



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**  
**FACULTAT DE MEDICINA**



***TAQUICÀRDIA AURICULAR I ALTRES FACTORS  
PREDICTORS DE RECURRÈNCIA D'ESDEVENIMENTS  
CEREBROVASCULARS, FIBRIL·LACIÓ AURICULAR I  
MORTALITAT EN PACIENTS AMB ICTUS CRIPTOGÈNIC***

Tesi doctoral presentada per

**ELISABET PUJOL i IGLESIAS**

per optar al grau de DOCTORA de la UNIVERSITAT AUTÒNOMA de  
BARCELONA, sota la supervisió de:

Director de tesi: Antoni Martínez Rubio

Tutor de tesi: Fernando Segura Porta

Programa de Doctorat en Medicina. Departament de Medicina de la  
Universitat Autònoma de Barcelona

Any 2018

## Certificat de direcció de la Tesi Doctoral

El Dr. ANTONI MARTINEZ RUBIO, doctor en Medicina, Cap de Servei de Cardiologia de l'Hospital Parc Taulí de Sabadell (Corporació Sanitària Parc Taulí), i el Dr. FERNANDO SEGURA PORTA, doctor en Medicina, professor Emèrit de la Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFIQUEN que

La Tesi titulada “TAQUICÀRDIA AURICULAR i ALTRES FACTORS PREDICTORS DE RECURRENCIA D’ESDEVENIMENTS CEREBROVASCULARS, FIBRIL·LACIÓ AURICULAR i MORTALITAT EN PACIENTS AMB ICTUS CRIPTOGÈNIC” presentada per ELISABET PUJOL i IGLESIAS per accedir al títol de Doctora s’ha realitzat sota la seva direcció i tutela, respectivament, considerant que reuneix els requisits formals i científics adequats per la seva lectura i defensa.

I perquè així consti, als efectes oportuns, firmem la present certificació a Sabadell, el dia 10 de juliol de 2018.

Dr. ANTONI MARTINEZ RUBIO

Director de la tesi

Dr. FERNANDO SEGURA PORTA

Tutor de la tesi

A la memòria de la meva “iaia Vita” especialment, per donar-me força sempre, tot i no ser-hi presencialment des de fa 10 anys....

Als meus pares i germà,

als que mai podré agrair tot el que han fet i fan per mi

A en Xavi,

per ser el meu company de vida des de fa 13 anys i donar-me sempre suport en tots els meus reptes

A les meves princeses Júlia i Helena,

per ser la llum de la meva vida i la meva principal raó de ser

Gràcies a tots per fer possible una de les grans il.lusions de la meva vida.

## AGRAÏMENTS

- Abans de tot, agraïment al Dr. **Antoni Martínez-Rubio**, director i impulsor d'aquesta tesi, pel seu suport inclús en les dificultats i per haver confiat en mi
- Al Dr. **Fernando Segura Porta**, tutor de la tesi, per la seva orientació quan ha fet falta i per facilitar tots els tràmits i gestions
- Als Drs. **Jordi Puntí Sala** i **Gabriel Gusi Tragant**, pel seu suport i implicació en el projecte. Per l'ajuda en el desenvolupament de la idea inicial i per la seva incondicional amistat
- A tota les resta de **companys del Servei de Cardiologia** de la Corporació Parc Taulí, per la seva paciència i col.laboració de mitjans sempre que els he necessitat
- Als **companys del Servei de Neurologia** de la Corporació Sanitària Parc Taulí, per la seva bona disposició en tot moment
- Als **pacients**, que han rebut alguna que altra trucada telefònica, per la seva paciència i gentilesa en acceptar col.laborar en aquest estudi
- I finalment, als **meus pares** per les seves infinites hores de cangur i a en **Xavi**. Gràcies a ells per haver-me animat sense descans i haver-me donat forces per aconseguir-ho. Espero estar a l'altura...

## **ABREVIACIONS**

ACOD: Anticoagulants d'acció directa

ACV: Accident cerebrovascular

AE: Aurícula esquerra

AIT: Accident isquèmic transitori

AVK: Anti-vitamina K

DM: Diabetis Mellitus

ECG: Electrocardiograma

ESV: Extrasístole supraventricular

FA: Fibril·lació auricular

FGR: Filtrat glomerular renal

HTA: Hipertensió arterial

INE: "Instituto Nacional de Estadística"

INR: "International Normalized Ratio"

MPOC: Malaltia pulmonar obstructiva crònica

OMS: Organització Mundial de la Salut

SA: Salva auricular

TAF: Taquicàrdia auricular focal

WHO: "World Health Organization"

## ÍNDEX:

a) Abreviacions .....	5
b) Abstract .....	10
c) Resum .....	12
<b>1- INTRODUCCIÓ</b>	
Accident cerebrovascular: Espectre de presentació i magnitud del problema .....	14
<b>2- JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL</b> .....	16
<b>3- OBJECTIUS DEL TREBALL</b> .....	18
<b>4- PACIENTS</b> .....	18
<b>5- MATERIAL I MÈTODES</b> .....	19
5.1. Disseny de l'estudi.....	19
5.2. Protocol de l'estudi .....	19
5.3. Anàlisi estadística .....	24
<b>6- DEFINICIONS</b> .....	24
6.1. ACV .....	24
6.2. AIT .....	25
6.3. Ictus criptogènic .....	25
6.4. Fibril.lació auricular .....	26
6.5. Flutter auricular .....	28
6.6. Extrasistòlia supraventricular .....	29
6.7. Taquicàrdia auricular .....	30
<b>7- RESULTATS</b> .....	32
7.1 Resultats després de 12 mesos de seguiment .....	33

7.2. Resultats després de 4 anys de seguiment .....	34
7.3. Resultats en els pacients en els que es va prescriure anticoagulació a l'alta .....	39
<b>8- DISCUSSIÓ .....</b>	<b>43</b>
<b>8.1. Coneixement previ dels ACV isquèmics .....</b>	<b>43</b>
8.1.1. Fisiopatologia i tipus .....	43
8.1.2. Diagnòstic .....	47
8.1.3. Epidemiologia a Espanya .....	48
8.1.4. Prevalença dels factors de risc cardiovascular en pacients afectes de AVC isquèmic .....	51
8.1.5. Ictus criptogènic: Etiologies possibles i diagnòstic .....	52
<b>8.2. Coneixement previ de les arítmies relacionades amb els ACV isquèmics .....</b>	<b>59</b>
<b>8.2.1. Fibril·lació auricular: .....</b>	<b>59</b>
a) Mecanismes .....	59
b) Repercussió clínica .....	61
c) Classificació i història natural .....	62
d) Clínica .....	65
e) Tècniques electrocardiogràfiques de detecció i de monitorització .....	67
f) Epidemiologia en el nostre medi .....	70
g) Patologia cerebrovascular relacionada .....	74
h) Altres patologies cardiovasculars relacionades .....	78
i) Pronòstic .....	80



j) Impacte en els sistemes de salut .....	81
k) Avaluació del risc de trombosi i hemorràgic dels pacients amb FA .....	82
l) Tractament preventiu antitrombòtic .....	88
<b>8.2.2. Flutter auricular:</b> .....	97
a) Flutter auricular típic .....	97
b) Etiopatogènia .....	99
c) Risc tromboembolígen .....	99
<b>8.2.3. Altres arítmies supraventriculars:</b> .....	100
<b>a) Extrasistòlia supraventricular:</b> .....	100
a.1. Prevalença .....	100
a.2. Fisiopatologia .....	103
a.3. Etiologia .....	103
a.4. Diagnòstic .....	105
a.5. Manifestacions clíniques .....	106
a.6. Tractament .....	107
a.7. Pronòstic .....	108
<b>b) Taquicàrdia auricular focal:</b> .....	109
b.1. Diagnòstic .....	109
b.2. Fisiopatologia i etiologia .....	111
b.3. Condicions associades .....	113
b.4. Clínica .....	114
b.5 Tractament .....	114
<b>8.3. <u>INTERPRETACIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS</u></b> .....	118
<b>9- CONCLUSIONS</b> .....	125

**10- LÍNIES FUTURES QUE ES DESPRENEN**

**DEL TREBALL** ..... 126

**11- BIBLIOGRAFIA** ..... 128

## **ABSTRACT**

There is few information about the association between supraventricular arrhythmias different from atrial fibrillation or atrial flutter and stroke. The aim of this study was to determine whether atrial tachycardia in patients hospitalized for cryptogenic stroke was associated with atrial fibrillation and recurrence of stroke during a period of follow-up.

We retrospectively analysed consecutive patients with cryptogenic stroke who underwent 24-hour holter monitoring. We compared patients with and without atrial tachycardia on atrial fibrillation, recurrence of stroke and cardiovascular mortality during 12 months and after 4 years of follow-up. We repeated all analyses after excluding patients prescribed anticoagulation after discharge.

We included 192 patients (78 with atrial tachycardia and 114 without) non-anticoagulated, and 16 patients who received anticoagulation for suspected but unconfirmed atrial fibrillation after discharge (10 of them with atrial tachycardia).

Baseline characteristics between both groups did not differ. Patients with atrial tachycardia had higher incidences of atrial fibrillation, recurrent stroke and cardiovascular mortality at 12 months of follow-up. The higher incidence of stroke and cardiovascular mortality in the group with atrial tachycardia was only seen in the analysis excluding anticoagulated patients. Atrial fibrillation was still more frequent in patients with atrial tachycardia at 4 years follow-up.

So, in conclusions, the presence of atrial tachycardia in 24 hour holter monitoring of patients with cryptogenic stroke could identify patients with increased risk of atrial fibrillation, stroke recurrence and cardiovascular mortality, especially in the early

follow-up period. Patients with clinically suspected atrial fibrillation might benefit from anticoagulation.

## **RESUM DEL TREBALL**

Existeix poca informació de l'associació entre arítmies supraventriculars diferents de la fibril·lació auricular i/o el flutter auricular i els ictus isquèmics. L'objectiu del treball és determinar si la taquicàrdia auricular que presenten pacients ingressats per ictus criptogènic es relaciona amb fibril·lació auricular o ictus durant el seguiment.

Es van analitzar de forma retrospectiva dades de pacients consecutius ingressats amb ictus criptogènic, els quals es van sotmetre a un holter de 24 hores. Es van comparar pacients amb i sense salves auriculars en el holter en relació a la incidència de fibril·lació auricular, recurrència dels ictus i mortalitat cardiovascular durant 12 mesos i 4 anys de seguiment. Es van repetir tots els anàlisis després d'excloure els pacients que van rebre anticoagulació després de l'esdeveniment índex i a l'alta.

Es van incloure 192 pacients (78 amb salves auriculars en el holter i 114 sense) no anticoagulats, i 16 pacients que van rebre anticoagulació a l'alta per sospita de FA, tot i que no demostrada (10 amb salves auriculars en el holter). Les característiques basals entre els dos grups no presentaven diferències significatives. Els pacients amb salves auriculars en el holter presentaven més incidència de FA, de recurrència d'ictus i de mortalitat cardiovascular als 12 mesos de seguiment, tot i que aquesta diferència només era evident en l'anàlisi exclouent els pacients anticoagulats. La fibril·lació auricular continuava sent més elevada en el grup de pacients amb salves auriculars als 4 anys de seguiment.

Com a conclusions, la presència de salves auriculars en el holter de 24 hores de pacients ingressats per ictus criptogènic pot identificar pacients amb alt risc per desenvolupar FA, recurrència d'ictus i mortalitat cardiovascular, en un període de seguiment

relativament curt (12 mesos). Els pacients amb alta sospita clínica de FA per la presència de salves auriculars en el holter, es podrien beneficiar de tractament anticoagulant.

## **1- INTRODUCCIÓ:**

### **Accident cerebrovascular: Espectre de presentació i magnitud del problema:**

El ictus (o accident cerebrovascular), representa una entitat clínica devastadora a nivell mundial. Representa una de les principals causes de mortalitat i, sobretot, una de les principals causes de discapacitat temporal o permanent.

Segons la OMS, en el seu moment al 2004, les malalties cerebrovasculars afecten aproximadament 15 milions de persones al món/any, de les quals un terç moren i un altre terç queden discapacitades de manera permanent.

Sabem que els ictus són la segona causa de mort a nivell mundial, després de les malalties cardíaques, tal com postula la OMS i la WHO (2011).

Als EEUU, cada any més de 690.000 persones patiran un accident cerebrovascular (1), amb la notable morbi-mortalitat que comporta: seqüeles neurològiques i dependència, problemes emocionals del pacient i del seu entorn i risc de recurrències. En aquest país, unes 240.000 persones més pateixen cada any un accident isquèmic transitori (AIT), que, si bé no deixarà seqüeles, sí que comporta un augment en el risc de futurs esdeveniments, en els dies o setmanes posteriors al mateix. En general, el risc de recurrència d'un nou ictus després d'un accident cerebrovascular o AIT és d'aproximadament un 3-4% anual (2).

Si ens centrem en el nostre medi, i segons dades del INE (2015), els ictus representen la primera causa de mort en les dones i la segona en la població general (tercera en homes). A més a més, representen la primera causa de discapacitat permanent en adults, i redueixen la qualitat de vida en grau substancial d'aquells qui sobreviuen. El fet

d'haver patit un ictus, ens augmenta la probabilitat de patir-ne un altre, cardiopatia isquèmica, demència, depressió o dolor crònic (3).

En termes econòmics, i tenint en compte que els pacients que han patit un ictus probablement no podran tornar a ser independents i requeriran assistència a llarg termini (4), podem determinar un alt cost econòmic derivat de la mateixa malaltia (5). En una revisió realitzada en 8 països desenvolupats, es va estimar que un 3% del total de despesa sanitària anava destinada a aquest grup de pacients (6).

Centrant-nos en el nostre medi i basant-nos en un dels darrers estudis epidemiològics publicats d'aquesta patologia (IBERICTUS) (7), s'estima que a Espanya cada any es produeixen 187 nous casos de malaltia cerebrovascular per cada 100000 habitants, amb una incidència major en homes que en dones i assolint un pic màxim cap als 85 anys.

Tenint en compte les estimacions demogràfiques, que apunten Espanya com un dels països amb una població més envellida cap al 2050, fa preveure que la incidència i prevalença de les malalties cerebrovasculars augmentarà els propers anys.

La magnitud del problema i les expectatives de creixement d'aquest, en quant a freqüència de la malaltia, és el que ens ha motivat a portar a terme aquest treball, que el que pretén és aportar una mica més de llum al diagnòstic dels accidents cerebrovasculars de causa incerta (o criptogènics), avaluant el paper que juguen arítmies diferents a la fibril·lació auricular i/o flutter auricular en l'etiologia d'aquest grup d'ictus. Com ja desenvoluparé més endavant en aquest text, els ictus criptogènics representen un grup no menyspreable del total dels ictus i suposen un repte tant diagnòstic, però sobretot profilàctic, en tant que sense causa coneguda és difícil aplicar mesures preventives.



## **2- JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL:**

La fibril·lació auricular (FA) i/o el flutter auricular són dos tipus d'arítmia que estan relacionades amb la presència d'accidents cerebrovasculars isquèmics, evidència que ha quedat demostrada en un gran nombre d'estudis, apuntant que es calcula que entre un 20 a un 25% dels ictus isquèmics es donen en el context d'aquestes dues arítmies (8-12). També és sabut que la Fibril·lació auricular augmenta la probabilitat de patir un ictus entre 2 i 6 vegades i que incrementa la mortalitat associada a l'ictus 2.2 vegades (13). Així doncs és imperatiu identificar aquells pacients amb FA en el context d'una accident cerebrovascular isquèmic, de cara a implementar les mesures antitrombòtiques pertinents i prevenir nous esdeveniments futurs. Tot i això, no obstant, i malgrat els tests complementaris que es realitzen durant l'hospitalització dels pacients de cara a detectar aquesta arítmia, encara resulta difícil identificar molts casos en els quals l'ictus es pugui atribuir a la FA. És per aquest motiu que molts accidents cerebrovasculars isquèmics amb alta probabilitat de ser secundaris a FA, acaben essent catalogats com a criptogènics, en tant que no s'ha pogut detectar FA en cap moment malgrat totes les proves complementàries realitzades. Els ictus criptogènics representen un percentatge important del total d'ictus, i es calcula que prop d'un 25% dels accidents cerebrovasculars isquèmics són classificats com a criptogènics (14,15) (*veure apartat de definicions 6.3.*). Per aquest motiu, darrerament, s'han desenvolupat tècniques de gravació i de detecció d'arítmies més invasives que no el holter convencional de 24 hores, com ara, els holters de més llarga durada de gravació o inclús, els holters implantables, amb els quals ha augmentat la ratio de detecció de FA silent en aquest context de pacients (16-22).

En aquest escenari, doncs, i donades les dificultats per detectar les arítmies amb implicació directa en la gènesi dels ictus isquèmics, sembla altament necessari establir una estratègia d'estratificació de risc en pacients amb ictus criptogènic. El que ens hem plantejat en aquest treball doncs, és establir si existeix una relació entre altres arítmies supraventriculars diferents de la FA i/o flutter auricular, com ara les salves de taquicàrdia auricular, i la recurrència d'ictus isquèmics i l'aparició de FA de novo en els pacients que han patit un ictus criptogènic. Si bé la taquicàrdia auricular és altament prevalent en els holters de 24 hores que es realitzen de forma rutinària en els pacients que han patit un ictus isquèmic, de moment no constitueixen un criteri per l'anticoagulació d'aquests individus. Seria interessant determinar si la presència de salves de taquicàrdia auricular en l'exploració bàsica practicada en els ictus, podria estar associada al desenvolupament de FA de novo en el seguiment, a la recurrència dels ictus i a la mortalitat en pacients que han patit un ictus, catalogat inicialment com a criptogènic. Seria una eina molt útil per estratificar el risc d'aquests pacients sense necessitat d'utilitzar eines de detecció més invasives, com les que he mencionat anteriorment, simplement amb les exploracions bàsiques que es practiquen en pacients amb ictus isquèmics durant la seva estada hospitalària. I aquest doncs, és el principal motiu que ha motivat la realització del meu treball de tesi doctoral.

### **3- OBJECTIUS DEL TREBALL:**

Donat que, com ja he comentat, existeix poca informació de la relació entre arítmies supraventriculars diferents de la fibril·lació auricular o el flutter auricular i els accidents cerebrovasculars, l'objectiu del meu treball ha estat determinar si existeix relació entre la presència de taquicàrdia auricular en el holter de 24 hores que es realitza de forma rutinària en els pacients ingressats per ictus criptogènic, i l'aparició de fibril·lació auricular i la recurrència dels ictus en el seguiment i la mortalitat associada.

### **4- PACIENTS:**

S'han estudiat un total de 208 pacients consecutius amb el diagnòstic d'ictus criptogènic a l'alta hospitalària del servei de Neurologia de l'hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell, entre gener de 2010 i setembre de 2013 (es van incloure 210 pacients però dos es van perdre en el seguiment).

Els criteris d'inclusió van ser:

- . Pacients de > 18 anys ingressats al servei de Neurologia de l'hospital Parc Taulí de Sabadell per ictus isquèmic sense causa aparent després dels estudis realitzats durant la seva estada hospitalària. És a dir, donats d'alta amb el diagnòstic d'ictus criptogènic.
- . Pacients en els quals se'ls hagués fet electrocardiograma, ecocardiograma i registre de holter de 24 hores durant l'ingrés

Els criteris d'exclusió van ser:

- . Pacients ingressats per ictus hemorràgic

. Pacients ingressats per ictus isquèmic però amb una causa establerta en el diagnòstic

L'edat mitja dels subjectes va ser de  $67.8 \pm 12.4$  anys, i dels quals hi havia 120 homes (57.7%).

Tots els pacients es van sotmetre a un estudi amb Holter de 24 hores i ecocardiograma durant la seva estada hospitalària, com a procediment habitual en l'estudi de l'accident cerebrovascular i es van revisar les històries clíniques i les proves realitzades.

L'estudi es va posar en coneixement del comitè ètic de l'hospital i es va aprovar pel mateix.

## **5- MATERIAL I MÈTODES:**

### **5.1. Disseny de l'estudi:**

Estudi retrospectiu observacional, amb reclutament de pacients consecutius hospitalitzats per ictus criptogènic (segons el diagnòstic a l'alta hospitalària) durant 44 mesos.

### **5.2. Protocol de l'estudi:**

Tots els pacients ingressats per ictus isquèmic a l'hospital són sotmesos a una sèrie de proves complementàries cardiològiques per tal de detectar possibles arítmies que justifiquin l'esdeveniment cerebrovascular agut, entre les quals destaquen

l'electrocardiograma basal, l'ecocardiografia i, sobretot, el holter de registre de l'activitat cardíaca de 24 hores, com a estudi etiològic cardiològic bàsic.

Es van revisar les històries clíniques de tots els pacients inclosos en l'estudi i les proves cardiològiques que se'ls hi va realitzar, en especial el holter de 24 hores.

Es van recollir al final un total de 208 subjectes consecutius, ingressats per ictus criptogènic com a diagnòstic a l'alta hospitalària. Les dades recollides van ser les següents: edat, sexe, factors de risc cardiovascular (hipertensió arterial, dislipèmia, Diabetes Mellitus), la presència d'antecedents d'ictus cerebrovascular, la presència de malaltia coronària prèvia, la mida de l'aurícula esquerra (mesurada per ecocardiograma en l'eix paraesternal llarg), la funció renal i la presència o no d'arítmies en el holter realitzat de forma rutinària durant la seva hospitalització, en especial la presència de taquicàrdia auricular.

Es definia taquicàrdia auricular com la presència de 4 o més batecs ectòpics auriculars consecutius.

Un cop recollides aquestes variables, es dividien els pacients en dos grups depenent de si presentaven o no salves de taquicàrdia auricular en el Holter de 24 hores, de cara a poder fer un seguiment dels pacients i comparar resultats dels dos grups pel que fa a debut de Fibril.lació auricular en el seguiment, recurrència dels ictus o inclús mortalitat global i cardiovascular.

Les figures 1 i 2 mostren dos exemples de salves auriculars trobades en els holters dels pacients de l'estudi.

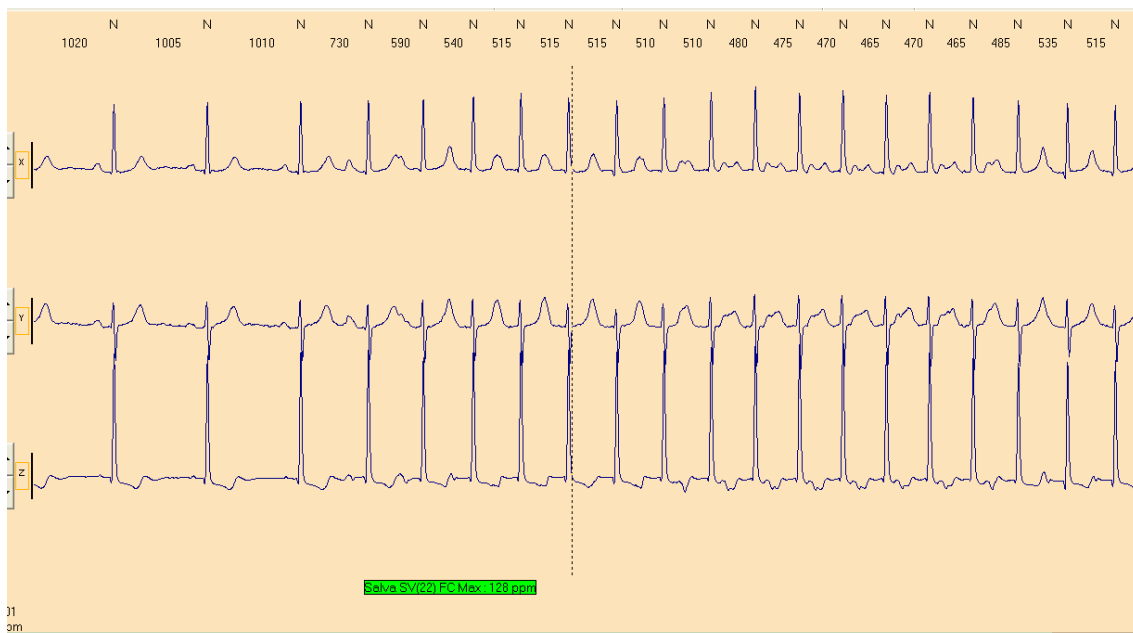


Figura 1 i 2: Exemples de dos hollers de pacients amb dues salves auriculars durant el seu ingrés per ictus criptogènic

Es va fer un segon anàlisi de resultats exclouent els pacients que van rebre tractament anticoagulant a l'alta hospitalària a criteri del metge tractant, sense haver-se demostrat

cap arítmia que justificqués el tractament antitrombòtic. Aquests pacients van ser un total de 16. El seguiment dels pacients es va fer als 12 mesos i es va repetir als 4 anys, revisant les històries clíniques tant de l'hospital com el seguiment a l'Atenció Primària.

