notificados en la base de datos del estudio será llevada a cabo por el investigador principal en colaboración con otros residentes del servicio de Neurología (investigadores secundarios), que a su vez realizarán conjuntamente el análisis estadístico de los datos e intervendrán en la interpretación de los resultados.

5.5. Experiencia del equipo investigador

La investigadora principal es Licenciada en Medicina por la Universidad de Murcia y desempeña su actividad profesional en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Santa Lucía. Es la primera vez que dirige un proyecto, no obstante, ha participado como colaboradora en otros proyectos de investigación llevados a cabo en su centro de trabajo. Ha realizado un máster en Investigación en Medicina clínica en la Universidad Miguel Hernández. Es miembro en formación de la Sociedad Murciana de Neurología y de la Sociedad Española de Neurología. Los investigadores secundarios son Licenciados en Medicina y desempeñan su actividad profesional en el Servicio de Neurología y Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Santa Lucía. Han participado todos ellos en proyectos de investigación, tanto en el cargo de director(a) del proyecto de investigación como de colaborador(a).

6. ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos del estudio se han llevado a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki. El estudio será expuesto y aprobado por el comité ético del Hospital Universitario Santa Lucía. Además se ha elaborado un consentimiento informado (Anexo 1) que se ofrecerá a todos los pacientes propuestos para ser incluidos en el estudio y tendrá que ser firmado, como requisito indispensable, por el paciente o por su representante legal. Los datos personales de los pacientes serán recopilados respetando la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal. Sólo los investigadores tendrán acceso a los datos de los sujetos participantes, y a cada paciente se le identificará con un número que será la única identificación que figurará en la información ligada al estudio para garantizar la confidencialidad. Ninguna de las

intervenciones que se aplican a los pacientes en este estudio se aleja de la práctica clínica real.

7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA

El resultado principal de este ensayo clínico, por un lado, nos permitirá conocer en mayor profundidad la verdadera rentabilidad diagnóstica del Holter implantable subcutáneo. Este dispositivo de registro cardiaco de inclusión reciente en la práctica clínica hospitalaria podría abrir paso a la mayor detección de FA oculta en pacientes con ictus criptogénico con causa cardioembólica oculta subyacente y a la minimización del número de ictus sin causa filiada. Este cambio, naturalmente, supondría la optimización de las medidas terapéuticas y profilácticas en pacientes que han sufrido un primer evento cerebrovascular agudo, evitando así, con mayor eficacia, la aparición de una recidiva isquémica que podría resultar catastrófica en la funcionalidad y la calidad de vida del paciente.

Como se comenta en la introducción de este proyecto, algunos autores defienden el uso del Holter implantable en población seleccionada con un riesgo aumentado de FA. En esta línea, los resultados secundarios de este estudio podrían servir de apoyo para determinar con mayor claridad las características clínicas, radiológicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas que definirían a un paciente como candidato óptimo al Holter implantable subcutáneo.

8. PRESUPUESTO

La investigadora principal y los investigadores colaboradores realizarán este estudio de forma voluntaria y sin recibir ninguna remuneración.

Para cada paciente incluido en el estudio, será precisa la impresión de 2 copias (una para el investigador y otra para el paciente) del cuestionario de recogida de datos (sociodemográficos, clínico/radiológicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos). Igualmente será necesaria la impresión de 2 copias del consentimiento informado para cada paciente (una para él y otra para el investigador). En total será necesaria la impresión de 1180 copias aproximadamente, lo que supondría un gasto cercano a 110 euros.

Basándonos en informes presupuestarios elaborados por los respectivos Sistemas de Salud de algunas Comunidades Autónomas españolas, y tomando especialmente como referencia el reciente “Informe sobre Holter implantable” emitido por el Servicio Canario de Salud, podríamos presuponer los siguientes costes aproximados:

- Colocación de Holter implantable y seguimiento durante 6 meses: 523 euros por persona -----→ Para 147 pacientes: 76980 euros
- Colocación de Holter externo de duración prolongada 21 días y seguimiento (3 semanas): 200 euros por persona -----→ Para 147 pacientes: 29400 euros

Teniendo en cuenta que, actualmente, en la práctica clínica diaria de nuestro hospital (en los servicios de Neurología y Cardiología) la colocación de dispositivos de registro cardiaco de duración prolongada (ya sean externos o implantables) es habitual, estimamos que las intervenciones necesarias en la realización de este estudio no supondrán un coste adicional significativo a los ya asumidos por el hospital en la práctica clínica diaria.



