



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título

Utilidad de las técnicas de monitorización
electrocardiográfica prolongada para la detección de la
fibrilación auricular silente en el ictus criptogénico

Alumno: Zamora Pérez, Diego

Tutor: Rosa María Sánchez Pérez

Curso: 2016-2017

Máster en Investigación
en Medicina Clínica

30/06/17

Autor: Diego Zamora
Pérez

Tutor académico: Rosa
María Sánchez Pérez



[UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE MONITORIZACIÓN ELECTROCARDIOGRÁFICA PROLONGADA PARA LA DETECCIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR SILENTE EN EL ICTUS CRIPTOGENICO]

Utilidad de las técnicas de monitorización electrocardiográfica prolongada para la detección de la fibrilación auricular silente en el ictus criptogénico

Utility of prolonged electrocardiographic monitoring techniques in detection of underlying atrial fibrillation in cryptogenic stroke

Autor: Diego Antonio Zamora Pérez

Tutor académico: Rosa María Sánchez Pérez

Trabajo Fin de Máster, Máster en Investigación en Medicina Clínica

PALABRAS CLAVE

Ictus isquémico;
Ictus criptogénico;
Fibrilación auricular;
Anticoagulación;
Holter

Resumen

El ictus isquémico es una de las principales causas de morbimortalidad en nuestro entorno. Respecto a su etiología, el ictus isquémico de origen indeterminado o ictus criptogénico supone hasta el 30% del total de los ictus isquémicos, definiéndose como aquél en el que no se ha podido encontrar un origen definido. La fibrilación auricular (FA) es una causa conocida de ictus isquémico, aunque el riesgo de ictus asociado a FA se reduce significativamente con el empleo de fármacos anticoagulantes; el inicio del tratamiento anticoagulante tras un ictus isquémico requiere sin embargo la detección previa de FA. No obstante, la FA puede tener frecuentemente un comportamiento paroxístico y asintomático, pudiendo no ser detectada mediante las técnicas convencionales de estudio cardíaco empleadas en la evaluación habitual del ictus isquémico, lo cual supone importantes implicaciones tanto terapéuticas como pronósticas. Según algunos estudios, la FA silente podría suponer la causa de hasta el 30% de los ictus criptogénicos. El objetivo de este trabajo es comprobar, en base a una muestra de pacientes que permanecieron ingresados en la Unidad de Ictus del servicio

de Neurología del Hospital General Universitario de Elche, la relación etiológica existente entre la FA silente y el ictus criptogénico, así como tratar de determinar la estrategia óptima dirigida a la detección de FA teniendo en cuenta las recomendaciones actualmente vigentes.

KEYWORDS

Ischemic stroke;

Cryptogenic stroke;

Atrial fibrillation;

Anticoagulation;

Holter

Abstract

Ischemic stroke is one of the leading causes of morbidity and mortality in our environment. Regarding etiology, ischemic stroke of undetermined origin or cryptogenic stroke accounts for up to 30% of all ischemic strokes, defined as one in which could not find a definite source. Atrial fibrillation (AF) is a known cause of ischemic stroke, although the risk of stroke associated with AF is significantly reduced with the use of anticoagulant drugs; the start of anticoagulant therapy after an ischemic stroke, however, requires prior detection AF. However, AF can often have a behavior paroxysmal and asymptomatic, it can not be detected by conventional techniques used in cardiac study routine assessment of ischemic stroke, which means both important therapeutic implications as prognostic. According to some studies, silent FA could lead to the cause of up to 30% of cryptogenic stroke. The aim of this work is to check, based on a sample of patients who were hospitalized in the Stroke Unit of service of Neurology in Hospital General Universitario de Elche, the existing etiological relationship between silent AF and cryptogenic stroke, and try to determine the optimal strategy for AF detection taking into account the current recommendations.

Indice

I. Introducción	5
II. Objetivos	8
III. Hipótesis	9
IV. Estado de la cuestión	10
V. Metodología	15
VI. Plan de trabajo	22
VII. Aspectos éticos	24
VIII. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles	25
IX. Presupuesto	27
X. Bibliografía	28



I. Introducción

Las enfermedades del sistema circulatorio, entre las que se incluye la patología cerebrovascular, constituyen en España la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en varones. El ictus o accidente cerebrovascular agudo (ACV) supone la primera causa de discapacidad en el individuo adulto [3, 4]. Existen dos grandes tipos de ictus según la naturaleza de la lesión: isquémico o hemorrágico. La isquemia cerebral incluye a todas aquellas alteraciones del encéfalo secundarias a un trastorno del aporte circulatorio, bien cualitativo o bien cuantitativo. Se puede considerar la existencia de dos tipos de isquemia cerebral: el accidente isquémico transitorio (AIT) y el ictus isquémico o infarto cerebral [1, 2].

El AIT se define como un episodio autolimitado de disfunción neurológica de breve duración, habitualmente inferior a 60 minutos, con resolución completa y sin evidencia de infarto mediante las técnicas de neuroimagen; el ictus isquémico o infarto cerebral se caracteriza por un déficit neurológico focal de duración superior a 24 horas, demostrándose la existencia de necrosis tisular en el encéfalo mediante las técnicas de neuroimagen [1, 2]. Podemos encontrar diferentes subtipos etiológicos de ictus isquémico en función de su origen:

- **Aterotrombótico:** secundario a arteriosclerosis en la circulación cerebral con o sin estenosis arterial, siendo más frecuente en individuos adultos con factores de riesgo cardiovascular. Supone el 21% de todos los subtipos etiológicos.
- **Cardioembólico:** secundario a cardiopatía potencialmente embolígena demostrada mediante técnicas de detección específica, pudiendo tratarse de: tumor intracardíaco, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo, hipocinesia y/o acinesia cardíaca, trombo intracardíaco, infarto agudo de miocardio, estenosis mitral reumática, prótesis valvular mecánica aórtica o mitral, endocarditis y arritmia potencialmente embolígena como fibrilación auricular o flutter auricular. Supone el 35% de todos los subtipos etiológicos.
- **De pequeño vaso o lacunar:** se trata de infartos de pequeño tamaño en el

territorio de arterias perforantes que ocasionan un síndrome clínico lacunar en individuos con antecedente personal de hipertensión arterial y/u otros factores de riesgo cardiovascular. Supone el 11% de todos los subtipos etiológicos.