La pàgina següent mostra la taula 1, que recull les característiques basals dels pacients, tant del grup global com del grup en els que es va excloure els 16 pacients que van rebre anticoagulació.

	Incloent tots els pacients			Excloent pacients anticoagulats		
	Taquicàrdia auricular (n=88)	Control (n=120)	p	Taquicàrdia auricular (n=78)	Control (n=114)	p
edat* (anys)	72.9±8.4	64.1±13.5	<b>&lt;0,001</b>	72.5±8,7	64.5±13.4	<b>&lt;0.001</b>
Sexe masculí, n (%)	45 (51%)	75 (62%)	0.101	41 (52%)	70 (61%)	0.223
Hipertensió arterial, n (%)	59 (67%)	72 (60%)	0,298	52 (67%)	69 (61%)	0.387
Dislipèmia, n (%)	40 (45%)	63 (52%)	0,315	34 (44%)	59 (52%)	0.266
Diabetes Mellitus, n (%)	38 (43%)	42 (35%)	0,231	35 (45%)	39 (34%)	0.136
Ictus previ, n (%)	13 (15%)	13 (11%)	0,396	12 (15%)	13 (11%)	0.421
Malaltia coronària prèvia, n (%)	13 (15%)	10 (8%)	0,143	11 (14%)	7 (6%)	0.063
Mida de l'aurícula esquerra* (mm)	39.1±6,1	37.2±6.2	<b>0.036</b>	39.1±5,6	36.6±5,6	<b>0.005</b>
FGR* (ml/min)	92.1±30.6	94.7±34.5	0.574	92.6±31.7	93.9±34.6	0.790
ESV* (nº/24h)	597±967	725±3447.2	0.734	618±1000.7	491±2137.8	0.628

Taula 1: Característiques basals dels pacients.

\*Mitjana ± desviació estàndard. FGR: Filtrat glomerular renal; ESV:

Extrasístoles supraventriculars



### **5.3. Anàlisi estadística:**

Les variables contínues eren descrites per mitjanes  $\pm$  desviació estàndard i les variables qualitatives com a freqüències o percentatges. Per comparar els dos grups, és a dir, el grup de pacients amb taquicàrdia auricular i el grup que no la presentaven, es va utilitzar el test U de Mann-Whitney, el test T de Student o bé el test de Xi-quadrat o bé de Fisher dependent del cas, calculant la odds-ratio pels resultats de les principals variables. La significació estadística es va proposar a  $p < 0,05$ . Es van repetir totes les anàlisis de la mateixa manera després d'excloure el grup de pacient anticoagulats.

Es va fer una anàlisi de resultats als 12 mesos i als 4 anys de seguiment.

La versió utilitzada per als càlculs va ser la de IBM SPSS Statistics 21 per tots ells.

## **6- DEFINICIONS:**

### **6.1. Accident cerebrovascular (ACV):**

La OMS defineix l'accident cerebrovascular (o ictus) com a una disfunció neurològica focal (o global a vegades), d'inici sobtat, que dura més de 24 hores (o acaba amb la vida del pacient) de presumible causa vascular (WHO, 1968).

Atenent a l'etiologia i tipus de lesió encefàlica, es distingeixen dos grans grups d'ictus: Els isquèmics (que representen aproximadament un 80% del global) i els hemorràgics (representant el 20% restant). I dins dels hemorràgics tenim l'hemorràgia intraparenquimatososa i la subaracnoidal.

El terme accident cerebrovascular isquèmic és utilitzat per definir una varietat de condicions en les quals el flux cerebral d'una part, o de la globalitat del cervell, es veu reduïda, resultant en un dany cerebral. La majoria d'ells es donen de forma sobtada, tot i que també es poden veure formes cròniques.

Aquest treball es centrarà únicament en els ictus isquèmics i dins d'aquests, en els de causa desconeguda o ictus criptogènics.

### 6.2. Accident isquèmic transitori (AIT):

Es denomina accident isquèmic transitori (AIT) a aquella pèrdua de la funció cerebral focal o de la visió monocular, brusca i no progressiva, causada per una isquèmia del parènquima cerebral o retinià, que dura menys de 24 hores, amb la recuperació completa de l'episodi, i de presumpta etiologia vascular (definició de la OMS). És una definició que ha estat criticada per varis motius, el principal el temps de durada que s'estableix de 24 h, pel que predomina una altra definició més acurada, proposada per la TIA Working Group, que redefineix el AIT com un "episodi de disfunció neurològica causada per una isquèmia cerebral, espinal o retiniana, amb símptomes clínics que habitualment duren menys d'una hora, sense evidència d'infart agut associat a la neuroimatge.

### 6.3. Ictus criptogènic:

Definim els ictus de causa indeterminada o criptogènics com aquells ictus isquèmics no lacunars, en els quals l'estudi etiològic no en determina la causa, tot i que la més factible és l'embolígena. Hi ha definicions més expansives que inclouen aquells ictus

que no han estat estudiats de forma completa o bé en els que es sospita una o més causes probables, tot i que no confirmades. Es consideren però, aquests dos últims casos, com a entitats diferenciades de l'ictus criptogènic com a tal.

Les primeres sèries apuntaven una freqüència d'un 10% fins a un 40% del total d'ictus isquèmics (23). Els darrers metaanàlisis en marquen la freqüència entre un 9-25%, amb una mitjana del 17% (24). Aquesta reducció molt probablement ve determinada per l'evolució en les tècniques diagnòstiques, més precises i exhaustives actualment. Tot i això, no obstant, els ictus amb diagnòstic final de criptogènics després de l'avaluació diagnòstica estàndard representen un percentatge no menyspreable del total, i un repte clínic important. Aquest repte es veu incrementat donat que solen afectar una població amb una franja d'edat més jova que els ictus isquèmics d'etiologia coneguda, incrementant així el seu impacte clínic. En tant que no se'n troba una causa concreta, no es poden aplicar mesures terapèutiques ni preventives adequades. La conseqüència d'això és que presenten un percentatge de recurrència bastant elevat (>4% per any) (23,24), la majoria sota tractament antiagregant.

Com a contrapartida, però, i comparant-los amb els ictus isquèmics de causa coneguda, presenten dèficits neurològics menys severs que aquests segons, menys grau d'incapacitat i una mortalitat més reduïda (25).

#### 6.4 Fibril.lació auricular:

La fibril.lació auricular (FA) és una arítmia que es caracteritza per una activitat elèctrica caòtica (desorganitzada i ràpida) de les aurícules. Com a conseqüència s'origina un asincronia en la contracció de les fibres miocàrdiques auriculars, que ocasiona una pèrdua de la força contràctil de l'aurícula per omplir el ventricle i es

produeix una estasi de sang a l'aurícula, així com fluxos turbulents que afavoreixen la coagulació i la tromboembòlia.

Es tracta d'un tipus d'arítmia supraventricular que es defineix per les següents característiques: (figura 3 mostra ECG amb exemple de FA)

- a) L'ECG mostra intervals R-R completament irregulars i no segueixen cap patró repetitiu
- b) No existeixen ones "p" definides en el ECG de superfície. Tot i això sí que es pot mostrar certa activitat auricular en algunes derivacions del ECG, especialment a V1.
- c) Si es detecta o bé sospita activitat auricular en alguna derivació, aquesta té cicles variables i amb freqüències cardíques elevades.

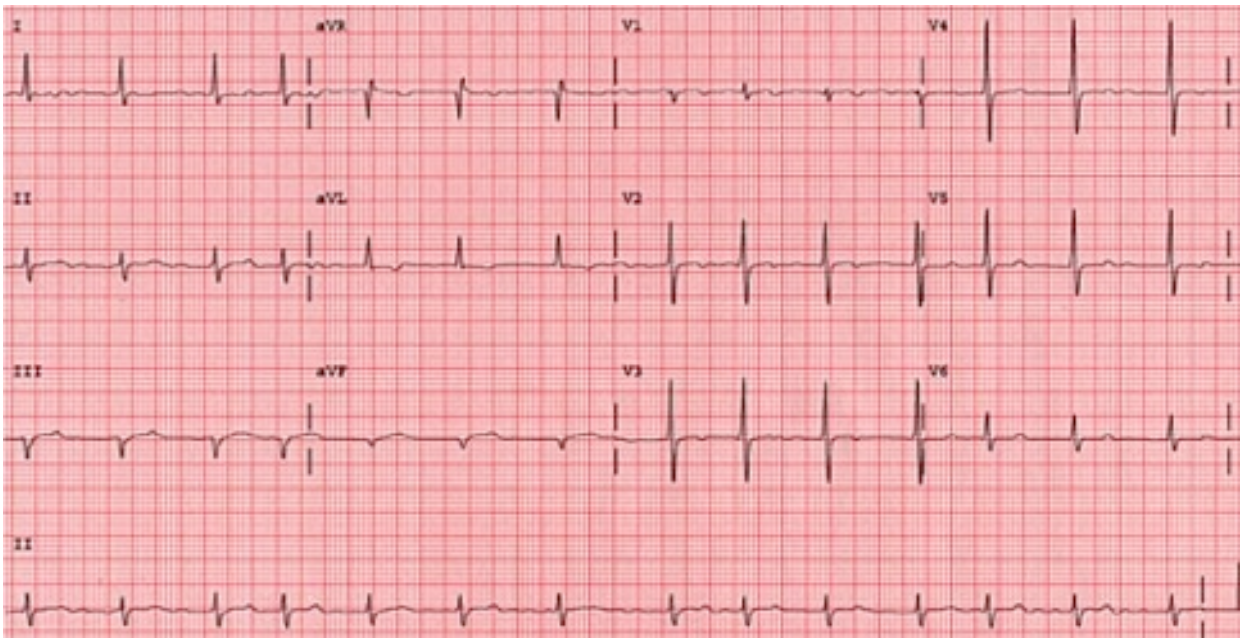


Figura 3: ECG de superfície amb FA. Es mostra interval R-R completament irregular i manca d'ones "p" visibles.

A vegades el diagnòstic diferencial amb altres arítmies supraventriculars, sobretot taquicàrdia auricular, flutter auricular i altres formes d'ectòpia auricular freqüent, pot ser complicat, donat que aquestes entitats també poden presentar intervals R-R irregulars i ràpids i simular, per tant, un FA.

#### 6.5. *Flutter auricular:*

El Flutter auricular està definit com un patró electrocardiogràfic de taquicàrdia auricular  $\geq 240$  /min, en forma d'ondulació contínua, uniforme i regular (fig 4). Es tracta d'una taquicàrdia que es genera per un mecanisme de macroreentrada. El terme macroreentrada designa una activació circular (reentrant) que gira entorn d'un "obstacle" de gran tamany. El flutter auricular típic, es genera entorn a l'estructura anatòmica de l'aurícula dreta, i és la taquicàrdia per mecanisme de reentrada més freqüent. Darrerament però, s'estan generant moltes taquicàrdies per reentrada entorn a cicatrius, ja siguin secundàries a cirurgia cardíaca o a tècniques d'ablació de la FA a l'aurícula esquerra.

La figura 4 mostra l'exemple d'un electrocardiograma amb flutter auricular.



Figura 4: Exemple d'una electrocardiograma basal amb flutter auricular.

#### 6.6. Extrasistòlia supraventricular:

Les extrasístoles supraventriculars (ESV) es defineixen com a batecs secundaris a una activació prematura de l'aurícula des d'un punt d'origen diferent del node sinusal normal, que pot estar localitzat en qualsevol punt de l'aurícula o, inclús, des del node aurículo-ventricular, quan llavors són anomenats extrasístoles de la unió. La gran majoria, no obstant, s'originen a l'aurícula (figura 5).

Es poden produir tant en pacients amb cardiopatia estructural com en pacients sense cap mena d'alteració estructural cardíaca.



Figura 5: Electrocardiograma basal que mostra un extrasístole supraventricular o auricular, caracteritzat per un complex avançat amb una ona “p” discretament diferent a la “p” sinusal normal de la resta de complexos, donat que es tracta d’un batec originat en un punt diferent del node sinusal normal.

#### 6.7. Taquicàrdia auricular:

La taquicàrdia auricular focal (TAF) està definida per un ritme auricular ràpid, que no està originat en el node sinusal, i que presenta ones “p” de morfologia estable i que només precisa d’estructures auriculars pel seu manteniment. Existeix una alternança d’ones “p” i línies de base estables, que indica que existeix un mecanisme focal d’automatisme i períodes de repòs entre descàrregues. (figura 6 i 7).

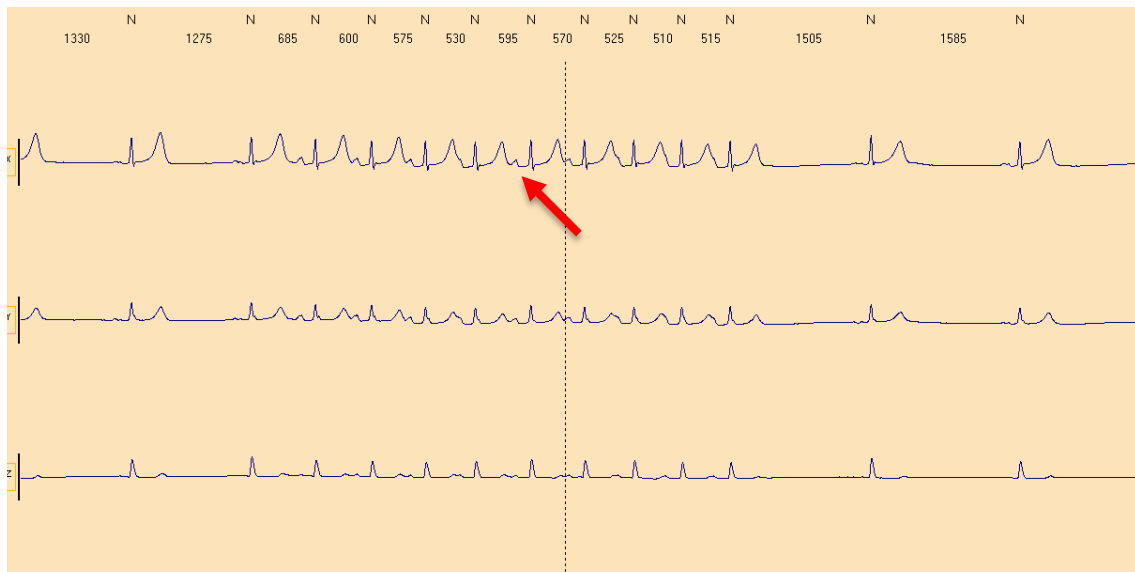


Figura 6 (superior) i 7 (inferior): Registres de Holter de dos pacients de l'estudi que mostren una taquicàrdia auricular focal. Es pot observar la diferent morfologia de l'ona "p" en el tram de la taquicàrdia respecte el seu ritme de base sinusal (fletxes).

El punt d'origen de la taquicàrdia auricular focal es pot localitzar en qualsevol part de les aurícules, les venes pulmonars, la vena Cava Superior o bé el si coronari.



## 7- RESULTATS:

Com ja he comentat anteriorment, van complir els criteris d'inclusió un total de 210 pacients; 16 dels quals (7.6%) van rebre anticoagulació a l'alta per sospita de fibril·lació auricular oculta per part del metge tractant, tot i que mai confirmada amb les proves realitzades. D'aquests 16 pacients anticoagulats, 10 presentaven taquicàrdia auricular en el Holter i 6 no. Entre els 6 que no presentaven taquicàrdia auricular en el Holter però que, tot i així van ser anticoagulats, 4 tenien malaltia coronària i disfunció ventricular esquerra, un presentava una valvulopatia significativa i un altre va ser diagnosticat de síndrome antifosfolipídica. Dos pacients es van perdre en el seguiment (0.9%). Així doncs es van analitzar les dades de 208 pacients en el grup global. Com ja he mencionat, l'edat mitja era de 67.8 anys  $\pm$  12.4 anys; 120 (57.7%) eren homes. D'aquest global de pacients, 88 (42.3%) pacients presentaven taquicàrdia auricular en el registre holter de 24 hores que se'ls hi va fer durant la seva hospitalització i 120 pacients (57.7%) no presentaven cap alteració ni cap tipus d'arítmia en el holter. Tal com mostra la taula 1 amb les característiques basals dels pacients en els dos grups, es pot observar com no presentaven diferències significatives pel que fa al sexe, la hipertensió, la presència de Diabetes Mellitus, dislipèmia, antecedents d'ictus, malaltia coronària prèvia, funció renal o nombre total d'ESV en el holter. No obstant, sí que es van observar diferències pel que fa a l'edat (els pacients en el grup de taquicàrdia auricular eren més grans (72.9  $\pm$  8.4 anys vs. 64.1  $\pm$  13.5 anys,  $p < 0.001$  en el grup global i 72.5  $\pm$  8.7 vs. 64.5  $\pm$  13.4 anys,  $p < 0.001$  en el grup amb exclusió dels pacients anticoagulats) i tenien unes aurícules esquerres més grans (39.1  $\pm$  6.1 mm vs. 37.2  $\pm$  6.2 mm,  $p = 0.036$  en el grup global i 39.1  $\pm$  5.6 vs. 36.6  $\pm$  5.6 mm,  $p = 0.005$  en el grup amb exclusió dels pacients anticoagulats).

### **7.1.- Resultats després de 12 mesos de seguiment:**

Durant el primer any de seguiment, en el grup global (pacients anticoagulats i no anticoagulats), amb una n=208 pacients, i comparant amb el grup control, hi va haver més pacients del grup amb taquicàrdia auricular que van desenvolupar fibril·lació auricular [ 8 (9.1%) pacients amb taquicàrdia auricular vs. 0 (0%) pacients sense taquicàrdia auricular,  $p < 0.001$ ]. Van patir nous ictus un total de 21 (10%) pacients [13 (14.8%) pacients amb taquicàrdia auricular en el holter vs. 8 (6.7%) en pacients sense taquicàrdia auricular (OR: 2.42;95% CI:0.95-6.13;  $p=0.055$ )].

Un total de 6 pacients (2.9%) va morir per causes cardiovasculars [5 (5.7%) en el grup de pacients amb taquicàrdia auricular vs. 1 (0.8%) en el grup control (OR: 7.16; 95% CI: 0.82-62.48; $p=0.085$ )]. Totes les morts cardiovasculars van ser degudes a re-ictus fatals. La mortalitat global es va observar en 7 pacients (8%) del grup amb taquicàrdia auricular (5 morts per re-ictus, 1 mort per neoplàsia i 1 mort per hemorràgia cerebral) vs. 4 pacients (3.3%) en el grup sense taquicàrdia auricular (1 mort per re-ictus fatal, 1 mort per sèpsia, 1 mort per neoplàsia i una darrera de causa desconeguda) (OR: 2.5; 95% CI:0.71-8.84;  $p=0.209$ ).

Aquests 8 pacients que van presentar fibril·lació auricular durant els primers 12 mesos de seguiment, van iniciar anticoagulació de forma immediata després del diagnòstic de FA (2 d'ells formaven part del grup de 16 pacients anticoagulats ja des de l'esdeveniment índex per sospita de FA oculta tot i que no demostrada).

Si ens fixem en els resultats del grup excloent els pacients anticoagulats (n=192), comparat amb el grup control, hi va haver més pacients amb taquicàrdia auricular que van desenvolupar fibril·lació auricular “de novo” [6 (7.7%) pacients amb taquicàrdia auricular vs. 0 (0%), p=0.004]. Més pacients amb taquicàrdia auricular van presentar recurrència d’esdeveniments isquèemics cerebrals als 12 mesos de seguiment [13 (16.7%) pacients amb taquicàrdia auricular vs. 8 (7%) del grup control (OR: 2.65; 95% CI:1.042-6.73; p=0.035)]. Pel que fa a la mortalitat cardiovascular, aquesta també va ser superior de forma estadísticament significativa en el grup de pacients amb taquicàrdia auricular que en el grup control [5 (6.4%) vs. 1 (0.9%) (OR: 7.74; 95% CI: 0.886-67.59; p=0.041)]. Totes les morts cardiovasculars observades van ser degudes a re-ictus fatals. La mortalitat global va ser del 7.7% en el grup amb taquicàrdia auricular (5 morts per re-ictus fatal, 1 mort per neoplàsia) i en 4 pacients (3.5%) del grup control (1 mort per re-ictus fatal, 1 sèpsia, 1 neoplàsia i una mort de causa desconeguda) (OR: 2.29; 95% CI: 0.62-8.4; p=0.321).

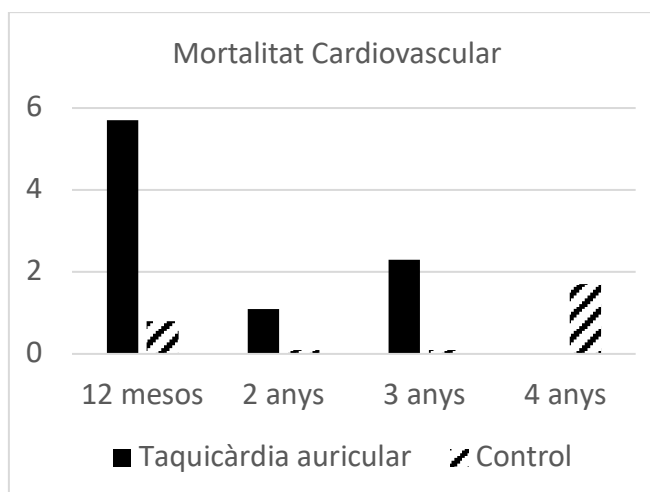
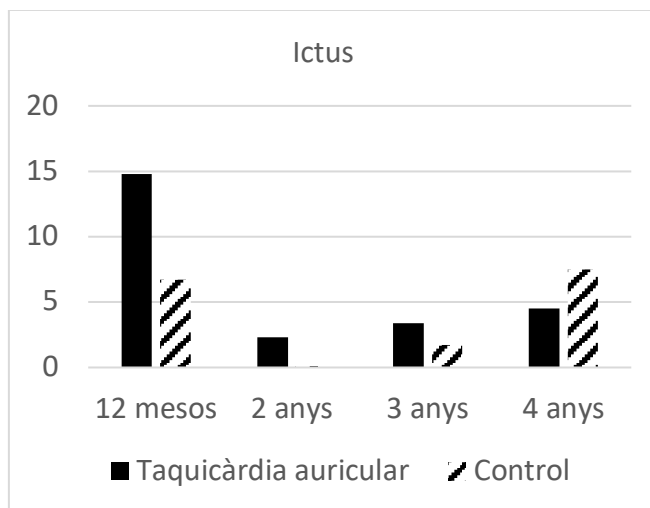
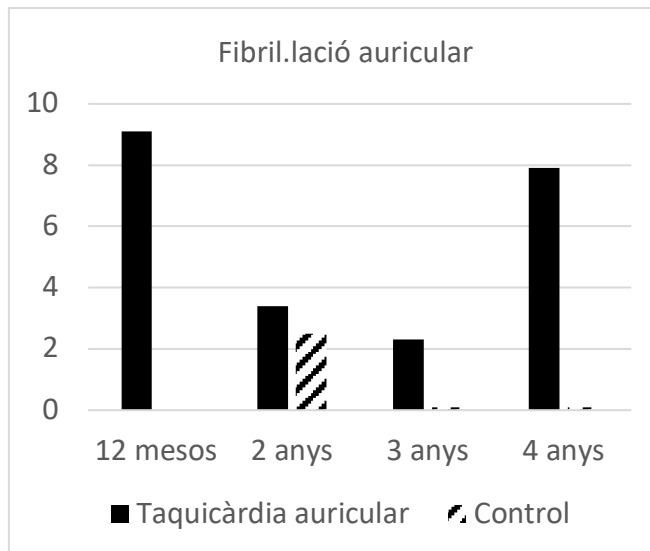
### **7.2.- Resultats després de 4 anys de seguiment:**

Després de 4 anys de seguiment, en el grup global (incloent els pacients anticoagulats), es van trobar diferències significatives únicament en la presència de fibril·lació auricular “de novo” [19 (21.6%) pacients amb taquicàrdia auricular vs. 5 (4.2%) pacients sense taquicàrdia auricular, p<0.0001]. Si ens fixem en el grup excloent els pacients anticoagulats, els resultats foren similars [11 (15.3%) pacients del grup amb taquicàrdia auricular vs. 5 (4.5%) del grup control, p=0.012]. No es van

observar diferències estadísticament significatives pel que fa a recurrència d'ictus ni en la mortalitat cardiovascular ni la mortalitat global, en cap dels dos grups.