Bibliografía

1. INE (Instituto Nacional de Estadística) [Internet]. Madrid: INE; 2009 [actualizado 5 may 2019; citado 26 may 2019]. Disponible en: https://www.ine.es/prodyser/espa_cifras/2018/20/
2. López Fernández JC, Arenillas Lara J, Calleja Puerta S, et al. Recursos asistenciales en ictus en España 2010: análisis de una encuesta nacional del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. *Neurología*. 2011; 26 (8):449-454.
3. Díez Tejedor E, Fuentes B, Gil Núñez AC, Gil Peralta A, Matías Guiu J, por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. En: Díez Tejedor, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science; 2006:133-183.
4. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:753-69.
5. Secades González S, Martín Fernández M, de la Hera-Galarza JM et al. Fibrilación auricular en el ictus criptogénico: ¿son necesarias nuevas herramientas para su diagnóstico? *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:160-1.
6. Cotter PE, Phil M, Martir PJ et al. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology*. 2013 Apr 23; 80(17): 1546–1550.
7. Mercé J, García M, Ustrell X, Pellise A, de Castro R, Bardají A. Holter implantable subcutáneo: una nueva herramienta en el diagnóstico del ictus criptogénico. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:665-6.
8. Rojo-Martinez E, Sandin-Fuentes M, Calleja-Sanz AI, Cortijo-Garcia E, Garcia-Bermejo P, Ruiz-Pinero 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.
9. Tommaso Sanna, Hans-Christoph Diener, Rod S. Passman et al. Stroke Criptogénico y fibrilación auricular latente. ESTUDIO CRYSTAL. *N Engl J Med*. 2014; 370:2478-2486

10. Secades González S, Martín Fernández M, de la Hera Galarza JM et al. Fibrilación auricular en el ictus criptogénico: ¿son necesarias nuevas herramientas para su diagnóstico? Rev Esp Cardiol. 2014;67:160-1.
11. Gutiérrez Zúñiga R, Fuentes B, Díez Tejedor E et al. Ictus criptogénico. Un no diagnóstico. Med clín, 2018;151(3):116-122.
12. Molina-Seguin J. Vena AB. Colàs-Campàs L et al. Revisión sistemática de las características y pronóstico de los sujetos que sufren un ictus criptogénico no lacunar de mecanismo embólico. Rev Neurol. 2018; 66:325-330.
13. Toquero Ramos J. La monitorización ECG externa prolongada en síncope inexplicado y palpitaciones. Registro SYNARR-Flash. Cuarta Reunión conjunta de la sección de electrofisiología y arritmias y de la sección de estimulación cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. 2018.
14. García Pérez L et al. Informe sobre Holter implantable. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. 1- 55.
15. Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. Stroke. 2010 Dec;41(12):2884-8.

ANEXOS



ANEXO 1: Consentimiento informado de Participación en estudio.

TÍTULO: Rentabilidad diagnóstica del Holter implantable subcutáneo de larga duración en pacientes con ictus criptogénico en el Hospital Santa Lucía de Cartagena.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Elena Conesa García. Residente Neurología en Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. En este documento se encuentra la información necesaria para evaluar y juzgar su decisión de participar. Lea esta hoja informativa de forma detenida y acuda a nosotros en caso de tener alguna duda. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación es voluntaria. El paciente/representante legal tiene el derecho a retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que ello altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Usted (o la persona bajo su tutela) ha sido ingresado en la planta de Neurología del Hospital Universitario Santa Lucía porque ha sufrido un ictus isquémico. Tras un proceso diagnóstico en busca de la etiología, no se ha conseguido encontrar la causa, por lo que se trata en este caso de un ictus criptogénico. Algunos aspectos del episodio clínico que ha sufrido hacen sospechar un posible origen cardioembólico que hasta el momento no se ha podido objetivar.

Nuestro estudio consiste en un ensayo clínico realizado con pacientes diagnosticados de ictus isquémico agudo criptogénico, en el cual el grupo experimental es sometido a la colocación de un Holter implantable durante 6 meses, y el grupo control a la colocación de un Holter externo de forma prolongada (21 días) y ECGs de control. En este estudio se realizaría un análisis comparativo de la tasa de detección de FA/Flutter en ambos grupos, con el objetivo principal de evaluar la rentabilidad diagnóstica del Holter implantable respecto a métodos de registro cardiaco tradicionales. El conocimiento más

profundo de estos nuevos dispositivos diagnósticos, podremos alcanzar un manejo terapéutico y profiláctico óptimo de los pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda.