- De causa infrecuente: se trata de infartos en los que se ha desestimado un origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Suelen ser secundarios a patologías subyacentes infrecuentes tales como conectivopatías, enfermedades inflamatorias sistémicas, procesos infecciosos, neoplasias, metabopatías, traumatismos, trastornos hematológicos, disección arterial y trombosis venosa cerebral, entre otras. Supone el 3% de todos los subtipos etiológicos.
- De causa indeterminada: dentro de este grupo pueden distinguirse:
 - Coexistencia de dos o más posibles etiologías
 - Por estudio incompleto o insuficiente
 - Por causa desconocida o ictus criptogénico: es aquel ictus en el que, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, se han descartado los subtipos etiológicos anteriores, no evidenciándose una patología determinada a pesar de la alta sospecha de una etiología subyacente y explicable. Supone el 30% de todos los subtipos etiológicos

El ictus criptogénico se define como aquel ictus isquémico de etiología indeterminada tras excluir todas las potenciales causas mediante un estudio diagnóstico completo. Se estima que alrededor del 30% de los ictus isquémicos son de causa indeterminada; en pacientes jóvenes, que son aquellos con edad inferior a 40 años, supone hasta el 50% del total de ictus isquémicos [1, 2]. El diagnóstico del ictus criptogénico se ha basado tradicionalmente en la exclusión del resto de subtipos etiológicos de ictus isquémico, los cuales están incluidos en tres sistemas de clasificación ampliamente utilizados para definir el origen del ictus, como son *the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*, *the Causative Classification of Stroke System (CCS)* y *the Atherosclerosis, Small vessel disease, Cardiac causes, Other, and Dissection scheme (ASCOD)* [2, 3, 5]. A pesar de estas consideraciones, en la actualidad no existe un consenso específico para definir las características y los criterios diagnósticos del ictus criptogénico [3]. Sin embargo, recientes estudios sugieren que un porcentaje importante de los pacientes que han presentado un ictus criptogénico podrían tener una fuente embólica, por lo que se ha

definido el concepto de *ictus embólico de origen indeterminado (embolic strokes or undetermined source, ESUS)* [1, 3, 4]. Este término, introducido por el *Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group* establece una vía para definir el ictus criptogénico según una serie de criterios bien establecidos. Los criterios diagnósticos para el ESUS son: TC o RM cerebral que descarta ictus lacunar, neuroimagen extra e intracraneal para excluir estenosis proximal superior al 50% y estudio cardíaco consistente en electrocardiograma, ecocardiograma y monitorización del ritmo cardíaco durante un tiempo superior a 24 horas. El concepto ESUS es heterogéneo e incluye diferentes entidades tales como calcificación del anillo mitral, valvulopatía aórtica, embolismos arterioarteriales, embolismos paradójicos en pacientes con foramen oval permeable o malformación arteriovenosa pulmonar, trastornos protrombóticos de origen incierto y arritmias cardíacas potencialmente embolígenas, entre las que se incluye la fibrilación auricular silente [1, 3].

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente en la población, así como la causa prevenible más frecuente de ictus; concretamente en España, el 4'4% de la población con una edad superior a 40 años padece fibrilación auricular, lo cual representa más de 1.000.000 de pacientes [3, 4]. El ictus isquémico secundario a la FA es habitualmente más grave y supone un peor pronóstico funcional y un alto riesgo de recurrencia [6]. El tratamiento de la FA consiste en el empleo de anticoagulación oral, a diferencia del ictus isquémico asociado a factores de riesgo cardiovascular, cuyo manejo implica la utilización de terapia antiagregante [1]. El término fibrilación auricular silente ha surgido recientemente para describir aquellos episodios de FA o taquiarritmias supraventriculares que son detectados mediante sistemas de monitorización electrocardiográfica prolongados pero que no serían documentados en el contexto clínico habitual por su carácter paroxístico y frecuentemente asintomático [6, 9]. Dichos episodios suponen un incremento del riesgo cardioembólico, y por tanto de ictus isquémico, equivalente al asociado a la fibrilación auricular persistente y/o permanente [8].

Recientes estudios han confirmado que la FA silente podría ser la causa demostrable de hasta el 30% de los ictus criptogénicos [7, 8]. El conocimiento de la FA silente como

mecanismo etiológico del ictus criptogénico supone importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas, ya que permitiría la instauración de un tratamiento anticoagulante como medida de prevención secundaria de un nuevo evento cerebrovascular, evitando por tanto posibles recurrencias y el consecuente incremento de la morbimortalidad [10]. Por este motivo, es precisa la investigación en el desarrollo de estrategias más efectivas para la detección de FA silente en pacientes con ictus criptogénico. En este sentido, múltiples estudios emprendidos durante los últimos años han valorado la utilidad del empleo de técnicas de monitorización electrocardiográfica (ECG) prolongada, ya sea mediante dispositivos portátiles o implantables, con el objetivo de detectar FA silente tras un ictus isquémico [5-9]. La utilización de estas técnicas podría además minimizar los gastos derivados de las pruebas complementarias utilizadas en el seguimiento de estos pacientes así como aquellos relacionados con la recurrencia del ictus (gastos de hospitalización, terapias rehabilitadoras, etc) [8].

Por tanto, el objeto de este trabajo es analizar la implicación de la FA silente como posible mecanismo etiológico del ictus criptogénico, empleando para ello las técnicas de monitorización electrocardiográfica prolongada disponibles. Teniendo en cuenta el conocimiento y la experiencia de los estudios publicados al respecto hasta el momento actual, el empleo de dichas técnicas podría mejorar la tasa de diagnóstico de la FA silente en una población de pacientes con ictus criptogénico adecuadamente seleccionada. Por otra parte, los resultados previsibles de este estudio se podrían aplicar a ulteriores ensayos con el objetivo de implantar definitivamente el empleo de estas técnicas de forma habitual y avanzar en el conocimiento de la fisiopatología del ictus criptogénico.

II. Objetivos

El objetivo principal de este estudio es determinar la utilidad del empleo de las técnicas de monitorización electrocardiográfica prolongada para la detección de la FA silente en pacientes con diagnóstico de ictus criptogénico.

Los objetivos específicos son:

- Identificar casos susceptibles de estudio: seleccionar a aquellos pacientes que han permanecido ingresados en la Unidad de Ictus de nuestro servicio de Neurología y que han sido diagnosticados de ictus criptogénico, a los cuales, por definición, se les ha realizado un estudio diagnóstico inicial completo sin posibilidad de determinar la etiología del evento.
- Realizar un seguimiento ambulatorio mediante un estudio diagnóstico prolongado para identificar el mecanismo etiológico del evento
- Identificar las técnicas de monitorización electrocardiográfica prolongada utilizadas y definir la estrategia de empleo
- Identificar y excluir del estudio a aquellos pacientes con diagnóstico de ictus criptogénico a los que, tras un seguimiento ambulatorio, se les han detectado fenómenos embólicos de origen indeterminado (ESUS) que podrían explicar la etiología del ictus, prescindiendo en este caso de aquellos en los que se ha comprobado la existencia de FA silente o que aún no disponen de un diagnóstico etiológico específico
- Determinar la implicación de la FA silente como mecanismo etiológico del ictus criptogénico
- Evaluar el tiempo transcurrido hasta la detección de la FA para determinar la duración óptima de la monitorización
- Conocer el alcance terapéutico, pronóstico y de prevención secundaria en pacientes con ictus criptogénico en los que se ha detectado FA silente

La población objetivo está constituida por todos aquellos pacientes con diagnóstico de

ictus criptogénico que podrían beneficiarse de un tratamiento específico, más concretamente de terapia anticoagulante oral, si se pudiera detectar la existencia de FA silente como mecanismo etiológico demostrable del evento isquémico.