És interessant observar que hi va haver 16 pacients addicionals que van presentar FA “de novo” als 4 anys de seguiment en comparació als que la van presentar als 12 mesos (11 més en el grup amb taquicàrdia auricular i 5 en el grup control). Si ens fixem en els 11 pacients del grup amb taquicàrdia auricular, 7 van rebre anticoagulació, 2 van rebre tractament antiagregant (un perquè no va voler tractament anticoagulant i un per alt risc de sagnat) i no es té informació sobre un pacient. El darrer pacient que falta, va presentar fibril·lació auricular “de novo” coincidint amb un re-ictus fatal i va morir durant l'hospitalització per aquest re-ictus, pel que no hi va haver temps d'iniciar el tractament anticoagulant. A part d'aquest cas, cap dels 10 pacients restants d'aquests 11 que van presentar FA en el seguiment, va patir cap ictus en el seguiment. Dels 5 pacients del grup control que van presentar FA en el seguiment a 4 anys, 4 van rebre tractament anticoagulant i un pacient va rebre tractament antiagregant (per alt risc de sagnat a criteri del metge tractant). Un d'aquests 4 pacients que va rebre tractament anticoagulant va patir un ictus isquèmic en el seguiment a pesar del tractament.

La figura 8 mostra la incidència dels esdeveniments en el seguiment complet (figura 8A mostra la incidència a cada any de seguiment i figura 8B mostra la incidència acumulada en el seguiment, ambdues expressades en percentatges).



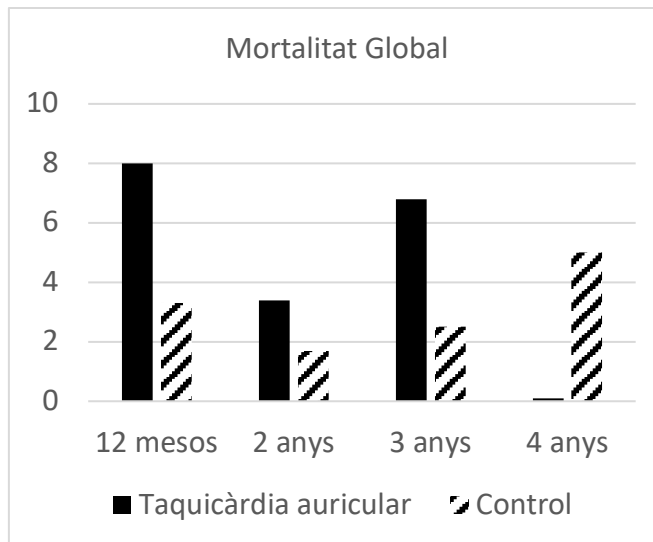
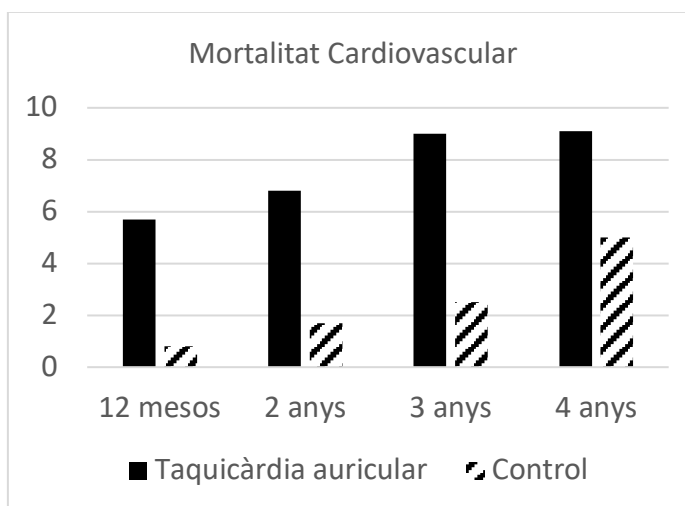
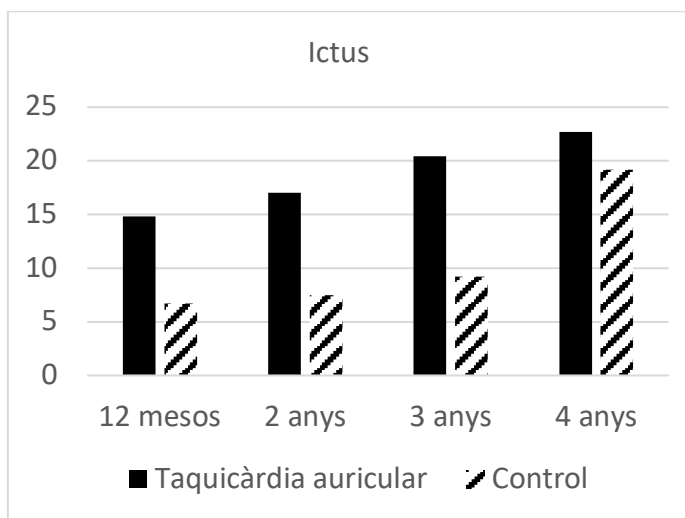
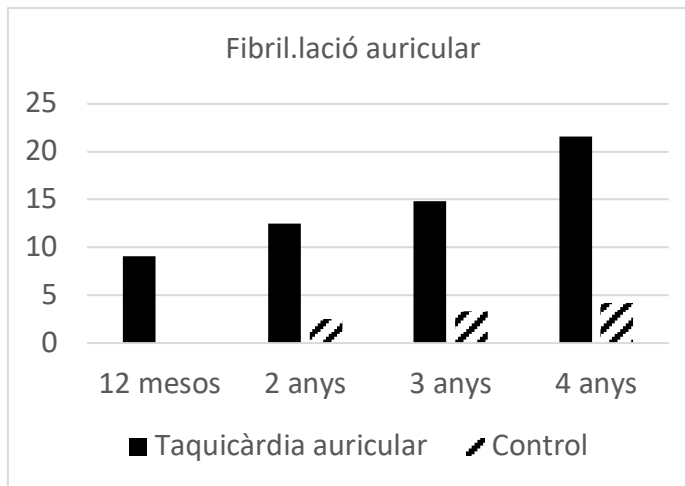


Figura 8A: Incidència dels events expressada en percentatges i desglossada a cada any de seguiment



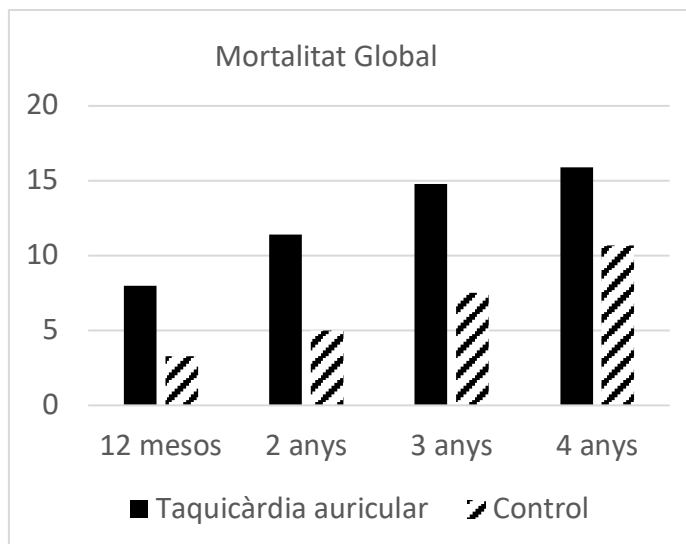


Figura 8B: Incidència acumulada (expressada en percentatges) dels events durant tot el seguiment.

### **7.3.-Resultats en els pacients en els quals es va prescriure anticoagulació a**

#### **l'alta hospitalària (n=16):**

Es va prescriure anticoagulació a l'alta hospitalària en un total de 16 pacients segons criteri del facultatiu tractant, per alta sospita, tot i que no confirmada, d'etiologia tromboembòlica de l'esdeveniment (10 del grup amb taquicàrdia auricular i 6 del grup control). En el seguiment d'aquest petit grup de pacients, es va observar l'aparició de FA de nova aparició només en aquells pacients que presentaven taquicàrdia auricular en el holter 24 hores inicial (2 als 12 mesos de seguiment i 2 als 4 anys de seguiment). No es van observar nous esdeveniments isquèmics dels pacients anticoagulats en el seguiment. Van ocórrer 2 morts cardiovasculars en el segon any de seguiment ( una hemorràgia cerebral i una insuficiència cardíaca terminal en un pacient amb estenosi aòrtica severa). La taula 2 mostra els principals resultats de l'estudi en els seguiment a 12 mesos i als 4 anys.



	Grup global			Grup excloent anticoagulats		
<b>Seguiment als 12 mesos</b>						
	Taquicàrdia auricular (n=88)	Control (n=120)	p	Taquicàrdia auricular (n=78)	Control (n=114)	p
Fibril.lació auricular,n (%)	8 (9.1%)	0 (0%)	<b>0.001</b>	6 (7.7%)	0 (0%)	<b>0.004</b>
Ictus,n (%)	13 (14.8%)	8 (6.7%)	0.055	13 (16.7%)	8 (7%)	<b>0.035</b>
Mortalitat cardiovascular,n (%)	5 (5.7%)	1 (0.8%)	0.085	5 (6.4%)	1 (0.9%)	<b>0.041</b>
Mortalitat global,n (%)	7 (8%)	4 (3.3%)	0.209	6 (7.7%)	4 (3.5%)	0.321
<b>Seguiment als 4 anys</b>						
	Taquicàrdia auricular (n=88)	Control (n=120)	p	Taquicàrdia auricular (n=78)	Control (n=114)	p
Fibril.lació auricular,n (%)	19 (21.6%)	5 (4.2%)	<b>0.001</b>	11 (15.3%)	5 (4.5%)	<b>0.012</b>
Ictus,n (%)	20 (22.7%)	23 (19.2%)	0.324	18 (25.0%)	22 (19.6%)	0.248
Mortalitat cardiovascular,n (%)	8 (9.1%)	6 (5.0%)	0.184	7 (9.7%)	5 (4.5%)	0.135
Mortalitat global,n (%)	14 (15.9%)	13 (10.7%)	0.186	12 (16.7%)	12 (10.7%)	0.172

Taula 2: Resultats als 12 mesos i als 4 anys de seguiment

Com es menciona en les característiques basals dels dos grups, existien diferències estadísticament significatives pel que fa a l'edat i pel que fa a la mida de l'aurícula esquerra. Es va fer una anàlisi estadística per valorar si aquests dos factors podrien representar factors de confusió pel que fa als esdeveniments que van mostrar diferències estadísticament significatives als 12 mesos de seguiment (desenvolupament de fibril·lació auricular tant en el grup global com en el grup excloent els pacients anticoagulats, re-ictus i mortalitat cardiovascular, aquests dos darrers en el grup excloent pacients anticoagulats). Després de realitzar el test de Mann-Whitney es va observar que no representaven factors de confusió en els resultats obtinguts en els esdeveniments clínics durant el seguiment en els que es van observar resultats estadísticament significatius (taula 3).

Grup global			Grup exclouent anticoagulats			
Fibril.lació auricular		p		Fibril.lació auricular		p
Absent	Present			Absent	Present	
n=200 70 [16-89]	n=8 75 [52-88]	0.338	<b>Edat</b>	n=186 70 [16-89]	n=6 72.5 [50-88]	0.581
n= 177 37 [24-55]	n=8 39.5 [34-45]	0.367	<b>Mida de l'AE</b>	n=164 37 [24-54]	n=6 39.5 [34-45]	0.421
			<b>Ictus durant el seguiment</b>			
				<b>No</b>	<b>Sí</b>	
			<b>Edat</b>	n=171 70 [16-89]	n=21 75 [43-85]	0.061
			<b>Mida de l'AE</b>	n= 150 37 [24-54]	n=20 38 [26-54]	0.546
			<b>Mortalitat cardiovascular</b>			
				<b>Absent</b>	<b>Present</b>	
			<b>Edat</b>	n=186 70 [16-89]	n=6 77 [66-81]	0.094
			<b>Mida de l'AE</b>	n=166 37 [24-54]	n=4 39 [31-45]	0.746

Taula 3: Test U de Mann-Whitney per edat i mida de l'aurícula esquerra expressada en mitjana [mínim-màxim] com a possibles factors de confusió pels resultats. (AE: Aurícula Esquerra).

## 8- DISCUSSIÓ:

### 8.1.- **CONEIXEMENT PREVI DELS ACV ISQUÈMICS:**

#### 8.1.1. Fisiopatologia i tipus:

Tal com s'ha descrit en l'apartat de definicions, els ACV isquèmics es produeixen per una reducció en el flux sanguini cerebral. Aquesta reducció del flux sanguini es pot donar per una disminució de la perfusió sanguínia sistèmica (bé sigui per hipotensió arterial severa, per pèrdua de volum sanguini o bé per insuficiència cardíaca severa), per una estenosi arterial o bé per una oclusió total d'un vas sanguini. Les principals causes de la isquèmia cerebral són la trombosi, embolització i infarts lacunars secundaris a obstrucció dels petits vasos sanguinis. És important conèixer l'etiologia del problema, en tant que influeix directament en el tipus de tractament.

Investigadors del TOAST Trial (26) classifiquen els ictus isquèmics segons la seva causa subjacent. Segons aquest sistema, els ictus isquèmics es classifiquen segons les següents categories: (taula 4).

- Aterosclerosi de grans artèries
- Cardioembolisme
- Oclusió de petits vasos (infarts lacunars)
- Ictus d'altres causes conegudes (patologia no ateroscleròtica)
- Ictus d'etiologia indeterminada:
  - . Dues o més causes identificables
  - . Avaluació negativa
  - . Avaluació incompleta

Taula 4: Classificació dels diferents subtipus d'ictus isquèmic agut (TOAST)

### -Aterosclerosi de grans vasos:

Representen la principal causa d'ictus isquèmics i fa referència a l'obstrucció del pas de sang deguda a un procés oclusiu dins d'un vas de sang. Aquesta obstrucció es pot donar de forma aguda o progressivament. En la gran majoria de casos, existeix un procés patològic subjacent, com l'aterosclerosi, que va causant l'estenosi del vas fins a comprometre'n la lliure circulació de la sang o, en alguns casos, l'adherència de les plaquetes a la placa d'ateroma provoca un gran tap de fibrina que porta a l'oclusió del vas. Habitualment aquest procés anomenat aterosclerosi, sol afectar els grans vasos extracranials i els petits vasos intracranials. (figura 9)

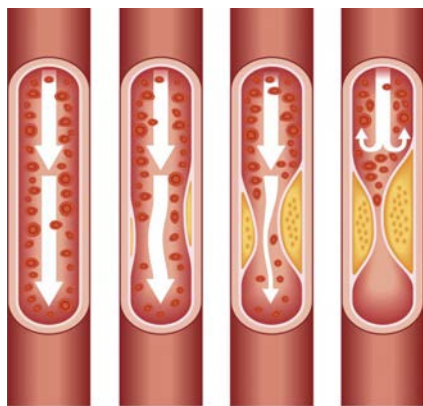


Figura 9: Esquema del procés d'aterosclerosi

### -Etiologia embòlica:

Representen aproximadament un 20% dels ictus isquèmics. Fa referència a la migració de material trombòtic format en una altra localització (habitualment intracardiaca, d'aquí el terme cardioembòlic) cap als vasos intracerebrals, causant l'obstrucció

d'aquests i la conseqüent isquèmia. En el cor, aquests trombes es solen formar a les vàlvules o bé a les càmeres cardíaca. Altres materials a part de trombe poden embolitzar, com ara tumors, èmbols sèptics, aire o inclús greix, produint els mateixos efectes. Els ictus embòlics tendeixen a ser més corticals (figura 10) i són més propensos a fer transformació posterior hemorràgica, probablement pel dany ocasionat sobre el vas per part de l'èmbol.

Els ictus cardioembòlics destaquen per produir, en general, unes seqüeles més greus i ser potencialment evitables amb l'ús adequat de tractament anticoagulant davant de situacions de risc que així ho requereixin.



Figura 10: Ictus cardioembòlics bilaterals (localització cortical)

-Infarts lacunars (oclusió de petits vasos):

Es produeixen com a resultat de malaltia de petit vas. La malaltia de petit vas habitualment es veu afectada per la hipertensió arterial crònica que porta a la hiperplàsia de la capa mitja arterial i al dipòsit de fibrina, portant a l'estenosi progressiva del vas i,

al final, a la seva oclusió. Els infarts lacunars es poden donar a qualsevol part del cervell però són més típics a l'àrea subcortical (fig.11)

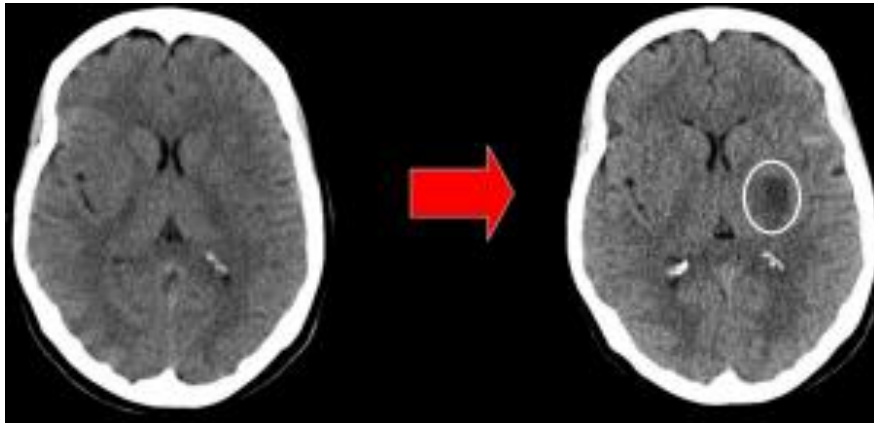


Figura 11: TC corresponent a infart lacunar per malaltia de petit vas (localització subcortical)

-Altres causes conegudes (patologia no ateroscleròtica):

Es tracta de patologia del sistema vascular cerebral, bé sigui hereditària o bé de causa adquirida. Dins aquest grup es predisposa a patir un accident cerebrovascular a qualsevol edat, però particularment en adults joves i en nens. Es divideixen en causes inflamatòries i no inflamatòries. Existeix una llarga llista de causes dins les quals les més freqüents serien la dissecció arterial (figura 12), la displàsia fibromuscular i la vasculitis.

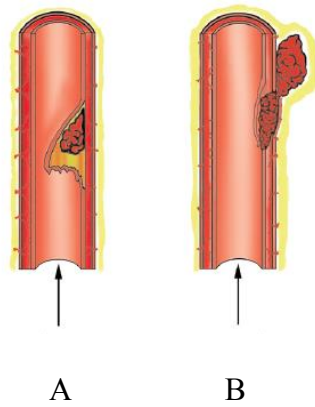


Figura 12: Esquema de dissecció arterial (A: sub-intimal i B: subadventicial), amb posterior trombosi i oclusió del vas

-Etiologia indeterminada (ictus criptogènic):

Els estudis que es realitzen en el context de l'ictus no arriben a aclarir la causa d'aquest. Actualment constitueixen al voltant d'un 10-15% del total dels accidents cerebrovasculars isquèmics (27).

Aquest tipus d'ictus es tractarà de forma més extensa en el punt 8.1.5.

8.1.2. **Diagnòstic:**

El diagnòstic inclou, com tota patologia, història clínica, exploració general i neurològica i exploracions complementàries. Dins les exploracions complementàries es realitzen proves d'imatge cerebral (Tomografia Computeritzada/Ressonància Magnètica Nuclear) pel diagnòstic per neuroimatge i, pel que fa al diagnòstic etiològic, les exploracions bàsiques que es realitzen són:



- . Ecografia Doppler de Troncs supraaòrtics: Per descartar patologia ateromatosa de grans vasos extracranials
- . Ecografia Doppler transcraneal: Per valorar estenosis intracranials, presència de circulació colateral o inclús, presència de Foramen oval permeable amb shunt dreta-esquerra mitjançant el test de microbombolles.
- . Proves cardiològiques bàsiques durant ingrés per descartar patologia cardioembolígena: ECG basal, Ecocardiograma-Doppler transtoràcic i, eventualment, transesofàgic i Holter 24 hores.

### 8.1.3. **Epidemiologia de l'accident cerebrovascular isquèmic a Espanya:**

Tal com hem dit anteriorment en l'apartat de la "Introducció", i extrapolant el que hem dit sobre la malaltia cerebrovascular a nivell mundial, a Espanya la patologia cerebrovascular es un causa molt freqüent d'hospitalització i morbiditat. Constitueix la segona causa de mortalitat en la població general i la primera en el sexe femení (INE 2015). Afegit a això, suposa un cost sanitari molt elevat, tant pel que fa a hospitalitzacions com pel que fa a cures posteriors a l'ictus en els pacients que hi sobreviuen, secundàries a les seqüeles ocasionades per aquest. I és una tendència a l'alça donat el progressiu envelliment de la població del país.

Diferents estudis han avaluat la incidència de la malaltia cerebrovascular a Espanya, tot i que presenten una gran variabilitat de metodologia entre ells (taula 5). És difícil trobar estudis en els que únicament s'avaluï la incidència de malaltia cerebrovascular isquèmica.

Un dels darrers estudis epidemiològics realitzats a Espanya (IBERICTUS) (7), va recollir casos d'accident cerebrovascular de 5 grans centres arreu d'Espanya, i es va estimar que a Espanya es produeixen 187 nous casos d'ictus per cada 100.000 habitants, amb una incidència major en homes que en dones i amb un pic màxim d'incidència entorn als 85 anys. Trenta casos per cada 100.000 habitants corresponen a AIT i 150 a ictus.

Centrant-nos en les diferents etiologies, i també segons l'estudi IBERICTUS (7), a Espanya un 81% dels ictus van ser isquèmics, un 16% van ser deguts a hemorràgia cerebral parenquimatososa i un 3% secundaris a hemorràgia subaracnoïdal. Dins dels ictus isquèmics, un 35% van tenir el seu origen en l'aterotrombosi de grans vasos, un 20% van ser cardioembòlics, un 18% lacunars o de petit vas, un 3% de causes menys freqüents i no aterotrombòtiques i fins un 24% van tenir causa indeterminada (criptogènics).