Debe tener en cuenta la posibilidad de ser asignado aleatoriamente a cualquiera de ambos grupos de intervención una vez incluido en el estudio. Es importante señalar que no se aplicará sobre usted (o la persona bajo su tutela) ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que se aleje de nuestra práctica clínica habitual. No recibirá ninguna compensación por la participación.

4. BENEFICIOS Y RIESGO DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Debe tener en cuenta la posibilidad de ser asignado aleatoriamente a cualquiera de ambos grupos de intervención una vez incluido en el estudio.

En el caso de ser asignado al grupo experimental, será portador de un Holter implantable, y será sometido a una pequeña incisión de una 2 cms para colocar el Holter bajo la piel (generalmente en la parte inferior izquierda del pecho). Su tamaño es de 2x8 cms y su forma aplanada consigue que prácticamente no se aprecie salvo que el portador sea muy delgado. La única opción de complicación podría ser la infección local, que quedaría resuelta extrayendo el dispositivo, tratando la infección y colocando de nuevo el Holter en un lugar próximo. Esta única complicación posible no se presentó nunca en nuestro centro.

5. CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se

produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

6. REVOCACIÓN Y DESISTIMIENTO

Se le informa igualmente que el presente consentimiento puede ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas a cualquiera de los investigadores responsables y en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Si tiene alguna duda acerca de esta investigación, se puede comunicar con el/la investigador(a) al _____ o con el/la directo(a) de investigación _____ al _____.

Si desea participar, por favor rellene el siguiente formulario de autorización. Usted se quedará con una copia.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO: Rentabilidad diagnóstica del Holter implantable subcutáneo en pacientes con ictus criptogénico en el Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Elena Conesa García. Residente Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

Yo, D/Dña. _____, con DNI _____, he leído el procedimiento arriba descrito, he podido hacer las preguntas necesarias, he recibido suficiente información acerca del estudio y el/la investigador(a) ha resuelto mis dudas. He hablado con:

_____ Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que eso repercuta en mis cuidados médicos. Voluntariamente doy mi consentimiento para participar en el estudio "Rentabilidad diagnóstica del Holter implantable subcutáneo en pacientes con ictus criptogénico en el Hospital Santa Lucía de Cartagena".

Sí No

Nombre y firma del investigador principal

Nombre y firma del paciente o representante legal

En _____, a ___ de _____ de 20__

Revocación: Ejero libremente mi derecho a revocar el consentimiento otorgado con anterioridad.

Nombre, firma del paciente o representante legal y fecha

ANEXO 2: Cuestionario de datos sociodemográficos, factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular, características clínico/radiológicas del ictus, y características electrocardiográficas y ecocardiográficas del paciente.

Objetivo del estudio: Analizar la rentabilidad diagnóstica (detección de FA paroxística oculta) del Holter implantable subcutáneo respecto a métodos de registro cardiaco tradicionales en los pacientes con ictus criptogénico de perfil cardioembólico de nuestro ámbito hospitalario.

Instrucciones: Los datos obtenidos en este formulario son totalmente confidenciales. Algunas cuestiones del formulario deberán ser cumplimentadas por el paciente (o su representante legal), y otras por el médico responsable, El paciente tiene derecho a solicitar una copia del mismo. El cuestionario se completa marcando la casilla correcta con una X. Se recomienda rellenar todos los apartados.

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Hospital Universitario Santa Lucía (Cartagena)

NOMBRE DEL ENTREVISTADOR (médico responsable):

Nº Hª CLÍNICA DEL PACIENTE:

Cuestionario:

- 1) Sexo: Hombre Mujer
- 2) Edad: 55-70 años 70-85 años
- 3) Factores de riesgo cardiovascular:
 - Diabetes mellitus
 - Hipertensión arterial
 - Dislipemia
 - Tabaquismo
 - Hábito enólico
 - Cardiopatía isquémica crónica
- 4) Características clínico/radiológicas del ictus isquémico agudo (*a rellenar por médico responsable*)
 - Afectación cerebral isquémica aguda de varios territorios vasculares de forma simultánea o secuencial.
 - Afectación de territorio cortical.