III. Hipótesis

Las hipótesis que se plantean son las siguientes:

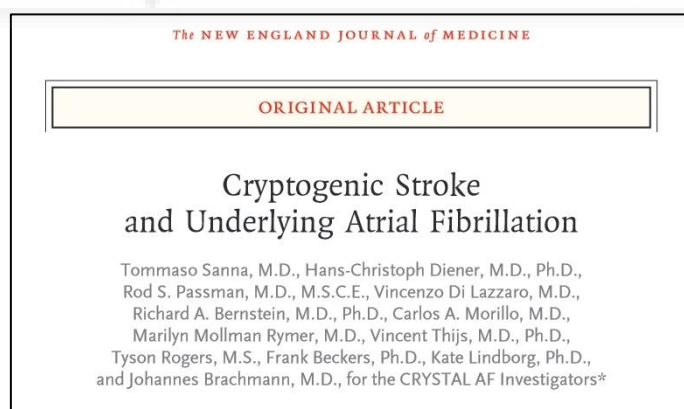
- Existe una relación etiológica directa entre el desarrollo de un evento cerebral isquémico criptogénico, bien un accidente isquémico transitorio o bien un infarto cerebral establecido, y una arritmia potencialmente embolígena como es la fibrilación auricular silente en un porcentaje considerable de la población involucrada
- Las técnicas de monitorización electrocardiográfica prolongada suponen el método idóneo para el seguimiento de pacientes que han presentado un AIT/ictus criptogénico y en los que se sospecha de la existencia de fibrilación auricular silente como mecanismo etiológico, a pesar de la ausencia de un consenso y de una estrategia bien definidos en la actualidad



IV. Estado de la cuestión

Diferentes estudios observacionales han sugerido que la FA silente podría ser uno de los principales mecanismos etiológicos del ictus criptogénico, pudiendo suponer hasta un 30% del total de las posibles causas [7, 8]. Por este motivo, el empleo de las técnicas de monitorización electrocardiográfica prolongada podría suponer una herramienta eficaz para la detección de esta arritmia y permitir por tanto un tratamiento individualizado para estos pacientes como medida de prevención secundaria. Hasta el momento se han realizado múltiples ensayos que tratan de comparar la utilización de técnicas convencionales de monitorización electrocardiográfica tras un ictus criptogénico con estrategias de monitorización prolongada, ya sean invasivas o no invasivas. En este sentido son dos los principales ensayos que tratan de arrojar una respuesta a esta cuestión, los cuales han sido publicados en *The New England Journal of Medicine*: son los estudios *CRYSTAL AF* y *EMBRACE*.

- **Estudio *CRYSTAL AF****



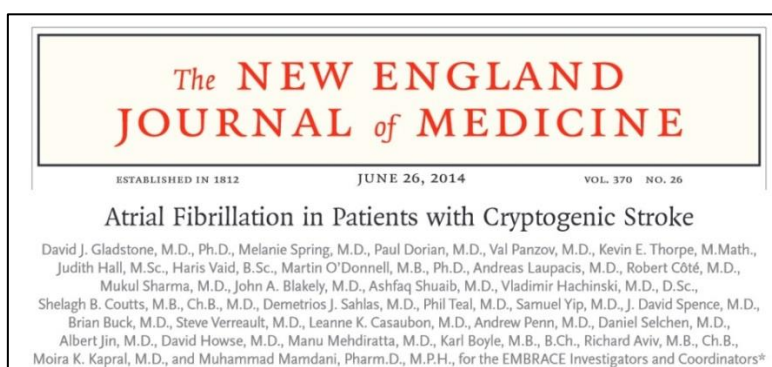
Se trata de un ensayo aleatorizado, internacional de ámbito europeo, prospectivo y multicéntrico publicado en *The New England Journal of Medicine* en junio de 2014 y que incluyó a una muestra de 441 pacientes con una edad igual o superior a 40 años que presentaron un ictus criptogénico en los 90 días previos a su introducción. En este estudio se consideró la definición de fibrilación auricular como un ritmo

*N Engl J Med. 2014 Jun 26;370(26):2478-86. doi: 10.1056/NEJMoa1313600. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J; CRYSTAL AF Investigators. 12

electrocardiográfico compatible y de una duración superior a 30 segundos. Los pacientes incluidos fueron randomizados en dos grupos: aquellos a los que se realizó un seguimiento con técnicas de monitorización estándar (estudio electrocardiográfico Holter de 24 horas) frente a aquellos a los que se realizó un seguimiento mediante un dispositivo de monitorización electrocardiográfica prolongada. El criterio principal de valoración fue el período de tiempo transcurrido desde la inclusión en el ensayo hasta la detección de un primer evento compatible con FA; el criterio de valoración secundario fue el período de tiempo transcurrido desde la inclusión en el ensayo hasta los primeros 12 meses desde la misma. Los datos fueron analizados de acuerdo con el principio de intención de tratar.

Respecto a los resultados, la tasa de detección de FA silente fue muy superior, y de forma estadísticamente significativa, en los pacientes monitorizados con dispositivos de seguimiento prolongado (8'9%, 12'4% y 30% a los 6, 12 y 36 meses respectivamente) respecto a aquellos en los que se emplearon técnicas habituales (1'4%, 2% y 3% a los 6, 12 y 36 meses respectivamente). En el grupo de pacientes monitorizados con dispositivos de seguimiento prolongado, la FA silente cursó de forma clínicamente asintomática en un 80% de los casos; por otra parte, más del 92% de los pacientes en los que se detectó FA silente presentaron al menos un episodio con una duración superior a 6 minutos.