Pel que respecta a la mortalitat dels ictus, aquesta ha anat disminuint els darrers anys degut a la millora en les cures hospitalàries durant la fase aguda de l'ictus. La majoria de les morts, com és esperable, es donen en >65 anys (28) (fig 13).

Autor	Any	Lloc	Població de referència	Taxa d'incidència anual (casos/100000)
<b>Incidència d'ictus (isquèmic i hemorràgic)</b>				
Leno	1986-88	Cantàbria	11-50 anys	13,9
Caicoya	1986-88	Astúries	Tota la població	132
López Pousa	1990	Girona	Tota la població	174
Marrugat	2002	Catalunya	>24 anys	206
Díaz-Guzmán	2006	Multicèntric	>17 anys	155
<b>Incidència d'ictus isquèmic</b>				
Alzamora	2003	Santa Coloma	Tota la població	137
<b>Incidència de AIT</b>				
López Pousa	1990	Girona	Tota la població	64
Sempere	1992-94	Segovia	Tota la població	35
Matias Guiu	1989	Alcoi	>20 anys	280
Díaz-Guzmán	2006	Multicèntric	>17 anys	34

Taula 5: Taxa d'incidència d'ictus i AIT a Espanya fins l'any 2006

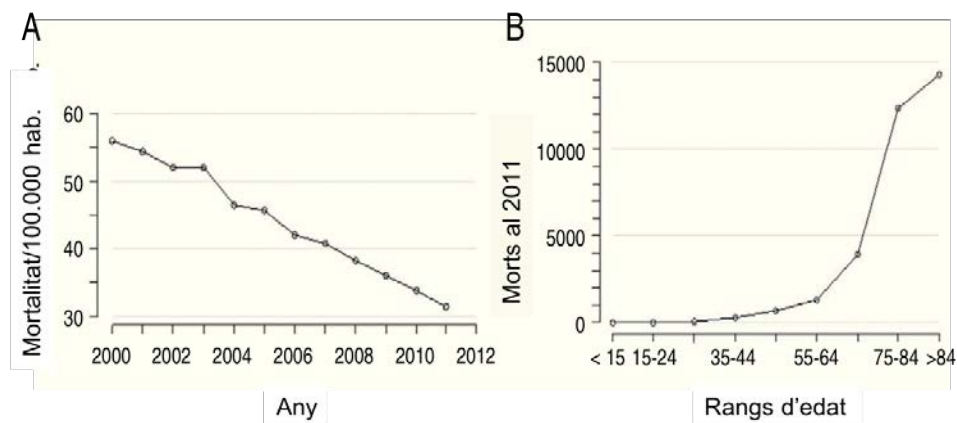


Figura 13: Taxes ajustades de mortalitat per malaltia cerebrovascular per cada 100.000 habitants-any. Traduït del “Centro Nacional de Epidemiología”.

Aquest descens en la mortalitat té un efecte paradoxal, i és l'augment en el grau de discapacitat permanent en els pacients que han sobreviscut a l'ictus, sobretot en gent

d'edat avançada, el que suposa una notable disminució en la qualitat de vida (29).

Aquest fet repercuteix directament en els costos econòmics que genera aquesta malaltia, tant pel que fa a l'hospitalització en sí (requeriment d'atenció especialitzada i intensiva les primeres 6 hores segons es va recomanar en la "Declaració de Helsingborg el 2006") (29), com pel que fa al període de cures post-hospitalització, el que suposa un important problema socio-econòmic. Sense entrar en detalls de xifres i tal com ja s'ha apuntat anteriorment en aquest treball, s'estima que, internacionalment, els costos directes de l'infart cerebral constitueixen el 3% de la despesa sanitària nacional, essent aquesta quantitat bastant similar en els diferents països (6). S'estima que a Espanya hi ha fins a 350.000 persones discapacitades per ictus, el que suposa, com ja hem dit, una important càrrega econòmica, que es mou dins els percentatges de despesa mencionats anteriorment.

#### 8.1.4. **Prevalença dels factors de risc cardiovascular en els pacients afectes d'accident cerebrovascular isquèmic en el nostre medi:**

El registre EPICES (30) és el major registre de pacients amb accident cerebrovascular de base hospitalària. En aquest registre es mostra la prevalença dels factors de risc per grups (fig 14). La hipertensió arterial va ser el factor més prevalent, tant en ictus isquèmics com hemorràgics. La malaltia arterial perifèrica i la hipertensió arterial foren els més associats als episodis aterotrombòtics. L'obesitat i la hipertensió arterial de nou, els més associats als ictus lacunars i, per acabar, la Fibril·lació auricular el factor més associat als ictus cardioembòlics.

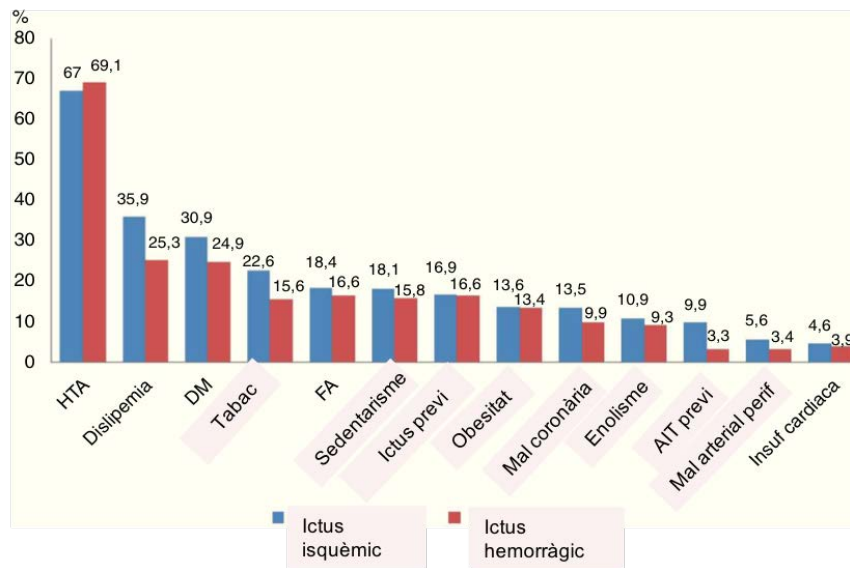


Figura 14: Prevalença dels factors de risc vascular segons el tipus d'ictus (isquèmic/hemorràgic). Traduït de: Arias-Rivas et al. Rev Esp Neurol;54:385-93(30)  
(HTA: Hipertensió arterial; DM: Diabetis Mellitus)

Varis estudis també posen de manifest que s'està lluny d'aconseguir un correcte control dels factors de risc vasculars en pacients amb malaltia cerebrovascular, així com també lluny d'aconseguir un tractament antitrombòtic correcte en aquest grup de pacients, amb una clara condició embolígena ja establerta, no només en prevenció secundària, sinó també en prevenció primària (31,32).

#### 8.1.5. **Ictus criptogènic: Etiologies possibles i diagnòstic:**

Quan estem davant d'un ictus catalogat com a criptogènic i, per tant, amb una avaluació diagnòstica bàsica inicial sense causa aparent, ens hem de plantejar fer estudis més

exhaustius, que poden aclarir un percentatge dels ictus inicialment criptogènics, tot i que no tots.

Dins les causes més freqüents aparegudes a posteriori en l'estudi dels ictus criptogènics trobem:

- a) Aterosclerosi oculta, incluint plaques inestables en vasos intracranials o cervicals, o plaques estenòtiques en vasos de difícil accés per imatge
- b) Arteriopaties no ateroscleròtiques com ara vasculitis o disseccions no constatades en l'exploració inicial
- c) Estats d'hipercoagulabilitat
- d) Etiologia cardioembòlica sense un factor de risc major per a embolisme cardíac (com ara fibril·lació auricular no detectada, miocardiopatia dilatada amb disfunció ventricular moderada)
- e) Embolismes paradoxals: Generats en el sistema venós, penetren a la circulació arterial a través del foramen oval permeable, defectes de septe interauricular, defectes de septe interventricular o a través de comunicacions extracardíaques tal com malformacions arterio-venoses

L'edat del pacient també ens pot influir sobre l'etiologia probable. Així doncs, en joves entre 18-30 anys, la dissecció és la causa més freqüent, però també podem trobar trombofílies i malalties cardíques congènites; entre 31-60 anys, l'ateromatosis incipient i cardiopaties estructurals solen ser les causes principals; i en majors de 60 anys, la causa més freqüent és, sense dubte, la presència de fibril·lació auricular oculta.

Un altre aspecte que ens pot donar informació sobre la possible etiologia de l'episodi és la topografia de les lesions en les proves de neuroimatge. També és cert que molt probablement existeixen més mecanismes no identificats fins el moment, que podrien

contribuir a l'etiologia d'aquest tipus d'accident cerebrovasculars, pendents encara de ser descoberts.

Si aprofundim més en les causes fins ara conegudes d'aquesta patologia tenim que:

- Embolismes de llocs no visibles intracardíacs o bé d'aorta: Són la majoria. Dins aquest grup trobem:

. *Fibril·lació auricular "oculta"*: Fa referència a la presència de fibril·lació auricular paroxística asimptomàtica en pacients sense història prèvia coneguda d'aquesta arítmia, la qual només és detectada mitjançant tècniques de monitorització cardíaca. L'estudi ASSERT (33), relacionava clarament la presència de fibril·lació auricular en pacients amb implant recent de marcapàs o desfibril·lador, descoberta de forma casual en la revisió dels dispositius, amb l'increment del risc d'ictus isquèmic o embolisme sistèmic.

. *Defectes de septe interauricular*: Les anormalitats del septe interauricular, inclòs el foramen oval permeable (FOP), els aneurismes de septe interauricular i els defectes de septe interauricular, han estat relacionats amb els ictus criptogènics, tot i que la fortalesa d'aquesta relació i la seva significació clínica és un tant incerta. Estarien dins el grup d'embolismes paradoxals (generats a sistema circulatori venós i pas a circulació arterial a través del defecte). El que és cert és que existeix un augment en la prevalença de FOP i defectes de septe interauricular en pacients amb ictus criptogènics, especialment en els pacients de menys de 55 anys (figura 15).

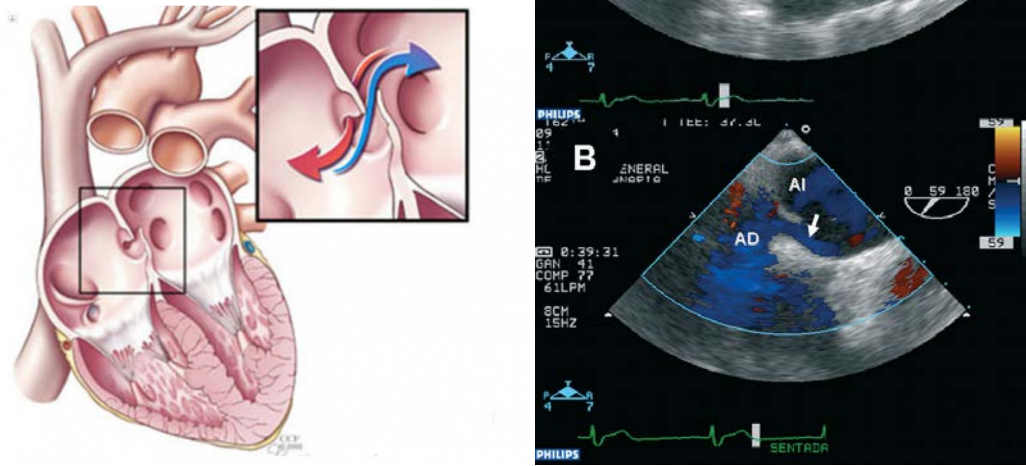


Figura 15: Esquema de Foramen oval permeable i la seva correspondència en imatge ecocardiogràfica transesofàgica

. *Embolisme aòrtic*: En aquest treball ja s'ha descrit anteriorment la relació de la presència de plaques d'aterosclerosi a aorta toràtica amb el risc potencial d'embolismes sistèmics, portant a ictus, accidents isquèmics transitoris o embolitzacions a altres llits arterials. El risc de tromboembolisme en pacients amb plaques aòrtiques està incrementat quan aquesta placa es complica o és complexa, definida com a placa de gruix  $>4$  mm o bé amb ulceració. Quan aquestes plaques estan situades a aorta toràtica proximal, el diagnòstic és més senzill. Ara bé, quan aquestes plaques estan situades a aorta distal, aquestes poden passar més desapercebudes i es creu que poden ser una de les causes d'ictus criptogènica, via flux retrògrad durant la diàstole.



- “Shunts” pulmonars: Els “shunts” intrapulmonars dreta-esquerra secundaris a malformacions artèrio-venoses també han estat associats amb ictus criptogènics.
- Plaques ateroscleròtiques subestenòtiques: Sobretot si aquestes són inestables.

**-Diagnòstic:**

El diagnòstic d'ictus criptogènic és un diagnòstic d'exclusió, en el que s'hi arriba descartant les principals causes d'ictus isquèmic després d'una avaluació estàndard de l'episodi. Com ja he comentat abans, l'edat a la qual es presenta l'ictus, després de no trobar-ne una causa clara, ens pot orientar cap a l'etiologia més probable d'aquest.

Els criteris establerts pel diagnòstic dels ictus criptogènics o de causa indeterminada es resumeixen en la taula 6

1. Ictus isquèmic diagnosticat per TAC o RMN no lacunar
2. Absència d'aterosclerosi intra o extracranial causant de $\geq 50\%$ d'estenosi luminal
3. Absència de factors de risc majors per embolisme *
4. Absència d'altres causes identificables d'ictus (arteritis, dissecció, vasoespasme, ús de drogues)

Taula 6: Criteris diagnòstics d'ictus criptogènic segons “Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group”

\*Fibril·lació auricular paroxística o permanent, Flutter auricular, trombe intracardíac, pròtesi valvular, mixoma auricular o altres tumors cardíacs, estenosi mitral, infart agut de miocardi recent (<4 setmanes), fracció d'ejecció del ventricle esquerre <30%, vegetacions valvulars o endocarditis infecciosa.

Les proves bàsiques que s'inclouen en l'avaluació inicial de l'ictus ja han estat descrites anteriorment. En els ictus criptogènics, però, potser s'ha de fer més èmfasi en l'avaluació cardíaca i aòrtica, doncs, com ja hem dit, són les fonts més probables d'èmbols que poden provocar l'accident cerebrovascular.

A part de l'avaluació bàsica amb electrocardiograma, monitorització cardíaca les primeres 24 hores post-ictus i l'ecocardiograma, ens podem plantejar fer una avaluació més avançada, que inclou:

. *Ecocardiograma transesofàgic*: Sobretot útil per localitzar la naturalesa i localització del trombe en les següents circumstàncies:

- Pacients de <45 anys sense cardiopatia estructural
- Pacients amb una probabilitat pre-test elevada per cardioembolisme en els quals l'ecocardiograma transtoràcic no ha mostrat res. En aquests casos cal fer un estudi amb injecció de sèrum salí agitat en repòs i després de maniobres de Valsalva
- Pacients amb fibril·lació auricular i sospita de trombe a orelleta esquerra
- Pacients portadors de pròtesis valvulars mecàniques
- Pacients amb sospita de patologia aòrtica

. *Monitorització cardíaca perllongada*: Sobretot per poder detectar fibril·lació auricular paroxística, que en moltes ocasions és curta, asimptomàtica i rarament detectable en un Holter estàndard de 24 hores de gravació. La millor forma de monitorització prolongada no està ben establerta, tot i que, en tot cas, es suggereix considerar-la més 72 hores.

. *Imatge cardíaca avançada*: Especialment la cardio-ressonància magnètica, de cara a identificar fonts d'embolismes que ens han pogut passar desapercebudes per ecocardiograma, com ara trombes a ventricle esquerre, no compactació de ventricle esquerre o plaques d'ateroma aòrtiques complexes.

. *Estudis vasculars*: Per detecció de malaltia de petit vas com vasculitis o plaques d'ateroma subclíniques (angiografia).

. *Proves hematològiques*: Per la detecció d'estats d'hipercoagulabilitat (síndrome antifosfolipídica o hiperhomocisteïnèmia), sobretot en aquells ictus criptogènics ocorreguts en gent jova, amb clínica compatible amb lupus o amb events trombòtics venosos i/o arterials inexplicables. Així mateix també es pot fer detecció per altres estats d'hipercoagulabilitat, com ara la mutació en el factor V de Leiden, la mutació en el gen de la protrombina, la deficiència de proteïna S o C o la deficiència d'antitrombina.

Així mateix, en aquells pacients amb clínica sistèmica compatible amb vasculitis, caldria fer un estudi immunològic complet.

. *Avaluació especialitzada*: En aquells casos d'ictus criptogènic recurrent caldria fer un estudi exhaustiu de rares causes genètiques i/o adquirides:

- Proves de detecció de processos neoforimatius malignes

- Testos de detecció genètica de síndromes associades a l'ictus: Malaltia de Fabry, encefalopatia mitocondrial amb acidosi làctica (MELAS), arteriopatia cerebral autosòmica recessiva amb infarts subcorticals i leucoencefalopatia (CADASIL), i altres.
- Punció lumbar
- Biòpsia cerebral (vasculitis, limfoma intravascular o causes infeccioses)
- Estudis destinats a detectar malformacions artèrio-venoses pulmonars (ecocardiograma transtoràcic amb sèrum agitat, TAC toràcic o bé angiografia pulmonar)

## **8.2.- CONEIXEMENT PREVI DE LES ARÍTMIES RELACIONADES AMB ELS ACV ISQUÈMICS:**

### 8.2.1. **Fibril·lació auricular:**

#### a) Mecanismes:

##### 1) Factors de l'aurícula:

. *Canvis fisiopatològics que precedeixen a la fibril·lació auricular:* Qualsevol tipus de cardiopatia estructural pot desencadenar un procés lent però progressiu de remodelatge estructural tant a les aurícules com als ventricles. A nivell de l'aurícula aquest remodelatge ve marcat per la proliferació i diferenciació de fibroblastes en miofibroblastes i per l'augment en el dipòsit de teixit connectiu i fibrosi. Aquest remodelatge auricular produeix una dissociació elèctrica entre els feixos musculars i una heterogeneïtat de la conducció local que facilita l'inici i perpetuació de la FA.

## 2) Mecanismes electrofisiològics:

. *Mecanismes focals:* Els mecanismes cel.lulars de l'activitat focal poden incloure tant l'activitat desencadenada com la reentrada. Degut als canvis estructurals de l'aurícula i a l'orientació de les fibres de miòcits, les venes pulmonars tenen un potencial major per iniciar i perpetuar les taquiarítmies auriculars.

. *Hipòtesi de múltiples ones:* Segons aquesta teoria la FA es perpetua per una conducció continua de vàries ones independents que es propaguen per la musculatura auricular seguint un patró caòtic. Els fronts d'ona de FA pateixen contínuament interaccions amb altres ones, el que produeix una fractura i generació de nous fronts d'ona. (figura 16)

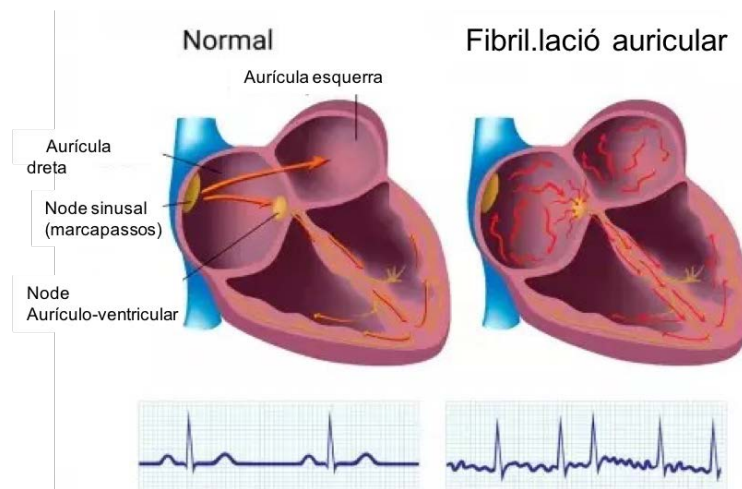


Figura 16: Esquema de conducció normal (sinusal) i a la dreta esquema de FA

## 3) Predisposició genètica:

La FA té un component familiar, sobretot la iniciada a edats joves (34). Moltes síndromes cardíques hereditàries han estat associades amb la FA, com ara la síndrome de QT llarg, o del QT curt, la síndrome de Brugada, la miocardiopatia hipertròfica, i moltes més (35). Altres formes familiars de FA estan associades a mutacions en el gen

que codifica el pèptid natriurètic atrial, fonamentalment, o en gens que codifiquen els canals iònics (36).

*b) Repercussió clínica de la FA:*

La presència de FA comporta diferents repercussions, tant hemodinàmiques com trombòtiques, a nivell general.

A nivell hemodinàmic, la caiguda en FA produeix pèrdua de contracció auricular coordinada, freqüències ventriculars elevades i irregularitat en la resposta ventricular i reducció del flux sanguini miocàrdic. A llarg termini pot provocar miocardiopatia auricular o ventricular. Es calcula que la pèrdua aguda de la funció mecànica auricular coordinada després de l'inici de FA redueix el cabal cardíac en un 5-15%.

Així mateix, la FA comporta risc de tromboembolisme. El risc d'accident cerebrovascular i embòlia sistèmica en pacients en FA està lligat a diversos mecanismes fisiopatològics subjacents (37). Es produeix una estasi de sang dins l'aurícula esquerra, especialment a l'orelleta esquerra (figura 17). L'orelleta esquerra és la font dominant d'embòlia (>90%) en la FA no valvular (37). També es produeixen anomalies dels elements sanguinis (cèl.lules o factors humorals) i es produeix activació plaquetària i hemostàtica, així com inflamació i alteracions del factor de creixement (37). De tot això es dedueix que la FA incrementa la mortalitat i la morbiditat de les persones. A més a més, des del punt de vista clínic, diversos estudis epidemiològics han demostrat que la FA multiplica per 2-6 vegades la probabilitat de patir un ictus i per 1,5-2,2 vegades la mortalitat (38,39). Així mateix, els ictus per FA també causen un elevat grau de discapacitat i una major tendència a la recurrència que l'observada en pacients sense

aquesta arítmia (40). Així doncs, el seu correcte maneig és de vital importància per a qualsevol societat i sistema sanitari.

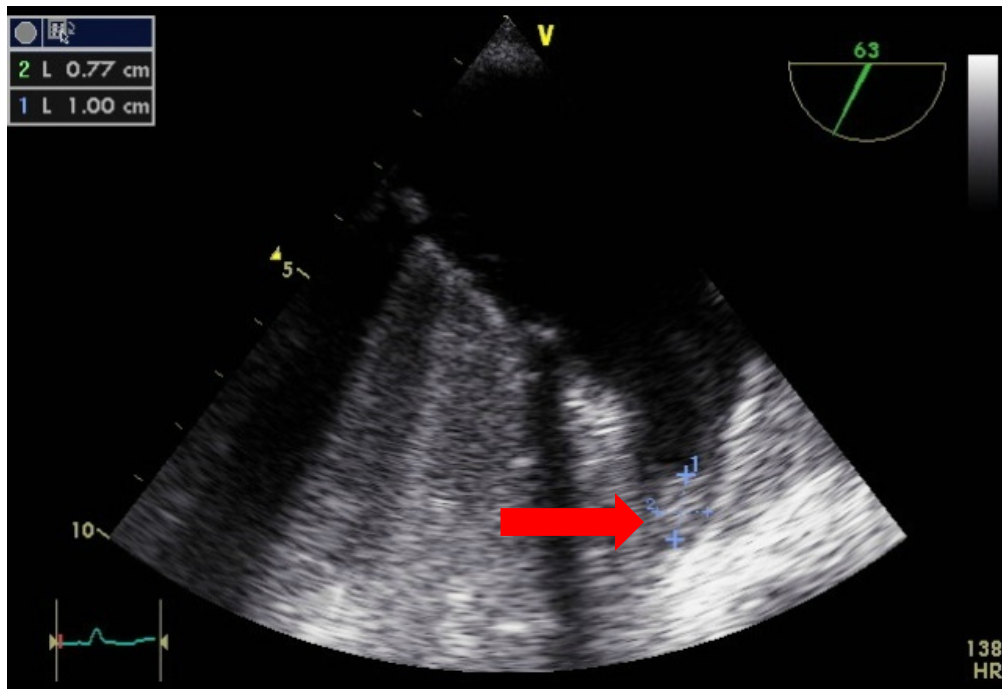


Figura 17: Imatge de trombe a orelleta esquerra per ecocardiografia transesofàgica (fletxa)

c) Classificació de la fibril·lació auricular i història natural:

La fibril·lació auricular pot presentar-se des d'episodis curts en el temps i poc freqüents, fins a episodis més perllongats i més freqüents.