- 5) Características electrocardiográficas en telemetría (*a rellenar por médico responsable*):
 - Presencia de > 10 extrasístoles auriculares en 1h.
 - Presencia de > 20 extrasístoles auriculares en 1h.
 - Onda P agrandada.
- 6) Características ecocardiográficas del paciente (*a rellenar por médico responsable*):
 - Dilatación auricular

Firma del paciente/ representante legal

Firma del investigador principal

En _____, a _____ de _____ de 20__



ANEXO 3: Consentimiento informado para la implantación de Holter subcutáneo



Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Consumo



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA: IMPLANTACIÓN HOLTER SUBCUTÁNEO.

SERVICIO DE NEUROLOGIA

Nº HISTORIA.....

NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE.....

NÚM. S.S...../..... Nº DE DNI.....

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE SU REPRESENTANTE (SI PROCEDE):

Nombre y apellidos del representante (si procede):
Nº DNI.....

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL MÉDICO INFORMANTE:

Nombre y apellidos del MÉDICO:
Nº de Colegiado:

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO:

- La implantación de un Holter subcutáneo se realiza para profundizar en el estudio de las posibles causas de sus síntomas. Cuando un paciente presenta mareos, pérdidas de conciencia o sensación de palpitaciones y no se ha logrado aclarar por otros sistemas la trascendencia de los mismos o si están causados por un trastorno del ritmo del corazón, este aparato puede ofrecernos una información definitiva. En pacientes con accidente cerebrovascular de etiología no filiada, también puede permitirnos la detección de FA oculta asintomática, ayudándonos a adoptar una actitud terapéutica y profiláctica óptima.
- El Holter tiene una pequeña batería que le permite recoger la información del ritmo del corazón durante más de un año.
- Desde el exterior podemos programar el aparato marcándole qué alteraciones del ritmo del corazón van a quedar grabadas para que posteriormente las podamos revisar en la consulta. Marcaremos una frecuencia de latidos por encima de la cual registrará en su memoria el electrocardiograma y otra cifra por debajo de la cual realizará una función similar, todo ello de forma automática. •
- Además el paciente contará con un mando pequeño y extremadamente simple (solo hay que ponerlo sobre la zona donde lleva el aparato y apretar el botón correspondiente) mediante el cual puede registrar su electrocardiograma al apreciar las molestias que quieren estudiar. •
- Tras presentar el síntoma, se haya apretado el mando o no se pondrá en contacto con nuestra consulta para concertar una cita de revisión adelantada. Si no presenta síntomas acudirá en la fecha previamente acordada.

FINALIDAD DEL PROCEDIMIENTO: En pacientes que, como usted, han sufrido un accidente cerebrovascular de etiología no filiada, este dispositivo puede permitirnos la detección de eventos arrítmicos ocultos y asintomáticos, ayudándonos a adoptar una actitud terapéutica y profiláctica óptima.

RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LA IMPLANTACIÓN DE HOLTER SUBCUTÁNEO:

- Tras una pequeña incisión de una 2 cms. Se coloca el Holter bajo la piel, generalmente en la parte inferior izquierda del pecho. Su tamaño es de 2x8 cms y su forma aplanada consigue que prácticamente no se aprecie salvo que el portador sea muy delgado.

- La única opción de complicación podría ser la infección local, que quedaría resuelta extrayendo el dispositivo, tratando la infección y colocando de nuevo el Holter en un lugar próximo. Esta única complicación posible no se presentado nunca en nuestro centro.

Declaraciones y firmas:

D./D^a:

con DNI: como paciente o representante de

D./D^a....., en calidad de a causa de en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente DECLARO:

- Que he sido informado por el médico del procedimiento (.....) que se me propone realizar, así como de sus riesgos y complicaciones.
- Que he leído y comprendido este escrito.
- Que estoy satisfecho con la información recibida, la cual he comprendido adecuadamente, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente, y me han aclarado todas las dudas planteadas, y en consecuencia, **DOY MI CONSENTIMIENTO** para que se me realice el procedimiento propuesto.
- Que se me ha informado de la posibilidad de utilizar el procedimiento en un proyecto docente o de investigación, sin que comporte riesgo adicional sobre mi salud, con observancia de las disposiciones legales en materia de protección de datos y resto de normas específicas.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.
- Que se me ha entregado una **copia** de este documento de consentimiento informado.

En a de de

Firma del Médico que informa Dr./Dra.: Colegiado n ^o :.....	Firma del paciente D./D ^a :.....	Firma del representante (si procede) D./D ^a :.....
---	--	--

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA:

Revocación del consentimiento:

D./D^a:,
con DNI:

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello en la evolución de la enfermedad que padezco / que padece el paciente.

En, a de de

Firma del paciente
(si procede)

Firma del representante