- **Estudio *EMBRACE****



Consiste en un ensayo canadiense, aleatorizado, prospectivo y multicéntrico publicado en *The New England Journal of Medicine* en junio de 2014 y que incluyó a una muestra

* David J. Gladstone, M.D., Ph.D., Melanie Spring, M.D., Paul Dorian, M.D., Val Panzov, M.D., Kevin E. Thorpe, M.Math., Judith Hall, M.Sc., Haris Vaid, B.Sc., M.D., Karl Boyle, M.B., B.Ch., Richard Aviv, M.B., Ch.B., Moira K. Kapral, M.D., and Muhammad Mamdani, Pharm.D., M.P.H., for the EMBRACE Investigators and Coordinators

de 572 pacientes con una edad igual o superior a 55 años que presentaron un ictus criptogénico durante los 6 meses previos. En este estudio, al igual que en el ensayo *CRYSTAL AF*, se consideró la definición de fibrilación auricular como un ritmo electrocardiográfico compatible y de una duración superior a 30 segundos. Los pacientes incluidos también fueron randomizados en dos grupos: aquellos a los que se realizó un seguimiento con técnicas de monitorización estándar (estudio electrocardiográfico Holter de 24 horas) frente a aquellos a los que se realizó un seguimiento mediante un dispositivo de monitorización electrocardiográfica durante 30 días. El criterio principal de valoración fue la detección de un evento de FA silente con una duración igual o superior a 30 segundos durante los 90 días tras el inicio del estudio, mientras que el criterio de valoración secundario fue la detección de un episodio de FA silente con una duración igual o superior a 150 segundos y la indicación o no de tratamiento anticoagulante oral durante los 90 días tras el inicio.

Respecto a los resultados, se detectó FA silente de una duración igual o superior a 30 segundos en 45 de 280 pacientes (16'1%) en el grupo de intervención en comparación con 9 de 277 (3'2%) del grupo control. La FA silente de duración igual o superior a 150 segundos estuvo presente en 28 de 284 pacientes (9'9%) en el grupo de intervención, en comparación con 7 de 277 (2'5%) del grupo control. A los 90 días, la terapia anticoagulante oral había sido indicada a más pacientes del grupo de intervención respecto del grupo control, concretamente, a 52 de 280 pacientes (18'6%) frente a 31 de 279 (11'1%). Por tanto, se puede concluir que la detección de FA silente fue un hallazgo frecuente entre los pacientes del estudio, y la monitorización prolongada mejoró significativamente la detección de eventos respecto a las técnicas habituales.

A tenor de los resultados analizados en ambos estudios, se puede extraer la conclusión de que la utilización de técnicas de monitorización prolongada se ha mostrado superior a los métodos habituales en la detección de FA silente en pacientes con ictus criptogénico.

▪ **Estado actual de la cuestión**

Las técnicas más empleadas actualmente en nuestro ámbito para la detección de FA silente en una población de pacientes con ictus criptogénico son:

- Monitorización intrahospitalaria durante 24 horas y electrocardiogramas seriados: son los métodos más utilizados cuando no se dispone de sistemas de monitorización prolongada. Permiten la detección de episodios de FA en un 2-6% de los pacientes con ictus criptogénico, evidenciándose de este modo una baja sensibilidad y un limitado valor predictivo negativo [11-14].
- Monitorización extrahospitalaria mediante sistemas no implantables: estas estrategias incluyen el registro Holter continuo de 48 y 72 horas, los sistemas de telemonitorización y los registradores de eventos de asa cerrada. Cuando la monitorización electrocardiográfica supera las 72 horas, la rentabilidad en la detección de FA silente aumenta un 2-4% con cada 24 horas adicionales. La incidencia de detección de la arritmia mediante estas técnicas en la población de pacientes con ictus criptogénico oscila entre el 12-24%, siendo además los métodos más frecuentemente manejados [18-22].
- Registrador de eventos implantables: los más frecuentemente utilizados son monitores Holter implantables (*Reveal XT* o *Medtronic*); estos monitores generalmente detectan los episodios de FA mediante algoritmos que analizan la irregularidad de intervalos RR sucesivos. Por lo tanto, exigen una duración mínima del episodio, habitualmente de 120 segundos, para cumplir con los criterios de detección. La incidencia de FA detectada mediante estas técnicas oscila entre el 16-33,7%, dependiendo de la duración requerida para considerar el episodio como FA, de la duración de la monitorización y de la elección del candidato antes del implante. Se trata por tanto de los métodos ideales para la caracterización de la arritmia; sin embargo, suelen presentar un elevado coste y su empleo no está lo suficientemente extendido [15-17].

Una vez comentadas las técnicas habituales de monitorización electrocardiográfica y habiendo analizado los resultados obtenidos en los ensayos pivotaes *CRYSTAL AF* y

EMBRACE, así como los de otros estudios diferentes aunque de menor impacto, se pueden establecer las conclusiones siguientes, las cuales resumen la situación actual del problema:

- La FA silente es una causa demostrada de ictus criptogénico, estimándose que puede ser el mecanismo etiológico de hasta el 30% de estos eventos [7, 8]. No obstante, no se ha podido comprobar la existencia de una relación temporal entre la detección de la arritmia y el desarrollo del ictus, lo cual podría llevar a cuestionar la causalidad directa de la FA en algunos casos de ictus criptogénico [10]. Pese a ello, este hecho no contradice que la presencia de FA silente supone un aumento implícito del riesgo de eventos cardioembólicos [12].
- En consonancia con el apartado anterior, aunque la FA silente es una etiología tangible de ictus criptogénico, persiste el inconveniente de considerar el hecho de que el hallazgo de un trazado arrítmico aislado puede no implicar necesariamente una relación de causalidad entre ambas patologías y, por tanto, el mecanismo etiológico del ictus podría continuar siendo incierto en estos casos [16].
- La probabilidad de detección de FA silente parece ser directamente proporcional a la exhaustividad en la búsqueda de la arritmia. Sin embargo, hasta el momento actual no ha sido posible determinar el tiempo de monitorización necesario en pacientes con ictus criptogénico [20].
- No se ha podido determinar el método idóneo de detección de FA silente, si bien es posible afirmar que las técnicas de monitorización electrocardiográfica prolongada se han mostrado superiores frente a otros métodos empleados habitualmente [23, 24]. Sin embargo, cabe destacar que la tasa de detección de FA silente es muy variable entre estudios diferentes que comparan los mismos métodos de monitorización; este hecho deriva de que los resultados obtenidos entre dichos ensayos presentan notables diferencias que impiden una comparación directa, incluyendo desde la propia definición de episodio de FA silente e ictus criptogénico hasta el tiempo de monitorización, el período de tiempo transcurrido desde el debut del ictus hasta que el inicio del seguimiento y las características de la muestra poblacional estudiada [25].
- Existen diferencias en cuanto a la duración de la arritmia que debe considerarse

como clínicamente relevante, lo cual subyace al planteamiento de cuándo se debe iniciar tratamiento anticoagulante oral. A pesar de que la mayor parte de los estudios consideran un punto de corte de 30 segundos o más [1, 2], no hay suficiente evidencia para afirmar que estos episodios tengan significación clínica; en este sentido, cabe hacer mención al ensayo *ASSERT (The Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trail)*, que establece un umbral mínimo de 6 minutos. Respecto al tratamiento anticoagulante oral, la reciente irrupción de anticoagulantes directos, que presentan un mejor perfil de seguridad y al menos la misma eficacia que los tradicionales antagonistas de la vitamina K, implica una protección tangible frente a posibles eventos cardioembólicos con una baja tasa de complicaciones [21].