Presenta, així mateix, un caràcter evolutiu, pel que parlem de diferents tipus de FA, depenent de les seves característiques de presentació i durada de l'arítmia:

. Fibril·lació auricular paroxística: Es tracta d'episodis autolimitats, habitualment de menys de 48 hores de durada.

Fibril·lació auricular persistent: Quan té una durada de més de 7 dies o requereix cardioversió elèctrica o farmacològica per la seva reversió.

Fibril·lació auricular persistent de llarga durada: Quan presenta una durada de més d'un any en el moment que es decideix fer una estratègia de control del ritme.

Fibril·lació auricular permanent: Quan l'arítmia és acceptada pel pacient (i el metge) i no es preveu fer cap mena d'intervenció de control de ritme.

(la figura 18 mostra un esquema dels diferents tipus de FA)

Menció a part mereix fer la fibril·lació auricular silent (asimptomàtica), que es pot presentar en qualsevol de les formes de FA descrites anteriorment i que, habitualment, es manifesta clínicament com a una complicació de la FA, bé sigui en forma d'accident cerebrovascular com taquimiocardiopatia.

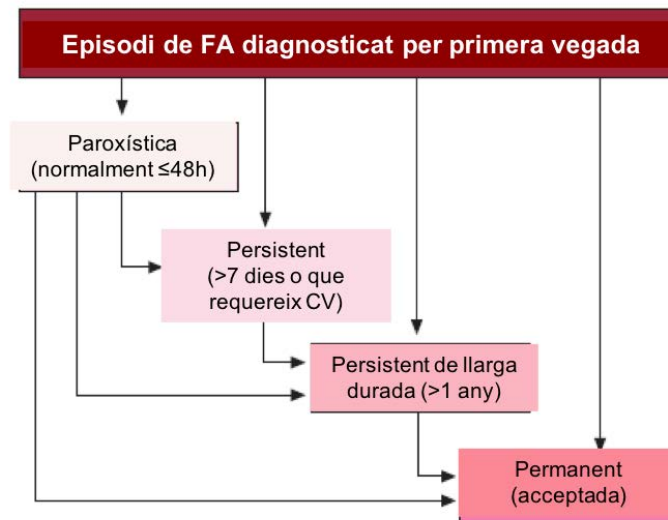


Figura 18: Nomenclatura utilitzada per definir els diferents tipus de FA

(Traduït de: Martínez-Rubio A, et al. Rev Esp Cardiol supl 2013; 13(C): 1-2).



Estudis observacionals en diferents països han constatat que la forma més freqüent de FA en pacients hospitalitzats és la FA permanent, que ocorre en el 40-50% dels pacients, seguida de la forma paroxística i persistent, que ocupen un 20-30% dels casos (41-45). Els diferents tipus de FA s'associen a diferents perfils de pacient i, també, a diferents pronòstics a llarg termini. Estudis epidemiològics han demostrat que la història natural de la FA inicialment sol començar amb una forma paroxística i acabar en una FA permanent. Es sol observar un pic de FA paroxística en el primer any del diagnòstic que evoluciona cap a més freqüència dels episodis fins a fer-se permanent, depenent del perfil clínic del pacient i del maneig mèdic d'aquest.

Segons alguns estudis publicats (46), durant el primer any, la FA evoluciona a la forma permanent en aproximadament un 4% dels pacients que són tractats en centres terciaris amb unitats d'arítmies especialitzades, i en un 9% aproximadament dels pacients tractats per medis convencionals. Amb el temps, aquesta evolució es fa menys evident, tot i que es manté constant. Particularment, aquesta evolució cap a FA permanent és més lenta en les formes paroxístiques i més ràpida en la forma persistent.

Concretament a Europa, els investigadors de l'Euro Heart Survey, han constatat una evolució cap a fibril·lació auricular permanent en un 15% dels pacients amb FA paroxística i en un 30% dels pacients amb FA persistent (47).

Les variables que s'han associat de forma independent a la progressió cap a la forma permanent de la fibril·lació auricular han estat l'edat, la dilatació de l'aurícula esquerra, la manca de tractament amb fàrmacs antiarítmics, els marcapassos en mode VVI, la presència de malaltia valvular significativa, insuficiència cardíaca, hipertensió arterial o malaltia pulmonar obstructiva crònica. En aquest aspecte, s'ha acotat una escala de risc per valorar la probabilitat o bé el risc de desenvolupar FA permanent, anomenat el

“HATCH score” , que representa un acrònim per “heart failure”, “age”, “previous transient ischemic attack”, “chronic pulmonary disease” “hypertension” (48).

d) Clinica de la fibril.lació auricular:

La Fibril.lació auricular normalment s’associa a símptomes, que en algunes ocasions poden ser incapacitants, resistents a tractament mèdic, i que requereixin ablació amb catèter.

La simptomatologia més freqüent associada a la fibril.lació auricular consta de:

Palpitacions (42-55% dels casos), astènia en 15-49% dels casos, dispnea en un 24-49% dels casos i angina en un 10-20% dels casos (49).

Tenim una taula d’avaluació dels símptomes derivats de la fibril.lació auricular de la EHRA (European Heart Rythm Association) (taula 7).

<b>Grau EHRA</b>	<b>Definició</b>
<b>EHRA I</b>	Sense símptomes
<b>EHRA II</b>	Símptomes lleus: l'activitat diària no està afectada
<b>EHRA III</b>	Símptomes greus: l'activitat diària normal està afectada
<b>EHRA IV</b>	Símptomes incapacitants: s'interrumpeix l'activitat diària normal

Taula 7: Puntuació EHRA dels símptomes relacionats amb la fibril·lació auricular

No obstant, existeix un percentatge no menyspreable de pacients que no presenten simptomatologia derivada de la FA, i que aquesta passa totalment desapercebuda. Aquest grup de pacients representaria un 12-25% del total. (41). És molt important tenir en compte aquest grup de pacients, en tant que poden presentar complicacions tromboembòliques sense haver pogut prendre mesures preventives prèviament donada la desconexença de la seva existència, i, d'aquesta manera, debutar amb simptomatologia embòlica greu.

La majoria de pacients tenen un grau de puntuació EHRA entre II-IV. Normalment els pacients afectes de fibril·lació auricular permanent presenten de forma més habitual dispnea, fatiga o bé astènia, i la majoria de pacients afectes de fibril·lació auricular paroxística presenten més freqüentment clínica de palpitations. Les altes taxes de recurrència, símptomes discapacitants i seqüeles clíniques devastadores de la FA (ictus, insuficiència cardíaca, complicacions derivades de fàrmacs antiarítmics,

intervencionisme,...), contribueixen de forma notable a l'ús de recursos i generen un alt impacte sanitari, com ja explicaré més endavant.

e) Tècniques electrocardiogràfiques de detecció i monitorització de la FA:

Primer de tot cal tenir en compte que la intensitat i la durada de la monitorització de la FA s'ha de determinar segons la necessitat clínica per establir el diagnòstic, i ha d'estar dirigida fonamentalment per l'impacte clínic de la FA. En aquest context, establim diferents grups de pacients:

1) *Pacients amb sospita de FA no diagnosticada:*

El primer pas per diagnosticar la FA és la realització d'un electrocardiograma de 12 derivacions. Si tenim presència de símptomes clínics, com ara palpitations o dispnea, s'haurà de fer una recerca més activa de la FA, incloent tècniques de monitorització de 24 hores o més, o inclús plantejar-se la col.locació de holter implantable, sobretot en aquells pacients molt simptomàtics (EHRA IV) i pacients amb síncope recurrents o aquells amb potencial indicació d'anticoagulació, com ara els pacients amb ictus criptogènic.

2) *Pacients que han sobreviscut a un accident cerebrovascular:*

Els electrocardiogrames seriatos en aquests pacients arriben a detectar FA en un 24% dels casos aproximadament (50), amb una gran variabilitat depenent de la durada i el mètode de monitorització. La detecció de FA no és infreqüent en pacients que han sobreviscut a un ictus però és més freqüent en pacients amb ictus criptogènic que porten monitorització cardíaca amb

gravació contínua durant setmanes (19,20). Donat que les tècniques de monitorització perllongada són costoses i no a l'abast de tots els centres, aquest treball expressament s'ha centrat en l'avaluació més habitualment disponible (Holter de 24h), inclús en petits centres hospitalaris.

### 3) *Pacients amb FA coneguda:*

Quan es sospiten altres arítmies relacionades o bé símptomes relacionats amb el tractament, s'ha de considerar la possibilitat de monitorització amb Holter o altres sistemes externs de gravació d'esdeveniments. En pacients sota tractament per control de la freqüència o el ritme cardíac i sense altra simptomatologia relacionada, ni amb l'arítmia ni amb el tractament d'aquesta, caldrà realitzar un electrocardiograma de 12 derivacions a intervals regulars.

#### *. Eines per la monitorització no contínua de l'electrocardiograma:*

Inclou el electrocardiograma de 12 derivacions, el Holter (des de 24 hores a 7 dies) i els registres transtelefònics, dispositius activats pel pacient, dispositius activats automàticament i gravadores de bucle externes. En la FA paroxística, la monitorització prolongada no contínua pot facilitar-ne la detecció. S'ha estimat que el registre holter de 7 dies o el de 24 hores i el Holter d'events activat per símptomes, poden documentar l'arítmia en un 70% dels pacients amb FA i que el seu valor predictiu negatiu per l'absència de FA estaria entre un 30-50% (51). Això és especialment útil en aquells pacients que han sobreviscut a un ictus, sobretot si la causa és desconeguda. La figura 19 mostra el dispositiu del Holter i un registre amb 3 canals amb detecció de FA.

. *Eines per la monitorització contínua de l'electrocardiograma:*

També existeixen dispositius per fer una monitorització contínua de l'electrocardiograma i, per tant, poder detectar FA en un percentatge més elevat de pacients, tot i que actualment no s'utilitzen de forma rutinària per la monitorització de la FA (holters implantables, telemetries).

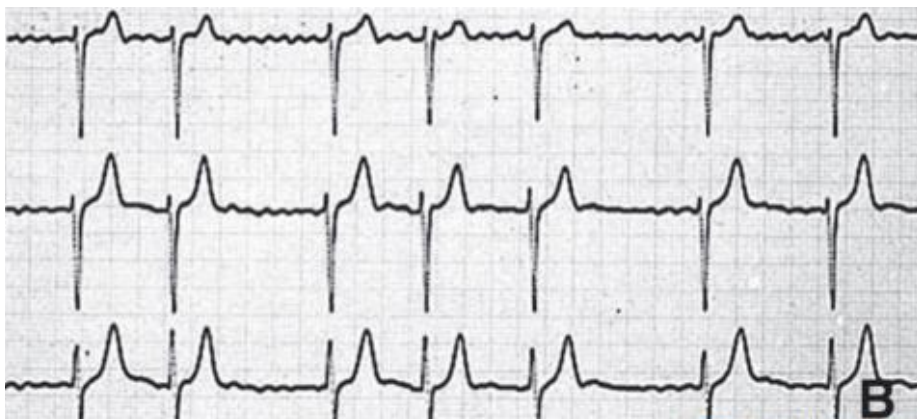


Figura 19: Dispositiu i gravació per Holter que mostra fibril·lació auricular

f) Epidemiologia de la Fibril·lació auricular en el nostre medi:

La fibril·lació auricular és l'arítmia crònica més freqüent. Presenta una prevalença global d'uns 400-450 casos/100.000 habitants i s'estima que a Catalunya afecta aproximadament entre uns 30-36.000 habitants. Es tracta doncs, d'un problema de grans magnituds.

En línies generals afecta a un 1-2% de la població (52,53), i està previst un increment de la seva incidència en els propers anys (53), amb estimacions que parlen de possible doblament en els propers 50 anys (53,54). La FA es pot mantenir sense diagnosticar durant molt de temps (FA silent) i hi haurà molts pacients amb FA que mai acudiran a un hospital. En aproximadament un terç del total de pacients amb aquesta arítmia, el propi pacient no és conscient de la presència d'aquesta, per estar totalment asimptomàtics. Per tant, tot fa pensar que la prevalença "real" de la FA estigui més propera al 2% de la població que no pas a l'1%. Aquesta tendència a l'alça en la incidència ve determinada, sobretot, per l'augment en la longevitat de la població i del grau de control dels factors de risc cardiovascular, en especial la hipertensió arterial.

Aquest augment previst d'incidència i prevalença de la FA està íntimament lligat amb l'edat de la persona, tal com han constatat diferents estudis. El risc de patir FA al llarg de la vida està entorn al 25% en les persones que han arribat a l'edat de 40 anys (55). i sembla ser, així mateix, que la pràctica esportiva (> 1500 hores durant tota la vida d'una persona), afavoriria l'aparició de fibril·lació auricular (56). La figura 20 mostra l'evolució de la prevalença de la FA en relació amb l'edat.

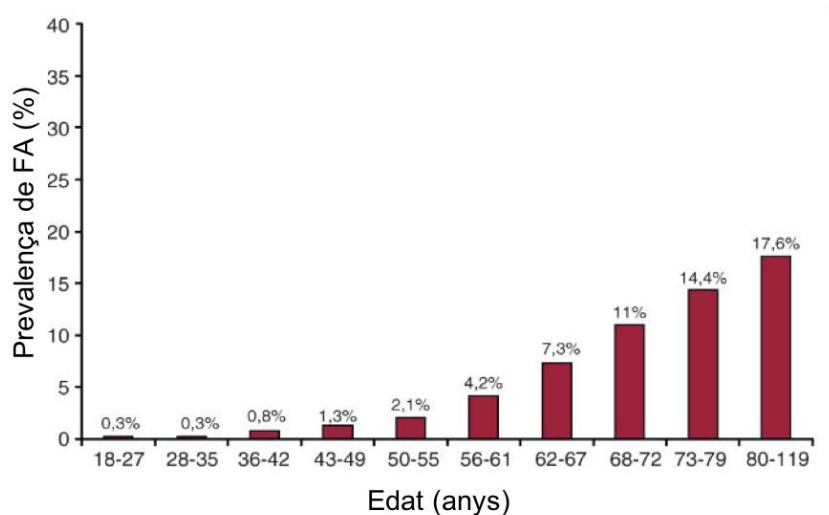


Figura 20: Percentatges de prevalença de FA depenent de l'edat. Traduït de:  
Martinez-Rubio A. et al. Rev Esp Cardiol supl 2013; 13(C): 3-8

A Espanya, i segons resultats d'alguns estudis, com l'estudi ESFINGE, s'indica que fins un 31% dels pacients hospitalitzats als serveis de medicina interna i geriatria presenten fibril·lació auricular (57). També representen un nombrós nombre de pacients atesos a Atenció Primària, concloent doncs, que es tracta d'una arítmia que causa molt altes despeses sanitàries.

Varis estudis en el nostre medi han establert la prevalença de FA, basant-se sobretot en dades recollides de pacients visitats a l'Atenció Primària (56, 58-63).

La taula 8 recull aquests citats estudis, amb la prevalença obtinguda de les dades recollides.



	Subjectes	Edat (anys), mitja	Percentatge
VAL-FAAP	119.526	52,9	6
CARDIOTENS	32.051	68,4	4,8
PREV-ICTUS	7.108	71,9	8,5
BARBANZA	6.325	54	4
FAPRES	1.028	72,8	10,3
PREHVIA	570	65	5,1

Taula 8: Edat i percentatges de pacients amb fibril·lació auricular atesos a Assistència Primària a Espanya

L'estudi CARDIOTENS (58) va incloure 32.051 pacients visitats en el mateix dia per 1.159 metges d'atenció primària (79%) i cardòlegs (21%). La prevalença de FA va ser del 4,8% del total, percentatge que es va elevar fins un 25% en aquells pacients que presentaven malaltia cardiovascular prèvia. Entre els pacients amb FA, un 25% eren hipertensos.

L'estudi PREV-ICTUS (59) va mostrar una prevalença de FA del 8,5% en una mostra de població espanyola de més de 60 anys. Aquesta prevalença era major en homes que en dones i s'incrementava proporcionalment amb l'edat. Així doncs, els individus de 60-64 anys tenien una prevalença de FA del 4,2% i en els de més de 85 anys arribava a un 16,5%. L'estudi va mostrar una potent associació entre la FA i la malaltia cardiovascular, la hipertensió arterial, l'edat i la hipertròfia ventricular esquerra.

L'Estudi OFRECE (62), promogut per l'agència d'investigació de la "Sociedad española de cardiologia" es va iniciar l'any 2009. Des de llavors ha analitzat 8400 individus de més de 40 anys atesos a l'Atenció Primària. Es va observar que el 4,9% patia Fibril·lació auricular (el 4,4% ja coneguda i el 0,5% no coneguda). La majoria tenia FA permanent (66%), el 23% paroxística i el 11% persistent. L'edat era un clar factor d'augment de la prevalença, tal com ja havia estat observat en altres estudis.

Finalment, l'estudi PREHVIA (63) realitzat a Andalusia, ha descrit la prevalença de FA del 5,1% en una mostra de 570 pacients hipertensos reclutats de forma aleatòria i proporcional a la distribució de la població per províncies.

En resum doncs, es pot dir que la prevalença de FA a Espanya és elevada i concordant amb altres poblacions i, extrapolant les dades de l'estudi OFRECE (62), podríem estimar que la prevalença de FA a Espanya estaria entorn a més d'un milió de persones, de les quals aproximadament uns 100.000 individus estarien sense diagnosticar (62).

(figura 21)

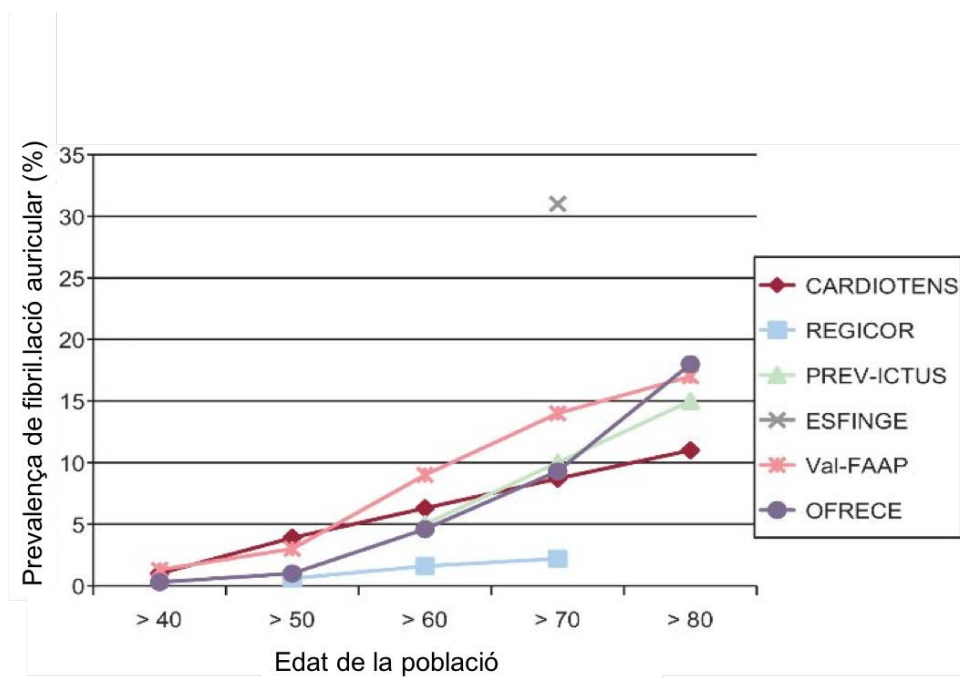


Figura 21: Prevalences aproximades de la FA a Espanya, recollides en diferents poblacions dels diferents estudis citats al text.

g) Patologia cerebrovascular relacionada amb la FA:

Tal com ja he parlat anteriorment, la fibril·lació auricular està relacionada amb events tromboembòlics, entre ells d'accident cerebrovascular (ACV) isquèmic. La FA no valvular és la causa cardíaca més freqüent associada als ictus, prop del 50%. El risc d'ictus en pacients amb FA és de 5-7 vegades superior que el de la població similar sense aquesta arítmia. Els mecanismes pels quals la FA provoca accidents cerebrovasculars isquèmics ja han estat descrits anteriorment.

Els ACV secundaris a FA habitualment són greus i produeixen un alt grau de discapacitat a llarg plaç o inclús, la mort. S'estima que aproximadament 1 de cada 5 events cerebrovasculars són deguts a la FA (20%), i aquest percentatge s'eleva fins a un 25% en pacients de més de 80 anys. A més a més, la FA "silent" no diagnosticada és una causa probable d'alguns ACV criptogènics. Pel que fa a risc embolígen, la FA paroxística comporta el mateix risc que la FA persistent o la permanent.

Fa anys es va realitzar l'estudi de Framingham, en el que es va observar que la presència de FA comportava un augment de 5 vegades el risc de presentar un ACV (8). En aquest estudi es va fer un seguiment cada 2 anys de pacients (homes i dones) sense patologia cardiovascular (incloent FA) en el moment de la inclusió a l'estudi. Es va voler observar el desenvolupament d'alguna patologia cardiovascular en aquest grup de pacients. Un seguiment de 34 anys d'aquest estudi, que va incloure 5070 participants, va avaluar l'impacte de diferents patologies cardiovasculars, inclosa la FA, en la incidència d'ictus. En una comparació de la incidència d'ictus als 2 anys, ajustada a l'edat, per 1.000 habitants amb i sense FA, aquells amb FA van presentar una

probabilitat 5 vegades superior de patir un ictus isquèmic en comparació amb aquells que no presentaven FA (la figura 22 mostra un gràfic representatiu d'aquest fenomen).

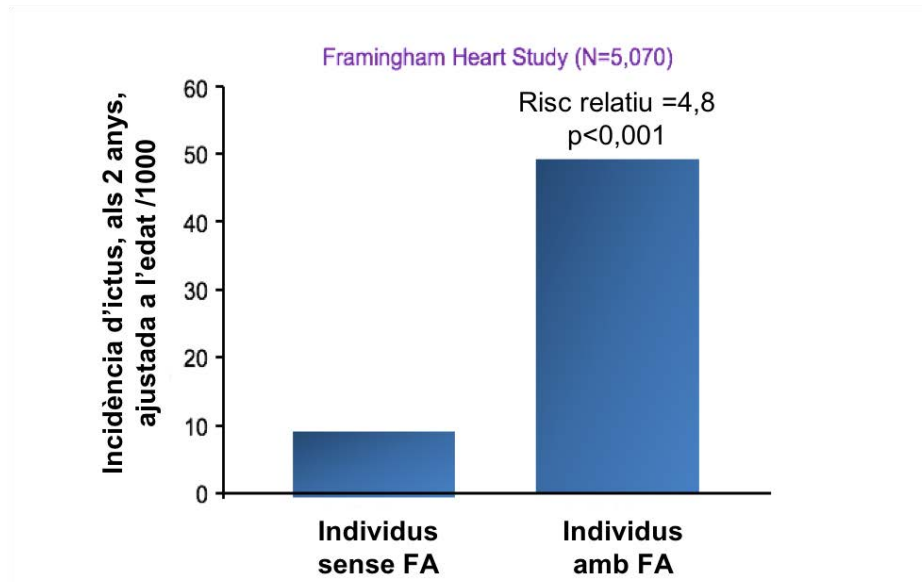


Figura 22: Gràfica comparativa de la incidència d'ictus isquèmic en pacients amb i sense FA. Traduït de: Wolf et al. Stroke 1991;22:983-88.

En global es calcula que aproximadament un 15% del total dels ictus isquèmics són deguts a la FA (64) i que la incidència promig d'ictus isquèmic en pacients amb FA és aproximadament d'un 5% per any, augmentant el risc d'ictus amb l'edat del pacient (51).

Així mateix, també està ben descrit, que els ictus isquèmics secundaris a la FA són més greus i presenten un major nombre de seqüeles, tal com bé es va descriure en l'estudi de "Copenhaguen Stroke" (65). A la taula 9 es representa un resum de les conclusions a les que es va arribar en aquest estudi. Tal com es pot observar, tant la durada hospitalària per l'ictus com la mortalitat intrahospitalària eren superiors en els pacients que havien patit un ictus secundari a FA, que no en aquells pacients amb ictus no

derivat de la FA. Així mateix, presentaven un grau de discapacitat major els pacients amb FA segons les escales avaluades durant l'ingrés i després de l'alta.

Escales	Variable de resultat		FA	no FA
SSS	Gravetat inicial de l'ictus	} Menor puntuació= major dany neurològic	30	38
	Resultat neurològic*		46	50
BI	Discapacitat inicial	} Menor puntuació= major discapacitat	35	52
	Resultat funcional*		67	78
Durada de l'estància hospitalària (dies)			50	40
Mortalitat intrahospitalària (%)			33	17
Alta a centre socio-sanitari (%)			19	14
Alta al seu propi domicili (%)			48	69

\* A l'ata: BI: index de Barthel; SSS: Escala d'ictus Escandinava

Taula 9: Taula resum de resultats de l'estudi "Copenhaguen Stroke". Traduït de: Jorgensen HS, et al. Stroke 1996;10:1765-9.

Un altre fet a destacar del paper que juga la FA en la fisiopatologia de l'ictus isquèmic és que els pacients que presenten un ictus secundari a FA, tenen un major risc de recurrència de l'event cerebrovascular que no pas aquells ictus no secundaris a FA, tal com ens mostren dos estudis realitzats, un italià amb base poblacional (66) i un segon retrospectiu de cohort espanyola (67). La figura 23 mostra un gràfic representatiu dels resultats dels dos estudis citats.

Totes aquestes dades aportades només fan que reforçar la idea que la FA és una de les patologies més importants del nostre medi en l'era actual i una de les que comporta un

més alt índex de complicacions i patologies greus derivades. És important doncs, augmentar el percentatge de diagnòstic de la FA, de cara a poder establir mesures terapèutiques preventives de complicacions futures.

Estudi italià de base poblacional

Estudi retrospectiu de cohort espanyola

( Traduït de: Marini et al.

(Traduït de: Penado et al. Am J Med

2003;114:206-10)

Stroke 2005; 36:1115-9)

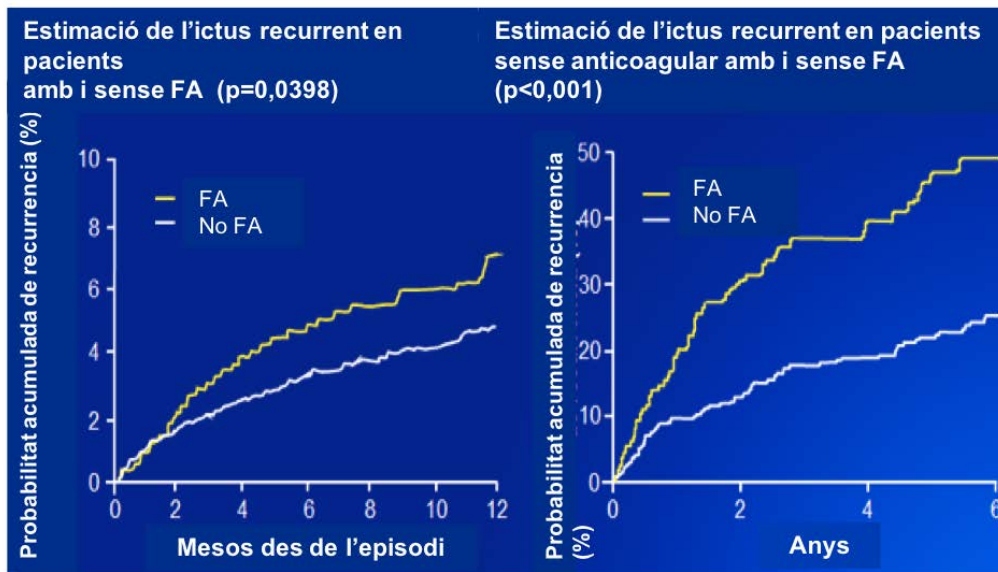


Figura 23: Gràfic representatiu dels resultats dels dos estudis on es mostra que els pacients amb FA presenten una major probabilitat de recurrència de l'ictus.

h) Altres patologies cardiovasculars relacionades amb la FA:

La fibril·lació auricular està associada a diverses malalties cardiovasculars. Molt sovint existeixen condicions mèdiques concomitants que tenen un efecte additiu a la perpetuació de la FA, sobretot la hipertensió arterial. La insuficiència cardíaca simptomàtica (classe funcional II-IV de la New York Heart Association) està present en un 30% dels pacients amb FA, i la FA està present en un 30-40% dels pacients amb insuficiència cardíaca (44). Per tant, es tracta de dues patologies cardiovasculars que estan íntimament lligades, i, tant es pot interpretar que la insuficiència cardíaca és una conseqüència de la FA (secundària a taquimiocardiopatia), com que la FA és la conseqüència de la insuficiència cardíaca, per l'augment de pressió auricular i per sobrecàrrega de volum, disfunció valvular o estimulació neurohormonal crònica.

La taquimiocardiopatia es defineix com a la disfunció ventricular esquerra en pacients amb FA amb resposta ventricular ràpida en absència de signes de miocardiopatia estructural. El seu diagnòstic es confirma quan, després de normalitzar la resposta ventricular o revertir a ritme sinusal, la funció ventricular es recupera.

Les valvulopaties estan presents en un 30% aproximadament dels pacients amb FA (44).

La valvulopatia mitral (tant la insuficiència com l'estenosi) es poden manifestar de forma precoç en forma de FA secundàriament a la distensió de l'aurícula esquerra que es dona en aquestes valvulopaties. Per altra banda, la valvulopatia aòrtica s'associa a FA en fases tardanes de la valvulopatia.

Les miocardiopaties (incloses les malalties cardíques elèctriques primàries), suposen un risc augmentat de FA, especialment en la població jova. Existeixen certes

miocardiopaties relativament poc freqüents que es poden relacionar amb la FA (10%) (44).

Existeix una estreta relació també entre certes cardiopaties congènites i la FA. La comunicació interauricular s'associa a FA en un 10-15% dels pacients. Altres serien el ventricle únic i els estats post-cirurgia de correcció de vàries cardiopaties congènites.

La cardiopatia isquèmica també és una altra entitat íntimament associada a la FA, en tant que està present en un 20% dels pacients amb FA (43,44), tot i que segueix essent una relació controvertida.

Entre altres patologies relacionades amb la FA, no necessàriament cardiovasculars, tenim la disfunció tiroïdal, que pot ser la única causa de FA i pot predisposar a complicacions relacionades amb la FA.

L'obesitat també és una entitat molt associada a la FA i es troba en un 25% dels pacients (43). La Diabetis Mellitus es troba en un 20% dels pacients amb FA (43).

Un altre gran grup de patologies relacionades amb la FA són les patologies respiratòries, sobretot la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), que es troba en un 10-15% dels pacients amb FA, l'apnea del son, sobretot quan s'associa a hipertensió arterial, diabetis mellitus i cardiopaties estructurals (43).

La malaltia renal crònica també és una altra gran patologia relacionada amb la FA, estant present en un 10-15% dels pacients amb FA (43).



i) Pronòstic de la FA:

Com ja s'ha mencionat, la FA multiplica per 2-6 vegades la probabilitat de patir un ictus i per 1,2-2,2 vegades la mortalitat (13). També s'ha mencionat anteriorment que els ictus isquèmics secundaris a la FA tenen un pitjor pronòstic, causant una major mortalitat, un major grau de discapacitat i una major tendència a les recurrències, que no els ictus no relacionats amb la FA. D'aquestes dades es dedueix fàcilment la gran relevància clínica de detectar la fibril·lació auricular per poder instaurar el tractament apropiat, especialment pel que fa a la prevenció del tromboembolisme.

El pronòstic d'aquesta arítmia és especialment dolent en dones amb FA que han patit un ictus isquèmic secundari a FA (68). Roquer et al. van estudiar la mortalitat intrahospitalària en 1.678 pacients que havien patit un primer episodi d'ictus isquèmic, i van observar que, entre els predictors independents de mortalitat intrahospitalària, s'hi trobava la FA, tot i que només pel sexe femení. I no només representa un factor de mal pronòstic en els pacients ingressats per un ictus isquèmic, sinó que també és un factor de comorbiditat important en pacients ingressats per insuficiència cardíaca. López-Castro et al. (69) van estudiar 2.387 pacients hospitalitzats per insuficiència cardíaca, tant sistòlica com diastòlica durant un seguiment mínim de 2 anys. Entre aquests pacients, fins a un 44,3% presentaven FA i/o flutter auricular.

A part de representar un factor de mal pronòstic intrahospitalari en els pacients ingressats per un ictus, la FA també és l'arítmia que comporta més ingressos hospitalaris i això suposa, òbviament, un repte terapèutic important i un cost sanitari i personal notable per qualsevol societat. La majoria de serveis de medicina interna dels hospitals i dels serveis de geriatria tenen un elevat nombre de pacients ingressats afectes de FA, representant un prevalença d'un 30% aproximadament, tal com ja s'ha apuntat

anteriorment. Com he mencionat abans, la FA, donat que s'associa a moltes altres patologies cardiovasculars (insuficiència cardíaca, miocardiopaties, cardiopaties congènites, cardiopatia isquèmica, valvulopaties, obesitat, diabetis mellitus, etc.) i no cardiovasculars (MPOC, Apnees del son, alteracions tiroïdals, etc.), augmentant-ne la morbiditat.

La FA s'ha demostrat un factor significant de risc per mortalitat global junt a la presència de insuficiència renal, càncer, i malaltia pulmonar obstructiva crònica (70).

Així doncs, tot i no haver-hi una evidència clara que l'increment de mortalitat en pacients amb FA sigui deguda a la mateixa arítmia o a les nombroses condicions de comorbiditat associades, la FA continua essent un marcador de mal pronòstic.

j) Impacte en els sistemes de salut:

Els alts índexs de recurrència, simptomatologia i seqüeles clíniques (ictus, insuficiència cardíaca, inici de tractament antiarítmic, complicacions derivades del tractament, teràpies intervencionistes), fan que la FA contribueixi de forma important en el consum de recursos sanitaris dels països. No tenim dades directes pel que fa a Espanya en concret, però sí a nivell europeu. A Itàlia, per exemple, la FA representa un 1,5% de totes les consultes als serveis d'urgències; a Alemanya, el nombre d'hospitalitzacions per FA és de 0,24 per any i el 5,62 per any de les visites a consulta externa. L'estudi RealiseAF (Real Life global Survey Evaluating patients with atrial fibrillation) (71) va mostrar que un terç dels pacients amb FA havien estat hospitalitzats en els darrers 12 mesos.

El principal motiu d'hospitalització en la forma persistent i permanent de la FA, és la insuficiència cardíaca aguda (12,9% i 13,6% respectivament), seguida d'un event coronari agut (7,7% i 7,3% respectivament) i l'ictus (5% i 7,4% respectivament) (70).

La necessitat d'ús de fàrmacs antiarítmics i els events proarítmics derivats dels mateixos, són la principal causa d'hospitalització en pacients amb FA paroxística (12,3%) (71).

Tot això sense tenir en compte les comorbiditats associades a la FA, altament prevalents tal com he descrit anteriorment, i que són també motiu de nombroses hospitalitzacions en el nostre medi.

k) *Avaluació del risc de trombosi i hemorràgic en pacients amb FA:*

Està clarament demostrat que el tractament antitrombòtic amb anticoagulants orals s'associa a un descens del risc d'accidents tromboembòlics derivats de la FA. No obstant això, també és cert que els anticoagulants orals també s'associen a un increment del risc de complicacions hemorràgiques majors, de les quals la més devastadora és l'hemorràgia cerebral. És per això que a l'hora de prescriure un tractament anticoagulant, és imprescindible fer una adequada valoració del risc i benefici del tractament anticoagulant en base a les característiques clíniques del pacient. S'han descrit algunes característiques clíniques que estan associades tant al risc de trombosi com al risc hemorràgic dels pacients. És segons aquests paràmetres que s'han establert mètodes d'estratificació del risc d'embolisme secundari a la FA i del risc hemorràgic secundari al tractament anticoagulant.

### .Risc de trombosi:

Determinades patologies clíniques de molt alt risc de trombosi, com ara la valvulopatia mitral reumàtica o el ser portador d'una pròtesi valvular mecànica, ja estableixen la indicació absoluta d'anticoagulació, independentment de si el pacient es troba en ritme sinusal o bé en FA.

En aquells pacients amb FA no valvular (FA no associada a pròtesis mecàniques ni a valvulopatia mitral severa, especialment estenosi), la indicació d'anticoagulació o no es fa en base a una sèrie de paràmetres clínics avaluats i recollits en escales de risc. Aquests paràmetres clínics estan recollits a la taula 10.

#### **. Edat**

**. Antecedents d'ictus o accident isquèmic transitori**

**. Sexe femení**

**. Diabetis Mellitus**

**. Hipertensió arterial**

**. Disfunció ventricular esquerra**

**. Insuficiència cardíaca**

**. Dilatació auricular esquerra**

**. Infart de miocardi previ**

**. Vasculopatia arterial perifèrica (claudicació intermitent)**

**. Ateromatosi aòrtica o de troncs supraaòrtics**

**. Malaltia tiroïdal**

Taula 10: Factors de risc d'accident tromboembòlic en pacients amb fibril·lació auricular no valvular

En base a diferents registres i estudis poblacionals s'han intentat establir diferents esquemes d'estratificació de risc embòlic en pacients amb FA no valvular, el més senzill i el primer va ser la classificació de CHADS<sub>2</sub>, que tenia en compte 5 factors dels descrits a la taula 10 (insuficiència cardíaca, hipertensió arterial, edat, Diabetis Mellitus i accident cerebrovascular previ). Aquesta escala de risc de trombosi, àmpliament utilitzada durant anys, ha estat darrerament substituïda per una nova versió més actualitzada, anomenada escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, que inclou els mateixos paràmetres clínics que l'escala primera de CHADS<sub>2</sub>, però inclou també el sexe femení, la vasculopatia perifèrica i dues franges per l'edat. Així doncs, la Societat Europea de Cardiologia recomana utilitzar aquesta darrera escala de risc, en tant que més completa, i que inclou factors de risc no majors però sí clínicament rellevants. (insuficiència cardíaca o disfunció sistòlica ventricular esquerra moderada-greu (FEVE<40%), hipertensió, Diabetis Mellitus, sexe femení, edat 65-74 anys, malaltia vascular (infart de miocardi previ, malaltia arterial perifèrica, placa aòrtica)).

La taula 11 mostra l'escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Factor de risc	Puntuació
Insuficiència cardíaca o disfunció sistòlica ventricular esquerra	1
Hipertensió arterial	1
Edat $\geq 75$ anys	2
Diabetes Mellitus	1
ACV, AIT o tromboembolia	2
Malaltia vascular*	1
Edat 65-74 anys	1
Categoria de sexe (femení)	1

*\*Infart de miocardi previ, malaltia arterial perifèrica, placa aòrtica*

Taula 11: Escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. (Traduït i adaptat de Guindo J et al. Rev Esp Cardiol Supl. 2013; 13 (C): 9-13)

En base a aquesta escala, s'assigna 2 punts a l'antecedent d'accident cerebrovascular previ i a pacients de  $\geq 75$  anys. S'assigna 1 punt a la resta de condicions. Amb aquesta nova classificació aconseguim diferenciar els pacients amb risc d'accident cerebrovascular baix-moderat de forma més precisa que amb l'escala prèvia de CHADS<sub>2</sub>, encara que a expenses d'introduir més paràmetres a avaluar i, per tant, més complexitat a l'escala d'estratificació.

La taula 12 mostra la taxa d'AVC ajustada segons la puntuació CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Segons les guies de pràctica clínica estaria justificat l'ús d'anticoagulants orals en pacients amb FA no valvular, amb una escala de risc de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$ .

Puntuació CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Pacients (n=7329)	Taxa d'ACV ajustada (%/any)
0	1	0
1	422	1,3
2	1230	2,2
3	1730	3,2
4	1718	4
5	1159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

Taula 12: Taxa d'accident cerebrovascular ajustada a la puntuació de l'escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. (Traduït i adaptat de Guindo J et al. Rev Esp Cardiol Supl. 2013; 13 (C): 9-13).

. Risc de sagnat:

Com ja he comentat anteriorment, els anticoagulants orals redueixen en gran mesura el risc d'ictus isquèmic en pacients amb FA. Hart et al (72) en el seu meta-anàlisi va demostrar que el tractament anticoagulant reduïa el risc de patir un ictus en un 64% i la mortalitat en un 26%, tot i que el seu ús va llingat ineludiblement, a un increment del risc de sagnat i de complicacions hemorràgiques, com ara l'hemorràgia intracraneal o les hemorràgies extracraneals majors. També cal parar esment en què el risc d'ictus i el d'hemorràgia estan estretament lligats i que, de fet, la majoria de factors de risc per trombosi també ho són per hemorràgia secundària a tractament anticoagulant.

L'avaluació sistemàtica del risc de sagnat també ha de formar part en la decisió inicial d'anticoagulació o no d'un pacient.

L'escala de risc de sagnat per anticoagulants utilitzada és l'escala HAS-BLED, inclosa en les guies de pràctica clínica. Aquest acrònim inclou els factors de risc per sagnat següents: Hipertensió arterial, funció renal o hepàtica alterades, accident cerebrovascular previ, història o predisposició al sagnat, INR làbil, edat avançada (>65 anys), presa de fàrmacs o alcohol simultàniament.

La taula 13 mostra l'escala HAS-BLED i la puntuació assignada a cada variable.

Lletra	Característica clínica*	Punts
H	Hipertensió arterial	1
A	Funció renal i hepàtica alterada (1 punt cadascuna)	1 o 2
S	ACV	1
B	Sagnat	1
L	INR làbil	1
E	Edat avançada (> 65 anys)	1
D	Fàrmacs o alcohol (1 punt cadascun)	1 o 2

*\*Hipertensió arterial definida com a tensió arterial sistòlica >160 mmHg. Funció renal alterada definida com a presència de diàlisi crònica o trasplantament renal o creatinina sèrica >200 µmol/l. Funció hepàtica alterada definida com a malaltia hepàtica crònica o evidència bioquímica de trastorn hepàtic significatiu (bilirubina >2 vegades el límit superior normal, en associació amb aspartat aminotransferasa(alaninotransferasa/fosfatasa alcalina >3 vegades el límit superior de la normalitat). Sagnat definit com a història prèvia de sagnat i/o predisposició al sangrat. INR làbil definit com a valor de INR inestable/elevat o poc temps dins l'interval terapèutic (<60%). Fàrmacs o alcohol definit a l'ús concomitant de fàrmacs antiplaquetaris, antiinflamatoris no esteroïdals, abús d'alcohol*

Taula 13: Escala HAS-BLED. Característiques clíniques. (Traduït i adaptat de Guindo J et al. Rev Esp Cardiol Supl. 2013; 13 (C): 9-13)



Una puntuació de HAS-BLED  $\geq 3$  indica un risc de sagnat amb dicumarínics elevat. Això no implica una contraindicació pel tractament anticoagulant, sinó un control més estricte d'aquest grup de pacients i, en tot cas, plantejar-nos el canvi a un tractament amb els nous anticoagulants d'acció directa (es comentaran més endavant en el text), que presenten un millor perfil de risc pel que fa al sagnat intracraneal sobretot.

1) Tractament preventiu antitrombòtic:

. Tractament amb dicumarínics (antagonistes de la vitamina K):

El principal motiu d'anticoagulació dels pacients que acudeixen a les unitats d'hemostàsia dels serveis d'hematologia dels hospitals és la FA (47%) (73). Actualment, la majoria de pacients reben anticoagulació amb dicumarínics o antagonistes de la vitamina K (AVK). Es calcula que a Espanya, 13,2/100.000 habitants reben AVK (73). No obstant, aquest grup de fàrmacs té importants limitacions, entre elles el seu estret marge terapèutic, la necessitat de monitorització periòdica per aconseguir mantenir uns nivells raonables de seguretat i eficàcia, les variants genètiques que influeixen en el seu metabolisme, les múltiples interaccions amb fàrmacs i aliments, la lentitud en l'inici i fi d'acció, etc. La figura 25 mostra un esquema amb totes les limitacions del tractament amb AVK.

El mecanisme d'acció dels AVK rau en el fet que inhibeixen el cicle d'interconversió de la vitamina K des de la seva forma oxidada a la reduïda. La vitamina K reduïda és el cofactor essencial per la síntesi hepàtica de les anomenades proteïnes vitamina-k

depenents, que inclouen factors de la coagulació, com ara la protrombina, factor VII, IX i X) i també a proteïnes anticoagulants (proteïna C, S i antitrombina III). Els anticoagulants d'aquest grup indueixen la síntesi defectuosa de totes les proteïnes vitamina-k depenents, tot i que s'ha demostrat que el seu efecte anticoagulant és degut principalment a la disminució dels nivells plasmàtics de protrombina. (figura 24)

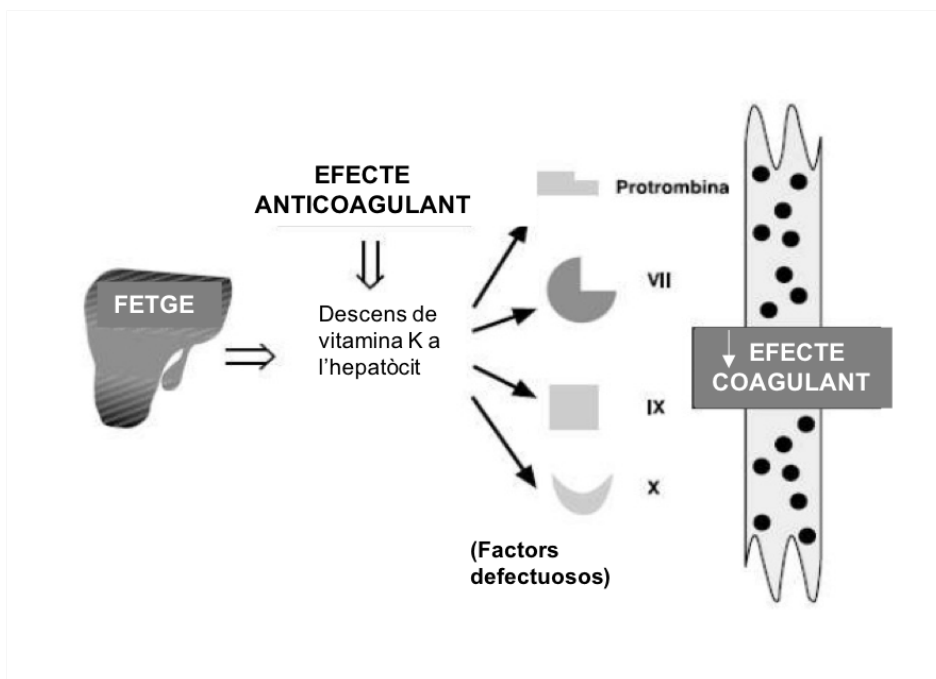


Figura 24: Esquema del mecanisme d'acció dels AVK

Tot i tenir una àmplia experiència en el tractament amb AVK, són fàrmacs de maneig complex i s'han de reconèixer les seves complicacions i limitacions, inclús en centres d'excel·lència.