- En este momento no se ha podido definir cuándo ni en qué pacientes se debe recurrir a los sistemas de monitorización prolongada ni si se debe optar por estrategias de registro implantables o no implantables [22]. En este sentido, la actitud más evidente es reservar dichos sistemas a pacientes con ictus criptogénico en los que existe alta sospecha de FA silente y/o a aquellos que se pueden beneficiar de tratamiento anticoagulante.
- En el momento actual, no se ha podido establecer con certeza el coste-efectividad de los distintos métodos de monitorización electrocardiográfica ni el impacto del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con FA silente respecto a pacientes con FA establecida [24, 25].

Las consideraciones anteriormente expuestas implican la ausencia de un consenso establecido para la detección y tratamiento de la FA silente tras un episodio de ictus criptogénico. Por lo tanto, son necesarios nuevos estudios que definan la estrategia óptima de monitorización y la población diana de la misma; por otro lado, se debe avanzar en el conocimiento exacto del papel que desempeña la FA silente en el mecanismo etiológico del ictus criptogénico, así como optimizar la definición de las características de los episodios de FA que se asocian a mayor riesgo tromboembólico.

V. Metodología

▪ Diseño

Se llevó a cabo un estudio unicéntrico no aleatorizado, aprobado previamente por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elche. El trabajo constó de una fase inicial transversal en la que se incluyó una muestra poblacional de pacientes con diagnóstico definitivo de accidente isquémico transitorio o infarto cerebral establecido de etiología indeterminada. Posteriormente, se concluyó con una fase de cohorte prospectiva de seguimiento ambulatorio mediante el empleo de técnicas de monitorización electrocardiográfica prolongada.

▪ Sujetos

Se seleccionó a 25 pacientes, 10 varones y 15 mujeres, con una edad comprendida entre los 18 y los 85 años, siendo la media de edad de 69 años. Los pacientes no tenían diagnóstico conocido de FA y habían presentado un accidente isquémico transitorio o un infarto cerebral establecido de causa indeterminada de acuerdo con los criterios *TOAST* [2, 3, 5] durante los 3 meses previos, siendo diagnosticados de ictus o AIT criptogénico por un especialista en neurología tras un estudio diagnóstico completo llevado a cabo en la Unidad de Ictus del Hospital General Universitario de Elche. Las pruebas complementarias realizadas durante el ingreso hospitalario se detallan en la tabla 1. Los criterios de inclusión y de exclusión se especifican en la tabla 2. En cuanto a los criterios de inclusión, cabe destacar que uno de los razonamientos empleados fue la existencia de una alta sospecha de mecanismo cardioembólico responsable de la isquemia cerebral en función de características clínicas, de neuroimagen y neurosonológicas [3]:

- Características clínicas: instauración súbita con déficit máximo desde el inicio, afectación de más de un territorio vascular, pérdida de consciencia al inicio o debut con crisis comicial, indicios de fenómenos embólicos sistémicos, síntomas

compatibles con patología cardíaca (taquicardia, palpitaciones, disnea) en el contexto del evento isquémico

- Características de neuroimagen: múltiples infartos agudos o crónicos en uno o más territorios vasculares, infartos en áreas limítrofes entre sustancia blanca y sustancia gris, transformación hemorrágica, ausencia de estenosis de vasos de gran calibre, ausencia de ateromatosis extracraneal y/o intracraneal significativas
- Características neurosonológicas: detección inicial de oclusión embólica con posterior recanalización rápida, ausencia de ateromatosis extracraneal y/o intracraneal significativas

Tabla I. Pruebas complementarias durante hospitalización

Analítica sanguínea con bioquímica, hemograma, coagulación, vitamina B12, ácido fólico, enzima convertidora de angiotensina, electroforesis en suero y perfiles lipídico, hepático, tiroideo, de autoinmunidad y de trombofilia

Estudios de neuroimagen: tomografía computarizada craneal, resonancia magnética encefálica, angiorresonancia magnética de troncos supraaórticos y de arterias del polígono de Willis, angiotomografía computarizada de cayado aórtico

Estudio neurosonológico de troncos supraaórticos y arterias del polígono de Willis

Estudio cardíaco: electrocardiograma, ecocardiografías transtorácica y transesofágica, monitorización electrocardiográfica prolongada (>72 horas)

Estudio genético de mutaciones del factor V de Leyden y del gen de la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR)

Serologías de VIH, *Treponema pallidum* y *Borrelia burgdorferi*

Radiografía de tórax

Tabla I

Criterios de inclusión

Edad comprendida entre los 18 y los 85 años

Diagnóstico definitivo de accidente isquémico transitorio o de infarto cerebral establecido

Ausencia de etiología definida tras estudio diagnóstico completo

Alta sospecha de mecanismo cardioembólico en función de características clínicas, neurosonológicas o de neuroimagen específicas

Posibilidad de seguimiento ambulatorio a largo plazo

Criterios de exclusión

Dependencia previa para las actividades de la vida diaria según escala de Rankin (puntuación >3)

Deterioro cognitivo moderado-severo previo al evento

Paciente perteneciente a un área sanitaria diferente, con imposibilidad de seguimiento

Existencia de comorbilidad grave o de cualquier otra circunstancia que suponga una reducción en la calidad o en la esperanza de vida

Contraindicación para tratamiento anticoagulante oral permanente

Antecedente personal de fibrilación auricular o de otra arritmia embolígena

Tabla 2

El tipo de muestreo empleado fue no probabilístico.

▪ **Variables a estudio**

Una vez realizada la comprobación del cumplimiento de los criterios de inclusión por parte del paciente, y habiendo obtenido previamente un consentimiento informado y firmado, se registraron las siguientes variables, recogidas en la tabla 3.