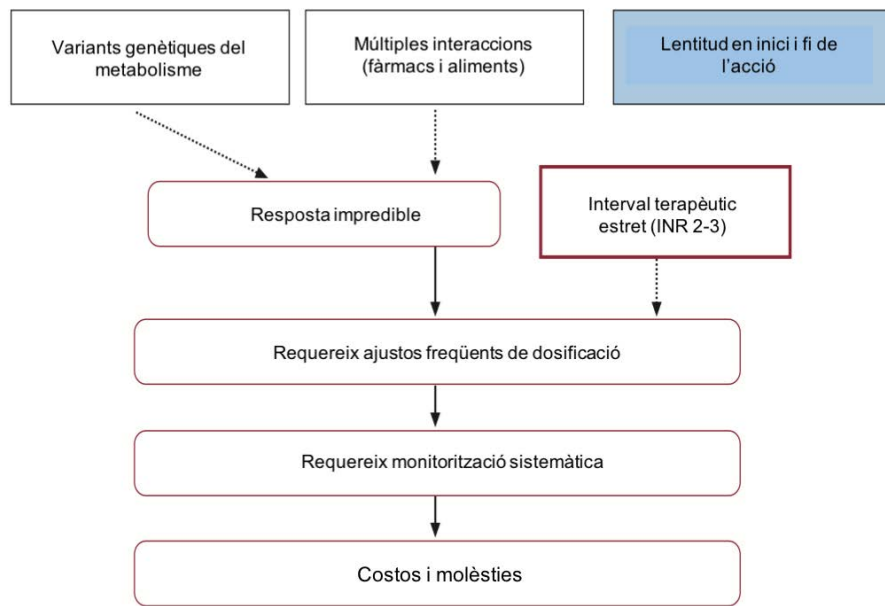


Figura 25: Esquema de les interaccions del tractament amb AVK . (Traduït de Martínez-Rubio A. et al. Rev Esp Cardiol Supl 2013; 13 (C): 3-8) (13)

Hi ha algun estudi que ha intentat esbrinar quins són els possibles factors que determinen la presència d'events cardiovasculars adversos en pacients tractats amb AVK per la seva FA (74). Es va arribar a la conclusió que, en pacients tractats amb AVK amb INR estables entre 2 i 3, els antecedents d'ictus, la insuficiència cardíaca, l'edat de més de 75 anys i les concentracions plasmàtiques elevades de factor von Willebrand ( $\geq 221$  IU/dl), s'associaven a la presència de més events cardiovasculars adversos de forma estadísticament significativa. Mentre que la Diabetis Mellitus, la hipercolesterolèmia, el tabaquisme, l'edat avançada i el factor von Willebrand s'associaven a la mortalitat. També van observar que el factor von Willebrand era un factor de risc independent de sagnat major, pel que proposaven utilitzar aquest biomarcador per acurar més el poder predictiu de les escales de risc tromboembòlic actuals, tot i que no s'està fent servir de forma sistemàtica.

Tots i els beneficis i la disminució de les taxes d'events tromboembòlics i reducció de la mortalitat demostrada pel tractament anticoagulant en pacients amb FA, existeix encara un no menyspreable percentatge de pacients que, tot i presentar criteris per estar anticoagulats, no ho estan. Els motius pels quals pacients que segons les guies haurien de rebre anticoagulació no la reben són diversos, especialment en el cas de persones d'edat avançada. Alguns estudis estan en marxa per aprofundir més en aquest tema.

. Tractament amb nous anticoagulants (anticoagulants d'acció directa):

Tot i les limitacions que ofereixen els AVK en el seu ús, ja comentades en l'apartat anterior, continuen essent el principal grup farmacològic emprat per la prevenció d'events tromboembòlics derivats de la FA. En la pràctica clínica segueixen existint nombrosos problemes derivats del seu ús, i, solen estar implicats en un gran nombre d'ingressos hospitalaris i consultes als serveis d'urgències dels hospitals, per complicacions hemorràgiques derivades del seu ús. De fet, als EEUU, són els fàrmacs més freqüentment implicats en hospitalitzacions urgents de gent d'edat avançada (75).

És per això que en els darrers anys la recerca farmacològica s'ha centrat en trobar un nou grup de fàrmacs anticoagulants com a alternativa als AVK. Aquest nou anticoagulant havia de tenir un ampli marge terapèutic, poques interaccions farmacològiques i escassa variabilitat interindividual i intraindividual, de tal manera que es pogués administrar una dosi fixa sense necessitat d'haver de mantenir una monitorització dels nivells del fàrmac de forma contínua. Així doncs, calia trobar un anticoagulant "ideal", més segur i eficaç que els AVK.

Aquest objectiu es va aconseguir amb 4 nous fàrmacs anticoagulants, que anomenem anticoagulants d'acció directa. Tres d'ells actuen sobre el factor X activat (rivaroxaban,

edoxaban, apixaban) i un altre és un inhibidor directe de la trombina (dabigatran). El seu mecanisme d'acció està resumit a la figura 26.

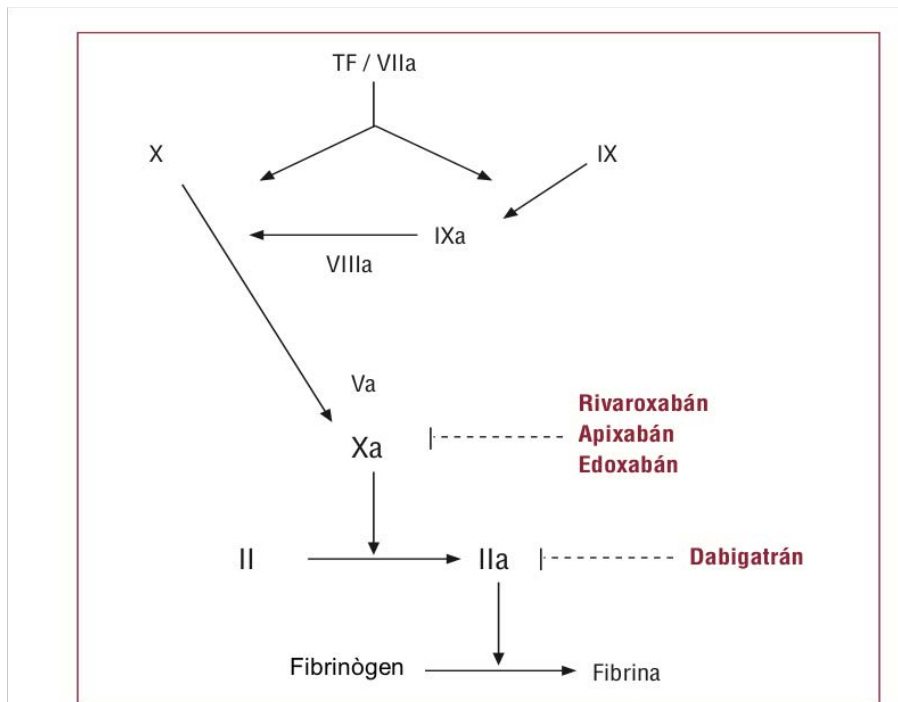


Figura 26: Mecanisme d'acció dels anticoagulants d'acció directa: dianes terapèutiques.

(Traduït de: Mateo J et al. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13 (C):33-41)

Els inhibidors directes del factor X activat (Xa) impedeixen la formació del complex protrombinasa i, per tant, la formació de trombina (IIa) a partir de protrombina (II). La inhibició directa de la trombina (IIa) impedeix la formació de fibrina a partir del fibrinògen. El seu inici d'acció és ràpid, tant com el de les heparines subcutànies.

Tot seguit, passaré a comentar de forma una mica més detallada cadascun d'ells.

\*Rivaroxaban:

Es tracta d'un inhibidor potent i selectiu del factor Xa. El seu mecanisme d'acció és unir-se al centre actiu del factor Xa i l'inhibeix de forma potent, reversible i competitiva. S'absorbeix via oral i la seva biodisponibilitat és superior al 80%. No hi ha interferències del menjat en la seva absorció i assoleix el pic plasmàtic a les 3 hores de la seva ingesta. La semivida és de 5-9 hores en adults joves i 11-13 hores en gent d'edat avançada. Un terç és excretat per via renal sense metabolitzar, i la resta de forma inactiva via renal i per la femta a parts iguals. El rivaroxaban prolonga el temps de protrombina i redueix el temps de tromboplastina parcial activat. Per tal de monitoritzar la seva concentració en plasma, caldria mesurar les unitats d'inhibició del factor Xa, tot i que és un paràmetre que no es mesura de forma sistemàtica ni habitual. De moment no es disposa de cap antídote, tot i que s'apunta que pot ser d'utilitat l'administració de concentrats de factors del complex protrombínic per tal de pal·liar les complicacions hemorràgiques derivades del fàrmac.

\*Apixaban:

Es tracta d'un inhibidor selectiu i reversible del centre actiu del factor Xa, al igual que el rivaroxaban. De la mateixa manera que el rivaroxaban, inhibeix el factor Xa lliure i el que es troba unit al complex protombinasa. S'absorbeix via oral amb una biodisponibilitat superior al 50%. El pic plasmàtic, al igual que el rivaroxaban, s'assoleix a les 3 hores i la semivida oscil·la entre 8-15 hores. S'excreta via renal en aproximadament un 25% i la resta per la femta. Tampoc té antídote pel moment.

\*Edoxaban:

És un altre inhibidor directe i reversible del factor Xa. Té una biodisponibilitat del 62% i una excreció del 50% per via renal. Prolonga els temps de protrombina i de tromboplastina parcial activada. El seu pic plasmàtic s'assoleix ràpidament (1-2h) i té una semivida de 10-14 h.

\*Dabigatran:

Tal com he dit, es tracta d'un inhibidor directe de la trombina. La biodisponibilitat via oral és baixa, del 6%. El seu pic plasmàtic s'assoleix a les 2 hores i la semivida és de 8 hores després d'una sola dosi i de 12-17 hores després de múltiples dosis. S'elimina via renal en un 80%, sense metabolitzar. A efectes analítics, prolonga el temps de tromboplastina parcial activat (TTPA) i pràcticament no afecta el temps de protrombina. Prolonga el temps de trombina d'una manera depenent de la dosi, pel que és un paràmetre que es pot utilitzar de cara a monitoritzar els nivells en plasma de dabigatran.

La taula 14 mostra les principals característiques dels anticoagulants d'acció directa.

Característica	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Pes molecular (Da)	628	436	460	548
Unió a proteïnes(%)	3	>90	87	54
Biodisponibilitat (%)	6	80	50	50
T <sub>màx</sub> (h)	2	3	3	1-2
Semivida (h)	12-17	9-12	8-15	9-11
Excreció renal	80	33% fàrmac inactiu	25	35
Dialitzable	Sí	No	No	No
Metabolisme CYP	No	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4	<4% CYP3A4
Transport de GP-P	Sí	Sí	Sí	Sí

*CYP: Citocrom P450; GP-P: Glucoproteïna P; T<sub>max</sub>: Temps fins la concentració màxima*

Taula 14: Característiques dels nous anticoagulants orals (anticoagulants d'acció directa). (Traduït i adaptat de Mateo J, et al. Rev Esp Cardiol Supl 2013;13(C): 33-41) (76).

Tot i que en un principi l'ús dels anticoagulants d'acció directa va estar centrat en la prevenció de la trombosi venosa profunda en pacients, actualment el seu ús ja ha estat aprovat per gran nombre d'indicacions, com ara la prevenció secundària després d'una síndrome coronària aguda i, el cas que ens ocupa, que és la prevenció de l'ictus i de la tromboembòlia d'origen cardíac en pacients amb FA no valvular.

La taula 15 compara els assajos clínics en els que s'han testat els nous anticoagulants orals (dabigatran, rivaroxaban i apixaban) en la prevenció dels ictus en la FA no valvular comparat amb els AVK (77-80).



	RE-LY (77) (n=18113)		ROCKET (78) (n=14264)	AVERROES (79) (N=5599)	ARISTOTLE (80) (n=18201)
Fàrmac	Dabigatran 150mg/12h	Dabigatran 110mg/12h	Rivaroxaban 20mg/24h (15mg/24h si ClCr 30-49 ml/min)	Apixaban 5mg/12h (2,5mg/12h si dos factors: edat>80, pes<60kg o Cr >1,5mg/dl)	Apixaban 5mg/12h (2,5mg/12h si dos factors:edat>80, pes <60kg o Cr>1,5mg/dl)
Comparador	Warfarina (INR2-3)	Warfarina(INR2-3)	Warfarina(INR2-3)	Aspirina 81- 324mg/dia	Warfarina(INR2-3)
Temps en interval terapèutic	64%	64%	55%	-	62,2%
Població	FA amb almenys 1 factor de risc per ictus	FA amb almenys 1 factor de risc per ictus	FA amb almenys 2 factors de risc per ictus	FA amb almenys 1 factor de risc per ictus i que la warfarina no sigui recomanable	FA amb almenys 1 factor de risc per ictus
<b>CHADS<sub>2</sub> mitja</b>					
Fàrmac en estudi	2,2	2,1	3,48	2,0	2,1
Comparador	2,1	2,1	3,46	2,1	2,1
<b>Història d'ictus o AIT</b>					
Fàrmac a estudi	20,3%	19,9%	55%	14%	19,2%
Comparador	19,8%	19,8%	55%	13%	19,7%
<b>Resultats del fàrmac enfront el comparador</b>					
Variable principal d'eficàcia	Ictus o embòlia sistèmica	Ictus o embòlia sistèmica	Ictus i embòlia sistèmica	Ictus i embòlia sistèmica	Ictus i embòlia sistèmica
	1,11 enfront 1,69%/any (p<0,001)	1,53 enfront 1,69%/any (p=0,41)	2,12 enfront 2,42%/any (p=0,117)	1,6 enfront 3,7%/any (p<0,001)	1,27 enfront 1,6%/any (p<0,001)
Hemorràgia major	3,11 enfront 3,36%/any (p=0,31)	3,11 enfront 3,36%/any (p<0,001)	3,6 enfront 3,46%/any (p=0,576)	1,4 enfront 1,2%/any (p=0,57)	2,13 enfront 3,09%/any (p<0,001)
Hemorràgia intracranial	0,30 enfront 0,74%/any (p<0,001)	0,23 enfront 0,74%/any (p<0,001)	0,49 enfront 0,74%/any (p=0,019)	0,4 enfront 0,4%/any (p=0,69)	0,33 enfront 0,80%/any (p<0,001)
Hemorràgia clínicament rellevant	-	-	11,80 enfront 11,37%/any (p=0,345)	3,1 enfront 2,7%/any (p0,35)	4,07 enfront 6,01%/any (p<0,001)
Conclusions de l'estudi	Dabigatran 150mg/12h és superior a warfarina amb menys risc de sagnat intracraneal però sagnat major equivalent	Dabigatran 110mg/12h és no inferior a warfarina, amb disminució de sagnat major i de sagnat intracraneal	Rivaroxaban és no inferior a warfarina sense increment de sagnat major, amb menor sagnat intracraneal	Apixaban és superior a aspirina sense increment del sagnat major ni sagnat intracraneal	Apixaban és superior a warfarina amb reducció significativa de les complicacions hemorràgiques

ClCr: Aclariment de creatinina; Cr: Creatinina

Taula 15: Comparació dels diferents assajos clínics dels nous anticoagulants orals comparats amb els AVK per la prevenció dels ictus en la FA no valvular.

(Traduït i adaptat de Mateo J, et al. Rev Esp Cardiol Supl. 2013; 13(C):33-41) (76).

### 8.2.2. Flutter auricular:

#### a) Flutter auricular típic:

El Flutter “típic” és degut al gir de l’activació al voltant de l’aurícula dreta i és el mecanisme causant de 75-80% de les taquicàrdies per macroreentrada auriculars. El circuit està delimitat per davant per l’anell tricuspídi i, per darrere, per un obstacle mixte, anatòmic i funcional, format per les venes cava i la cresta terminal. El front d’activació baixa per l’aurícula dreta en la seva cara anterolateral i puja per l’aurícula dreta en la seva zona septal, amb un pas obligat entre la vena Cava Inferior i l’anell tricuspídi, zona anomenada istme cavo-tricuspídi, que tindrà una importància màxima a l’hora de tractar de forma invasiva aquesta arítmia.(fig 27)

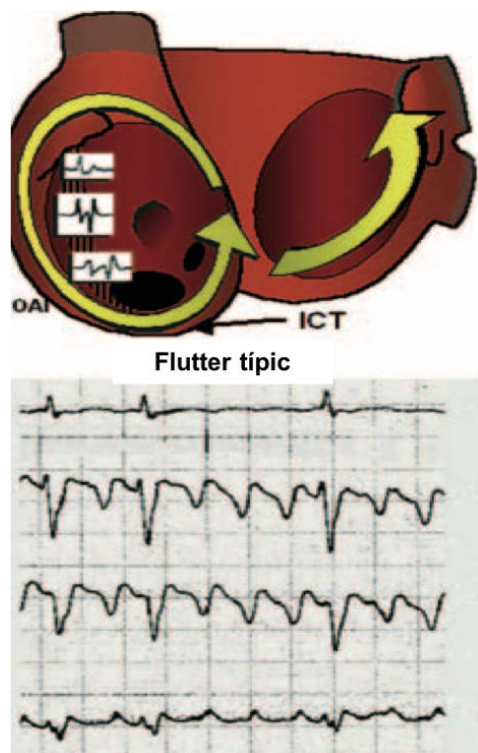


Figura 27: Mecanisme d’acció i patró electrocardiogràfic del flutter “típic”

El flutter “típic” té un patró electrocardiogràfic molt característic, sobretot a derivacions inferiors (II,III i aVF), que es denomina “en dents de serra” (fig 28). És tracta d’una ondulació complexa amb un segment descendent lent seguit d’una deflexió negativa que canvia ràpidament a positiva per enllaçar amb el cicle següent. La freqüència d’activació auricular sol estar entre 250-300/min, però es pot veure reduïda per efecte de fàrmacs o després de l’ablació de l’istme cavo-tricuspidi.

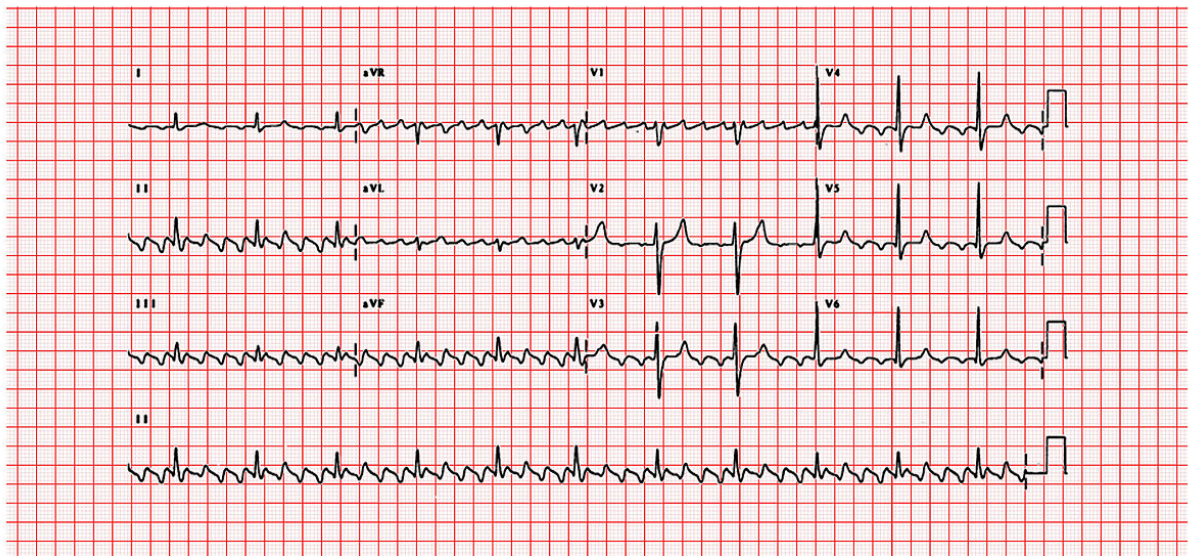


Figura 28: Electrocardiograma de flutter auricular “típic” amb imatge en “dents de serra”

b) Etiopatogènia del flutter auricular “típic”:

La relació entre el flutter auricular i la fibril·lació auricular sol ser molt estreta, pel que moltes vegades, els antecedents i les malalties associades al flutter són molt similars als de la fibril·lació auricular, com ara la hipertensió arterial, la malaltia coronària, les valvulopaties, la malaltia pulmonar obstructiva crònica i les miocardiopaties.

Les relacions entre el flutter i la fibril·lació auricular són complexes i estretes alhora. Moltes vegades ambdues arítmies es donen en el mateix pacient en diferents moments, i alguns estudis han demostrat que alguns pacients que en un principi només presentaven flutter auricular, desenvolupen FA al cap dels anys de seguiment (81). De fet, alguns estudis antics ja parlaven que en alguns estudis electrofisiològics del flutter es donaven retrassos en la conducció similars als que es detecten en la fibril·lació auricular, la qual cosa vindria a confirmar la presència d'un probable substrate electrofisiològic comú entre les dues arítmies (82,83).

c) Risc tromboemboligen del flutter auricular:

El flutter auricular confereix un risc tromboembòlic, però, al contrari que la FA, aquesta relació només ha estat demostrada en pocs estudis. En general, s'han adoptat les mateixes pautes d'anticoagulació que en la FA. Darrerament s'ha publicat un estudi de revisió i meta-anàlisi de la relació entre flutter auricular i el risc tromboembòlic que confereix (84). Després de l'anàlisi de les dades de tots els estudis recollits, es confirma que els events tromboembòlics, els trombes auriculars i l'ecocontrast espontani a

l'interior de les aurícules, són altament prevalents en pacients amb flutter auricular i superposables als dels pacients amb FA, pel que es mantenen els criteris d'anticoagulació iguals que en la FA, segons les darreres guies de pràctica clínica (recomanació Classe I, nivell d'evidència B) (85). Així doncs, i en base a això, els objectius de tractament del flutter auricular són els mateixos que els de la FA.

### 8.2.3. Altres arítmies supraventriculars:

Existeixen gran multitud d'altres arítmies supraventriculars diferents de la fibril·lació auricular i del flutter auricular, però en aquest apartat em centraré en l'extrasistòlia supraventricular i la taquicàrdia auricular, arítmies que centren el tema principal del meu treball de recerca.

#### a) Extrasistòlia supraventricular:

##### a.1) *Prevalença:*

Donat que, com he comentat abans, es poden donar tant en pacients amb cardiopatia estructural com en pacients amb cor sa, la prevalença dels ESV és molt elevada, donant-se tant en gent jova com en gent d'edat més avançada.

És difícil establir la prevalença dels ESV, ja que la tècnica emprada per la seva detecció determina en gran mesura la seva presència, en tant que, com és lògic de pensar, un electrocardiograma simple detecta molts menys ESV que no pas un registre Holter de 24 hores de gravació.

La seva prevalença també està molt lligada a la presència de cardiopatia estructural. Són especialment freqüents en pacients amb valvulopatia mitral i en pacients amb disfunció ventricular. En aquest grup de cardiopaties es produeix una dilatació i remodelatge auricular, que no solament afavoreixen la presència de FA, sinó també d'extrasistòlia auricular freqüent. No obstant, l'alta prevalença també dels ESV en pacients sense cap mena de cardiopatia estructural fa que aquesta associació que es fa per defecte estigui en entredit.