Nombre y tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Tipo de evento: AIT o infarto cerebral establecido, independiente	Trastorno del aporte circulatorio del encéfalo que ocasiona necrosis tisular demostrable y de etiología aún no filiada a pesar de estudio diagnóstico completo	Diagnóstico mediante neuroimagen y datos clínicos	Nominal
Fibrilación auricular silente, dependiente	Arritmia cardíaca potencialmente embolígena de carácter paroxístico y asintomático	Diagnóstico mediante técnicas de registro electrocardiográfico	Nominal
Edad, covariable			Nominal
Sexo, covariable			Nominal
Factores de riesgo cardiovascular, covariable	Factores asociados a un mayor riesgo de padecer una patología cardiovascular	HTA, DLP, DM, tabaquismo	Nominal
Tiempo de seguimiento, covariable		Contabilización en días	Discreta
Tiempo hasta la detección de la arritmia, covariable		Contabilización en días	Discreta
CHA2-DS2-VASc, covariable	Escala de valoración del riesgo tromboembólico en pacientes con fibrilación auricular	Se puntúan 7 ítems; a mayor puntuación, mayor riesgo tromboembólico	Ordinal
NIHSS, covariable	Escala de valoración neurológica en el ictus agudo	Se puntúan 15 ítems; a mayor puntuación, mayor gravedad y peor pronóstico del ictus	Ordinal
Etiología atribuible	Causa que ocasiona el ictus		Nominal

Tabla 3

▪ **Recogida de variables**

Tras el alta hospitalaria, se realizó un seguimiento multidisciplinar en consultas externas de los servicios de Neurología y Cardiología. La fibrilación auricular fue definida como un único episodio de ritmo cardíaco irregular sin ondas P detectables y de una duración igual o superior a 30 segundos. El dispositivo Holter de 72 horas monitoriza de forma continua el ritmo cardíaco durante ese período de tiempo; dispone de un algoritmo diseñado especialmente para la detección de FA que se basa en la irregularidad e incoherencia de los intervalos R-R, pudiendo detectar patrones de ritmo compatibles que son registrados y almacenados de forma automática en una memoria interna para el posterior análisis durante una revisión física. El dispositivo fue instalado desde el inicio del estudio con una periodicidad de una ocasión cada tres meses, planteándose la interrupción del seguimiento en el caso de detección de la arritmia. Todos los registros almacenados fueron revisados por un cardiólogo con experiencia en el estudio de trastornos del ritmo cardíaco y clasificados como positivos en caso de FA o de falsos positivos si se hubieran correspondido con ruidos eléctricos u otras alteraciones del ritmo cardíaco diferentes a la FA. En el caso de un resultado verdadero positivo, el paciente sería avisado para acudir a una nueva valoración clínica en el servicio de Neurología con el objetivo de iniciar tratamiento anticoagulante oral permanente. En la tabla 4 se muestran las variables recogidas.

Variables	Pacientes (N=25)	%
Género		
Varones	10	40
Mujeres	15	60
Edad (años)		
18-30	2	8
30-45	4	16
45-60	4	16
60-75	7	28
75-85	8	32
Tipo de evento		
Infarto cerebral establecido	9.960	39,1
Accidente isquémico transitorio	15.538	60,9
Factores de riesgo vascular		
Hipertensión arterial	7	28
Dislipemia	7	28
Diabetes mellitus	5	12
Tabaquismo	4	16
Tiempo de seguimiento		
<6 meses	10	40
6-12 meses	14	56
12-18 meses	1	4
Tiempo hasta la detección de la arritmia		
<6 meses	10	40
6-12 meses	14	56
12-18 meses	1	4
CHA2-DS2-VASc		
2-4	13	52
5-7	8	32
8-9	4	16
NIHSS		
0-10	18	72
11-20	7	28
Etiología atribuible		
Cardioembólico	4	16
Indeterminado	21	84

Tabla 4

▪ **Análisis de datos**

Para el análisis estadístico se empleó el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics Versión 22. Se evaluó la distribución normal para las variables continuas empleando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se ha realizado la estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana, cuartiles, varianza) de las principales variables. Para la comparación de variables categóricas se ha empleado el test de Chi cuadrado, asignando una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0.05$. Se ha analizado la distribución temporal de los episodios de FA detectados mediante curvas Kaplan-Meier para conocer la variación de la probabilidad de obtener un registro positivo en función del tiempo transcurrido desde el implante del dispositivo. Los datos fueron analizados de acuerdo con el principio de intención de tratar.

▪ **Dificultades y limitaciones**

Las principales dificultades y limitaciones encontradas durante la elaboración de este proyecto de investigación han sido:

- A pesar de la detección de FA silente en 4 de los 25 pacientes incluidos en el estudio, no es posible afirmar con rotundidad la existencia de una relación causal directa entre el desarrollo de un episodio isquémico cerebral criptogénico y la presencia de la arritmia; en este sentido, tampoco es posible comprobar la relación temporal entre ambos eventos
- La ausencia de un consenso específico dificulta la determinación tanto del concepto de episodio de FA silente clínicamente significativo así como la definición de la duración del mismo. En nuestro estudio, se consideró una duración igual o superior a los 30 segundos; no obstante, se desconoce la actitud terapéutica a considerar en aquellos pacientes con eventos de duración inferior y si realmente tales eventos podrían constituir una fuente potencialmente embolígena
- Los algoritmos empleados en el sistema electrónico de las técnicas de monitorización electrocardiográfica no están exentos de la posibilidad de obtener resultados falsos positivos, cuya interpretación posterior puede resultar compleja

- Todos los pacientes en los que se detectó FA silente presentaban antecedente personal de al menos un factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus y/o tabaquismo); este hecho supone una limitación al intentar determinar el mecanismo etiológico del AIT/ictus por la coexistencia de varias causas implicadas, lo cual nos lleva a la cuestión de considerar a la FA silente como verdadera etiología del evento o bien como un hallazgo incidental
- No ha sido posible determinar una etiología definida del evento isquémico en 12 de los 25 pacientes incluidos en el proyecto, a pesar de un estudio diagnóstico completo y exhaustivo y de un seguimiento estrecho, lo cual supone importantes implicaciones tanto terapéuticas como pronósticas
- En consonancia con el apartado anterior, se desconoce el período de tiempo concreto en el que debe realizarse un seguimiento electrocardiográfico con el objetivo de hallar una posible FA silente en aquellos pacientes con AIT/ictus que aún no disponen de una etiología definida. Además, una mayor duración de dicho seguimiento no implica necesariamente la detección de la arritmia
- En el momento actual, la disponibilidad de dispositivos de monitorización electrocardiográfica prolongada implantables es limitada; por otra parte, no se dispone de un consenso específico que determine en qué pacientes se deben utilizar o no tales dispositivos
- El tiempo de duración de la monitorización electrocardiográfica fue de 72 horas; dicha monitorización se realizó con una frecuencia de una vez cada tres meses, lo cual acota significativamente la posibilidad de detección de la FA silente
- A pesar del adiestramiento detallado a cada paciente con el objetivo de asegurar una correcta monitorización electrocardiográfica, no ha sido posible evitar errores de registro en situaciones aisladas
- Nuestro estudio consta de un tamaño muestral limitado que dificulta la extrapolación de los resultados obtenidos.

VI. Plan de trabajo

Los pacientes que formaron parte del estudio fueron atendidos inicialmente en nuestra Unidad de Ictus y permanecieron hospitalizados en nuestro servicio de Neurología. Durante el ingreso se realizó un estudio diagnóstico completo y exhaustivo que incluyó las pruebas complementarias detalladas en la tabla I, informándose además a los cardiólogos implicados en dicho estudio de la sospecha diagnóstica de evento isquémico criptogénico. Los resultados de dichas pruebas fueron inconcluyentes o compatibles con la normalidad, no estableciéndose la etiología específica de un evento que por lo tanto fue considerado como compatible con AIT/ictus criptogénico. Una vez completado el estudio diagnóstico inicial en planta, se entregó de forma individualizada a cada paciente un cuestionario en el que se recoge información acerca de su diagnóstico y de la posibilidad de formar parte del presente estudio, haciendo énfasis en un seguimiento ambulatorio cardiológico estrecho con el objetivo de detectar una potencial arritmia embolígena; en dicho documento se incluyen: datos identificativos del paciente, información acerca del proceso, objetivos del estudio, instrucciones para completar el formulario, servicios que participarán en el seguimiento, ámbito asistencial, características del paciente, técnicas para la detección ambulatoria de una posible arritmia e instrucciones en el caso de recurrencia del evento, entre otros datos. Se favoreció la participación activa del paciente planteando la posibilidad de determinar la etiología del ictus y por tanto de iniciar un tratamiento efectivo así como de avanzar en el conocimiento del ictus criptogénico.

Una vez firmado el consentimiento informado, finaliza la fase transversal y se inicia un seguimiento prospectivo trimestral del paciente en las consultas externas de Cardiología, implantándose un dispositivo Holter de registro electrocardiográfico durante 72 horas con el objetivo de detectar una posible FA silente y cuyo resultado sería valorado por un cardiólogo con experiencia en el estudio de trastornos del ritmo cardíaco, emitiéndose un informe con los resultados; dicho informe sería comunicado de forma inmediata al neurólogo responsable. En el caso de un resultado verdadero

negativo para FA, se repetiría dicho proceso durante los 3 meses siguientes; en el caso de un resultado verdadero positivo para FA, el paciente valorado de forma preferente por un neurólogo con el objetivo de iniciar tratamiento anticoagulante oral permanente. La información secundaria provendrá de las historias clínicas de cada paciente y de la hoja de recogida de información completada por los especialistas implicados después de cada visita. Esta información se recogerá en una base de datos actualizada.

Los datos personales y clínicos así como los derivados del estudio diagnóstico ambulatorio fueron introducidos de forma actualizada en una base de datos desde el inicio del estudio hasta la finalización del mismo.



VII. Aspectos éticos

Una vez se hubo completado el estudio diagnóstico inicial en planta de hospitalización, los especialistas responsables de los servicios de Neurología y Cardiología informaron a cada paciente de forma individualizada sobre la posibilidad de comenzar un seguimiento ambulatorio para tratar de determinar el mecanismo etiológico del AIT/ictus criptogénico. En este sentido, a cada paciente le fue entregado un consentimiento informado y escrito que sería firmado de forma voluntaria anteriormente al inicio del ensayo y en el que se detallaron las situaciones y procedimientos a los que estarían sometidos durante la investigación; se notificó además la posibilidad de abandonar el estudio si así se deseaba y el derecho, por parte del investigador, de una eventual publicación de los resultados obtenidos garantizando en todo momento la protección de datos personales. Cabe mencionar que la participación en dicho proyecto estuvo exenta de cualquier recompensa monetaria. Por otra parte, consideramos que el diseño del estudio propuesto es el apropiado para obtener una respuesta clara y científicamente válida a la pregunta planteada, cuyos resultados serían beneficiosos para los pacientes incluidos y serían extrapolables a la población diana. Dicho planteamiento respeta el principio de proporcionalidad así como la autonomía y la protección de datos de cada paciente, y constituye un riesgo nulo de daño, invalidez o muerte puesto que las medidas diagnósticas y terapéuticas indicadas siguen las recomendaciones nacionales e internacionales específicas. Todos los aspectos anteriormente mencionados fueron valorados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elche.

VIII. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles

Se seleccionó a 25 pacientes, 10 varones y 15 mujeres, siendo el 40% varones y el 60% mujeres. La edad estuvo comprendida entre los 18 y los 85 años, siendo la media de edad de 69 años. No hay diferencias estadísticamente significativas en la edad entre ambos géneros. Un 36% de los pacientes presentaron AIT, mientras que un 64% de los pacientes experimentaron infarto cerebral establecido. No hay diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de evento y el género. El tiempo medio desde el inicio del seguimiento hasta la detección de la arritmia fue de 9 meses. El 92% de los pacientes tenía antecedente personal de factores de riesgo vascular.

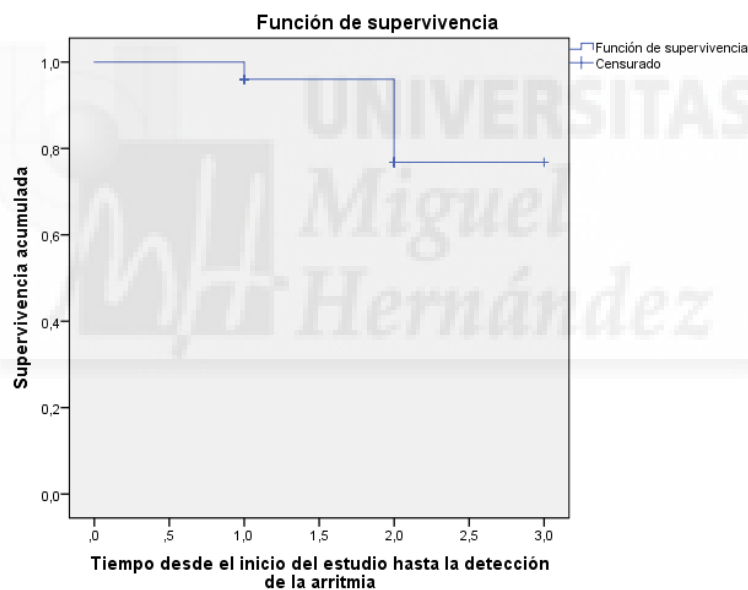


Figura 1

Se ha relacionado la variable etiología del evento con el tiempo hasta la detección de la arritmia; según la curva Kaplan-Meier, se puede observar que la probabilidad de detección de la arritmia es mayor durante los primeros meses después del evento. Teniendo en cuenta los criterios de selección junto con la influencia del seguimiento multidisciplinar y del trabajo conjunto entre los servicios de Neurología y Cardiología, y basándonos en el algoritmo de detección de FA utilizado por el dispositivo, se obtuvo

una tasa de detección de FA silente del 16% durante los primeros 6 meses tras el debut clínico del evento, lo cual supone 4 pacientes de un total de 25, correspondiéndose a un AIT y a 3 ictus isquémicos establecidos. Estos datos son superiores si los comparamos a los del ensayo *CRYSTAL AF*, aunque probablemente sean inferiores a los obtenidos en el ensayo *EMBRACE* puesto que el tiempo de seguimiento en éste fue de 3 meses. Nuestros resultados sí se muestran significativamente superiores respecto a los de aquellos estudios en los que se emplearon técnicas de monitorización electrocardiográfica no prolongada (16% frente al 1'4%). En línea con la información publicada en otros estudios, la probabilidad de obtener un registro positivo para FA silente es mayor durante las primeras semanas o meses de monitorización [23, 24]. En todos los casos, la FA silente cursó de forma clínicamente asintomática. Los pacientes en los que se ha detectado la arritmia se han podido beneficiar de un tratamiento anticoagulante específico como medida de prevención secundaria frente a posibles eventos futuros.

No obstante, cabe destacar la limitación que supone el restringido tamaño muestral de nuestro proyecto, lo cual obstaculiza la extrapolación de los resultados. Salvando esta dificultad y las demás salvedades ya desarrolladas previamente, es posible afirmar que la FA silente es una causa demostrable de un número considerable de pacientes con ictus criptogénico, cuya detección se fundamenta en el empleo de las técnicas de monitorización electrocardiográfica prolongada, siendo la probabilidad de detección mayor durante los primeros meses desde el inicio del seguimiento [17, 20]. En este sentido, la utilización periódica de un dispositivo capaz de monitorizar el ritmo cardíaco durante un tiempo igual o superior a 72 horas se presenta como una herramienta diagnóstica práctica, rentable y efectiva para la detección de FA silente; llegados a este punto, cabría considerar la rentabilidad y efectividad de los dispositivos implantables con una capacidad mayor de registro, cuyo acceso es limitado en el momento actual. Por otra parte, y para que la rentabilidad coste-beneficio sea óptima, consideramos necesaria una selección adecuada de los pacientes, teniendo en cuenta no sólo la ausencia de etiología explicable del evento a pesar de una extensa evaluación diagnóstica, sino también la presencia de datos clínicos, neurosonológicos y de neuroimagen que nos permitan sospechar un origen embólico de la isquemia. Tal y

como se ha comentado a lo largo del estudio, la detección de FA silente en el paciente con ictus criptogénico supone importantes implicaciones tanto terapéuticas como pronósticas, ya que permitiría la instauración de un tratamiento anticoagulante como medida de prevención secundaria de un nuevo evento cerebrovascular.

Están por determinar tanto la propia definición de episodio de FA silente como el tiempo necesario de monitorización, la idoneidad de unas técnicas de monitorización electrocardiográfica prolongada frente a otras, el empleo de una u otra técnica en los diferentes pacientes o el tratamiento en pacientes con una etiología no definida o coexistencia de múltiples causas, entre otros aspectos; por este motivo, es preciso continuar con la investigación para desarrollar estrategias más efectivas y consensuadas en la detección de FA silente en pacientes con ictus criptogénico.



IX. Presupuesto

El presente proyecto de investigación no ha requerido de la inversión de fondos previa a su inicio ni durante el transcurso del mismo más allá de los gastos esperables concernientes al personal sanitario implicado y al equipamiento utilizado.



Bibliografía

1. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947.
2. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
3. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
4. European Stroke Initiative Executive Committee, EUSI Writing Committee, Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, et al. European Stroke Initiative recommendations for stroke management –update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311-37.
5. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Côté R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2467-77.
6. Tommaso Sanna, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Rod S. Passman, M.D., M.S.C.E., Vincenzo Di Lazzaro, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D.,

- Carlos A. Morillo, M.D., Marilyn Mollman Rymer, M.D., Vincent Thijs, M.D., Ph.D., Tyson Rogers, M.S., Frank Beckers, Ph.D., Kate Lindborg, Ph.D., and Johannes Brachmann, M.D., for the CRYSTAL AF Investigators. *N Engl J Med* 2014; 370:2478-2486.
7. Sinha AM, Diener HC, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, Di Lazzaro V, Passman R, Beckers F, Brachmann J. Cryptogenic Stroke and underlying Atrial Fibrillation (CRYSTAL AF): design and rationale. *Am Heart J.* 2010 Jul;160(1):36-41
 8. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007; 38: 2935-40.
 9. Rizos T, Rasch C, Jenetzky E, Hametner C, Kathoefer S, Reinhardt R, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 410-7.
 10. Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, Hornych A, Crozier S, Leger A, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology* 2010; 74: 1666-70.
 11. Manina G, Agnelli G, Becattini C, Zingarini G, Paciaroni M. 96 hours ECG monitoring for patients with ischemic cryptogenic stroke or transient ischaemic attack. *Intern Emerg Med* 2012; Jan 17 [Epub ahead of print].
 12. Eljovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS. Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18: 185-9.
 13. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 141-7.
 14. Koudstaal PJ, Van Gijn J, Klootwijk AP, Van der Meche FG, Kappelle LJ. Holter monitoring in patients with transient and focal ischemic attacks of the brain. *Stroke* 1986; 17: 192-5.
 15. Roche F, Gaspoz JM, Da Costa A, Isaaz K, Duverney D, Pichot V, et al. Frequent and prolonged asymptomatic episodes of paroxysmal atrial fibrillation revealed

- by automatic longterm event recorders in patients with a negative 24-hour holter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1587-93.
16. Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, Zolezzi F, et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 241-8.
 17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
 18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363:1875-6.
 19. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
 20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
 21. González-Rojas N, Giménez E, Fernández MA, Heineger AI, Martínez JL, Villar J, et al. Preferencias por los tratamientos anticoagulantes orales para la prevención a medio y largo plazo del ictus en la fibrilación auricular no valvular. *Rev Neurol* 2012; 55: 11-9.
 22. Dion F, Saudeau D, Bonnaud I, Friocourt P, Bonneau A, Poret P, et al. Unexpected low prevalence of atrial fibrillation in cryptogenic ischemic stroke: a prospective study. *J Interv Card Electrophysiol* 2010; 28: 101-7.
 23. Tayal, AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DG, Singh D, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 2008; 71: 1696-701.
 24. Barthélémy JC, Féasson-Gérard S, Garnier P, Gaspoz JM, Da Costa A, Michel D, et al. Automatic cardiac event recorders reveal paroxysmal atrial fibrillation after unexplained strokes or transient ischaemic attacks. *Ann Noninvasive*

Electrocardiol 2003; 8: 194-9.

25. Vingerhoets F, Bogouslavsky J, Regli, F, Van Melle G. Atrial fibrillation after acute stroke. Stroke 1993; 24: 26-30.