Alguns estudis han intentat establir la prevalença real dels ESV en la població general. Un d'ells (86), realitzat en una cohort de població suïssa de més de 50 anys d'edat, va recollir 1742 adults d'una base de dades realitzada per un altre motiu diferent, en els quals es va fer un holter de 24 hores. Els resultats van ser que en un 99% dels casos, existia almenys 1 ESV en les 24 hores de gravació del holter. Es va observar que la freqüència d'ESV augmentava de forma directament proporcional amb l'edat de la població, tal com es pot veure en la figura 29. Les mateixes dades, és a dir, l'augment en la freqüència d'ESV amb l'edat, han estat corroborades per altres estudis similars.

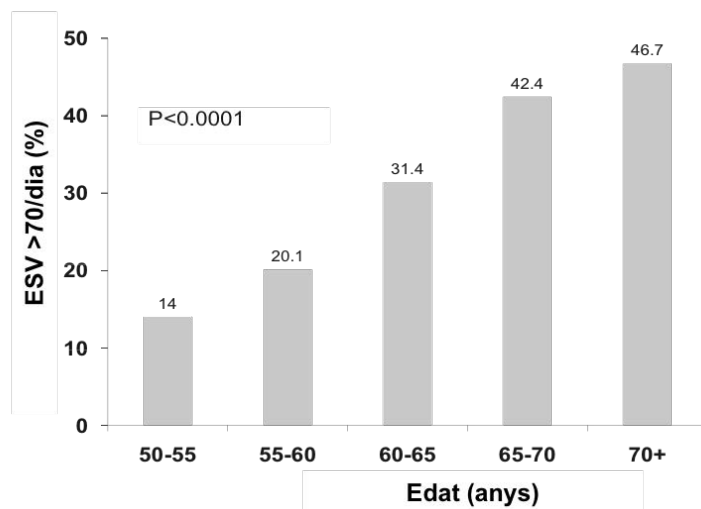


Figura 29: Augment en la freqüència d'ESV amb l'edat (Traduït de Conen D et al. Circulation 2012;126:2302-8) (86).

Altres factors relacionats amb l'elevada freqüència d'ESV, segons aquest estudi, van ser, a part de l'edat, l'alçada dels pacients, la història de malaltia cardiovascular, l'activitat física, les xifres elevades de factors natriurètics endògens i els nivells elevats de colesterol HDL. Es tracta d'un dels primers i quasi únics estudis realitzats de cara a valorar els factors associats a la presència d'ESV en la població general.

Altrament també cal tenir present que existeix una alta variabilitat en la freqüència d'ESV en les diferents poblacions i inclús en un mateix individu. Aquest fenomen es deu, en gran part, a la variació circadiana en la freqüència d'ESV, tal com es va poder demostrar a l'estudi de Larsen et al (87), en el qual es van recollir 638 pacients entre 55 i 75 anys d'edat de la cohort d'estudi amb Holter de Copenhagen. Es van recollir les dades de holter de 48 hores que se'ls va fer. Es va observar que els pacients amb major

nombre d'ESV al llarg del dia, presentaven una variació circadiana clara, tant pel que fa als ESV aïllats, com pel que fa a salves de taquicàrdia auricular que alguns presentaven també. No es va observar, però, cap franja del dia en la que fos més probable que aquest alt nombre d'ESV esdevingués fibril·lació auricular.

#### *a.2) Fisiopatologia:*

Els mecanismes pels quals es produeixen els ESV no estan ben definits. S'especula amb diferents mecanismes entre es quals es troba:

- . Automatismes auriculars
- . Estímul que actuen com a “trigger”
- . Mecanismes de reentrada dins l'aurícula

No existeix un únic mecanisme que produeixi els ESV, sinó que normalment són varis i interrelacionats.

#### *a.3) Etiologia:*

Donat que els ESV es poden donar tant en cors sans com en cors amb cardiopatia estructural, és difícil establir l'etiologia i els factors que predisposen a tenir-los.

Existeixen diferents etiologies descrites possibles, entre les quals destaquem:

- Malaltia coronària: en els pacients amb malaltia coronària els ESV es solen induir durant l'exercici



- Infart agut de miocardi: Els pacients que han patit un infart agut de miocardi tenen un increment d'ESV ja des del primer dia de l'infart, descendant la seva incidència al llarg dels dies (88).
- Altres alteracions cardíques: Els ESV estan incrementats també en la valvulopatia mitral sobretot estenosi mitral, la miocardiopatia hipertròfica i qualsevol altra circumstància que augmenti la pressió a ambdues aurícules.
- Malaltia pulmonar obstructiva crònica, sobretot en relació amb l'ús de broncodilatadors, els quals s'han identificat com un desencadenant clar d'ESV.
- Secundaris a tòxics o fàrmacs: tabac, alcohol i cafè són àmpliament coneguts com a desencadenants d'extrasistòlia supraventricular freqüent, donat que augmenten el to simpàtic.
- ESV idiopàtics: sobretot en aquells pacients sense cardiopatia estructural. En aquest tipus de pacients normalment els ESV s'originen de les venes pulmonars i són el factor principal, o "trigger", per esdevenir fibril·lació auricular.
- Els ESV de la unió es poden donar tant en pacients amb cardiopatia estructural com sense. Els principals desencadenants d'aquest tipus d'ESV són la hipopotassèmia, la toxicitat per digital, la malaltia pulmonar crònica, la isquèmia aguda o el infart agut de miocardi, el consum excessiu de cafeïna, nicotina, alcohol o anfetamines, l'estrés, la pericarditis, la malaltia valvular, l'hipertridoidisme, la insuficiència cardíaca o els canvis inflamatoris que es poden donar en el node aurículo-ventricular després d'una cirurgia cardíaca.

#### a.4) Diagnòstic:

El diagnòstic s'estableix amb l'electrocardiograma, un cop trobem un complex avançat en el cicle cardíac i que està precedit per una "p" amb morfologia i eix diferents a la "p" sinusal normal. El segment PR molt sovint també és diferent del que trobem en el ritme sinusal normal, essent més curt o més llarg depenent del punt d'origen de l'ESV (fig 30).

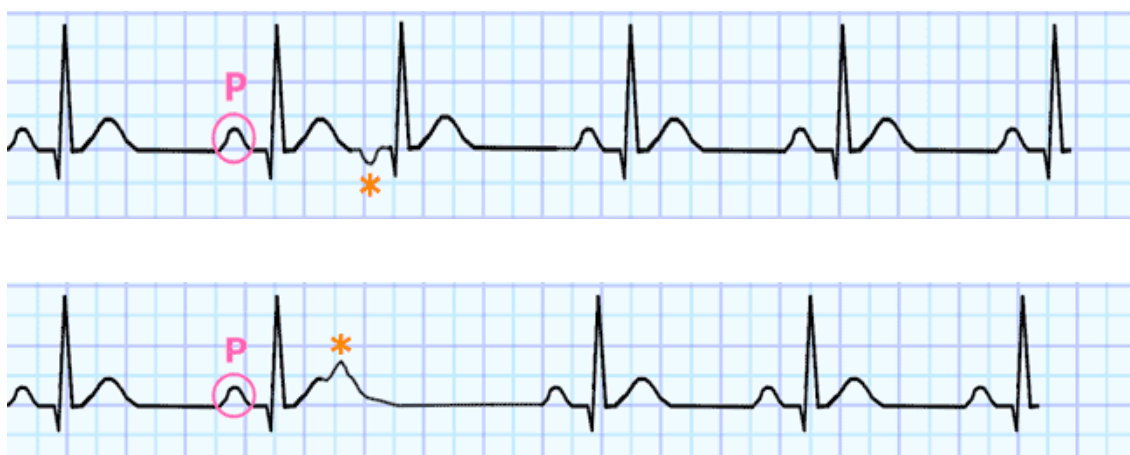


Figura 30: Esquema representatiu d'un ESV amb morfologia de "p" diferent a la sinusal normal. A la part inferior "p" que apareix de forma avançada i queda inclosa dins ona "T" del complex que la precedeix, amb una morfologia de "T" mellada.

Els ESV poden presentar una gran varietat de manifestacions en l'electrocardiograma. Poden presentar-se com un complex QRS normal amb un segment PR curt o normal; com un complex QRS normal amb un PR allargat; amb un complex QRS ample (aberrat) o sense observar-se complex QRS (ESV no conduït) (segona part de la figura 30).

Els extrasístoles de la unió també es poden manifestar de diferents maneres en l'electrocardiograma de superfície. Es poden presentar sense ona "p" visible o amb ona

“p” visible però amb un PR massa curt per ser l’extrasístole considerat que condueixi pel node aurículo-ventricular (figura 31)



Figura 31: Electrocardiograma de superfície que mostra varis extrasístoles de la unió

*. Monitorització ambulatoria:*

Molt útil en aquells pacients amb clínica suggestiva d’ESV (palpitacions sobretot), però amb electrocardiograma basal i exploració física sense alteracions rellevants. El Holter ambulatori, a més a més, ens dóna informació de la quantitat total d’ESV al llarg de 24 hores i del percentatge quantitatiu que representen del total de batecs al llarg del dia, així com també de les diferents morfologies que poden adoptar per saber si es tracta d’ESV monomòrfica o polimòrfica.

*a.5) Manifestacions clíniques:*

Els ESV solen ser asimptomàtics o causar poca simptomatologia, sobretot en forma de palpitations o dispnea.

És important el fet d’ analitzar si existeix una cardiopatia estructural subjacent, en tant que, en aquest grup de pacients, l’ESV pot ser més simptomàtica.

*a.6) Tractament:*

El fet de tractar o no els ESV depèn de la quantitat, la simptomatologia que se'n deriva i de la presència o no de cardiopatia estructural de base. El primer que cal fer doncs és, un ecocardiograma per tal de saber si existeix o no alteració estructural cardíaca.

En pacients asimptomàtics i sense cardiopatia estructural no cal un tractament específic. En els pacients simptomàtics, molts cops el simple fet d'informar de la benignitat del quadre i reduir el consum de substàncies precipitants, com ara cafè, tabac, alcohol, sol ser suficient per minimitzar la clínica.

Tot i així, en pacients que persisteixin simptomàtics, es pot introduir tractament mèdic, i, si tot i això persisteixen amb símptomes, plantejar l'ablació amb estudi electrofisiològic. No existeixen estudis comparatius entre diferents fàrmacs per saber quin és el millor per tractar aquesta patologia, i ni tan sols per saber si el tractament mèdic és superior a l'invasiu d'ablació. Molts cops es dona tractament habitualment usat per altres taquicàrdies supraventriculars, el més habitual dels quals és el tractament beta-blocador, el qual sol ser molt efectiu en aquells ESV secundaris a una hipertonia simpàtica o a un augment de l'automatisme auricular.

Ens plantejaríem l'ablació dels ESV freqüents en aquells casos molt simptomàtics a pesar de tractament mèdic, o bé en aquells casos en què s'ha demostrat que els ESV són el "trigger" per desencadenar FA o bé són els causants d'una possible miocardiopatia subjacent (taquimiocardiopatia).

*a.7) Pronòstic:*

El pronòstic dels ESV depèn en gran mesura de la presència o no de cardiopatia subjacent però, a part d'aquest fet, la presència d'ESV en pacients sense cardiopatia estructural està associada a un augment del risc cardiovascular i de la mortalitat, per sí sols (89,90). Aquests dos estudis, entre altres, han recollit població sana (uns 7000 individus) en la qual se li ha fet electrocardiograma basal en el primer cas i holter 24 hores en el segon. El que es demostra és que, tant en un cas com en l'altre, la presència d'ESV en l'electrocardiograma basal o més de 76 ESV/24h, va ser un predictor independent per mortalitat cardiovascular, risc d'hospitalització per causa cardiovascular o bé inici de FA en els anys següents de seguiment (18 anys en el primer cas i 10 anys en el segon).

Es van trobar resultats similars en estudis de menor tamany poblacional, en els que es va avaluar la presència d'ESV en holter de 24 hores, estratificant el risc en funció del nombre total d'ESV observats (91,92).

La presència d'ESV freqüents també s'ha associat, tal com he mencionat abans, amb la presència de FA de nova aparició en el seguiment dels pacients estudiats (91,92).

Un punt molt important a destacar dins aquest apartat del pronòstic dels ESV, és la suposada associació dels ESV i els ictus, en tant que en gran mesura és el tema del treball de recerca que desenvoluparé més endavant. Sobre aquest tema hi ha dades molt confuses, amb alguns estudis que suggereixen que existeix un augment en el risc d'ictus en pacients amb ESV freqüents (93,94) i altres que no hi troben cap relació (95). Així doncs, i segons els estudis analitzats, la relació dels ESV amb el risc d'ictus continua essent una qüestió confusa i incerta.

b) Taquicàrdia auricular focal:

*b.1)Diagnòstic:*

El diagnòstic es realitza per electrocardiograma, que mostra ones “p” regulars, amb una morfologia (tal com he mencionat anteriorment) diferent a la “p” sinusal i que depèn de la localització del focus. La freqüència de les “p” pot ser molt similar a la sinusal (entorn a 100 bpm), o ser molt alta, per sobre de 200 bpm (i excepcionalment fins a 300 bpm). Quan la freqüència de les ones “p” és lenta, el diagnòstic diferencial amb el ritme sinusal normal només és possible amb la identificació de les ones “p” de diferent morfologia. Les derivacions més útils de cara a valorar la morfologia de les ones “p” en comparació amb el ritme sinusal normal són DII i V1. Sol tenir un inici i final brusc de la taquicàrdia, a diferència de la taquicàrdia sinusal, que té un inici i final més progressius.

A part de la morfologia de les ones “p” també ens hem de fixar en la relació aurículo-ventricular de la taquicàrdia, donat que en la TAF, la relació sol ser de 1:1. L’interval P-R sol ser normal, tot i que l’interval R-P sol estar allargat, cosa que ens ajuda a distingir la TAF d’altres formes de taquicàrdia supraventricular.

Pel que fa a la morfologia del complex QRS, aquest sol tenir la mateixa morfologia que en el ritme sinusal normal, la qual cosa no ens serveix per diferenciar-lo del ritme normal.

Pel que fa a la localització del focus que origina la TAF, a grans trets cal tenir present que:

- d) Si la ona “p” a V1 és negativa o bifàsica amb una deflecció positiva inicial i finalització negativa, el focus de la TA està localitzat molt probablement a l’aurícula dreta (figura 32)
- e) Si la ona “p” a V1 és positiva o bifàsica amb una deflecció negativa inicial i finalització positiva, el focus de la TA està localitzat probablement a l’aurícula esquerra (figura 33)

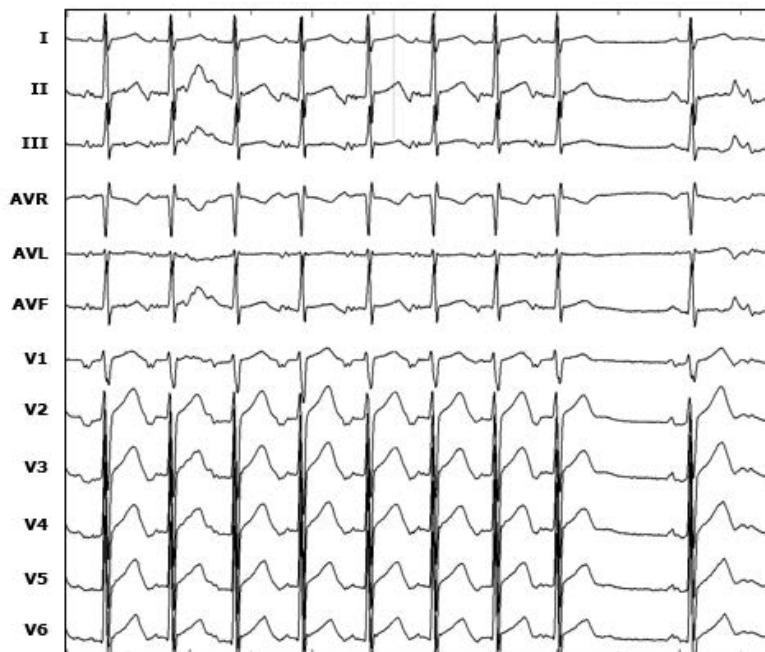


Figura 32: Electrocardiograma que mostra tram inicial de TAF originada a anell tricuspídi (ona “p” negativa a V1). Finalment pas a ritme sinusal normal, on es pot observar diferent morfologia d’ona “p”.

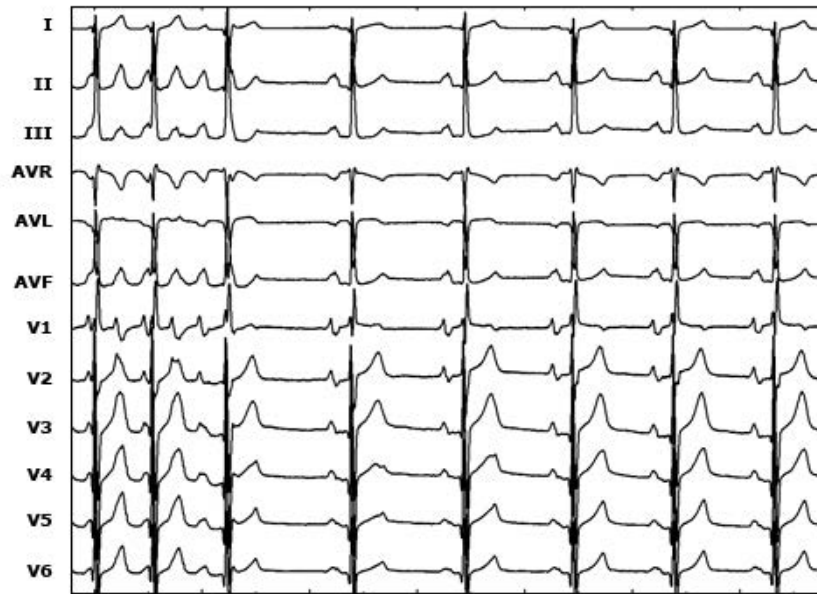


Figura 33: Electrocardiograma que mostra tram inicial amb TAF originada a aurícula esquerra (ona "p" positiva a V1), seguida de ritme sinusal normal, amb diferent morfologia d'ona "p".

*b.2) Fisiopatologia i Etiologia:*

Els mecanismes electrofisiològics pels quals es produeix la TAF es poden resumir en els següents:

- a) Automatisme propi accelerat
- b) Activitat desencadenada
- c) Microreentrada (<2cm)

Els punts focals d'origen de les TAF es localitzen majoritàriament en certes localitzacions anatòmiques, que estan caracteritzades per alteracions en l'orientació de les fibres miocàrdiques o punts amb automatisme propi. Els punts d'origen es localitzen majoritàriament a aurícula dreta (73% dels casos) i en un 27% a aurícula



esquerra (96). La distribució dels punts d'origen dins l'aurícula dreta són els següents:

- f)* Anell tricuspídi (35%)
- g)* “Crista Terminalis” (34%)
- h)* Si Coronari (17%)
- i)* Teixit perinodal (9%)
- j)* Orelleta dreta (4%)

La figura 34 mostra una distribució anatòmica de les principals localitzacions d'origen de la TAF.

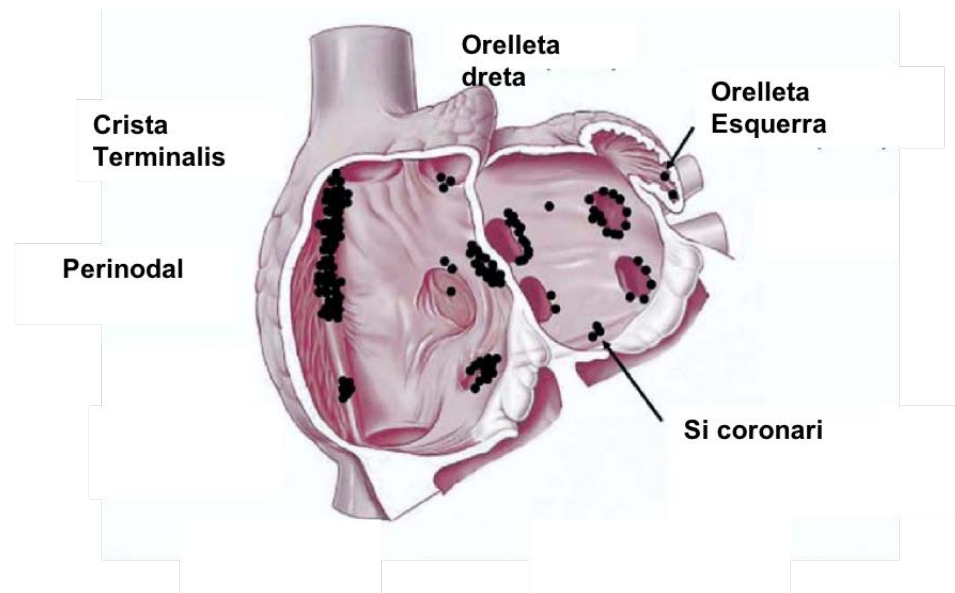


Figura 34: Principals localitzacions anatòmiques de les TAF

*b.3) Condicions associades:*

No és infreqüent que la TAF es doni en pacients amb cardiopatia de base, en resposta a un augment de la pressió de l'aurícula esquerra i conseqüent estrès de paret, secundària a situacions com la hipertensió arterial o la miocardiopatia. No tan sols es pot veure associada a cardiopaties cròniques sinó també a situacions agudes, com ara l'infart agut de miocardi, descompensació respiratòria, tromboembolisme pulmonar, infeccions, ingesta excessiva d'alcohol, hipopotassèmia, hipòxia, presa d'estimulants, cocaïna o teofil·lina. Habitualment però, es dona en cors estructuralment sans, i el seu pronòstic és benigne. Les TAF més associades a cardiomiopaties són les originades a les orelletes auriculars i prop de les venes pulmonars.

Cal mencionar també, que la incidència de taquicàrdia auricular és més elevada després d'un procediment d'ablació de Fibril·lació Auricular (97). Habitualment les TAF que es produeixen després d'un procediment d'ablació de venes pulmonars solen ser incessants, associades a respostes ventriculars ràpides i responen pobrement al tractament farmacològic.

I finalment, una darrera situació freqüent, de les moltes que existeixen, associada a la taquicàrdia auricular, és la toxicitat per digital. En pacients que prenen digital, es pot sospitar una toxicitat per aquesta quan es dona una taquicàrdia auricular "de novo", especialment si aquesta es produeix amb una conducció 2:1 o quan existeix cert grau de bloqueig aurículo-ventricular.

*b.4) Clínica:*

La principal manifestació clínica de la taquicàrdia auricular són les palpitations, que es poden manifestar de diferents maneres, tot i que la més freqüent és la descrita com a inici brusc de la taquicàrdia i sensació d'aleteig a tòrax o bé al coll. Rarament els pacients afectes de taquicàrdia auricular refereixen síncope, tot i que si la resposta ventricular és ràpida ( $> 200$  bpm) es pot donar.

En els pacients amb cardiopatia o altres comorbiditats de base, la clínica pot estar més relacionada amb la situació basal, com ara insuficiència cardíaca, dispnea o bé angina de pit.

*b.5) Tractament:*

El tractament de la taquicàrdia auricular està dividit en el tractament de l'episodi agut i en el tractament a llarg plaç destinat a la supressió definitiva de la l'arítmia.

Pel que fa al tractament de l'episodi agut de TAF, no existeixen estudis randomitzats que estableixin el tractament adequat i normalment es segueixen les recomanacions de les guies de pràctica clínica (98).

El primer que cal tenir clar és quin ha estat la circumstància precipitant de l'episodi, especialment situacions com la hipopotassèmia i la toxicitat digitàlica, en tant que són condicions tractables i que poden revertir el quadre si es tracten.

Per tal d'abortar la taquicàrdia es poden provar maniobres vagals o bé l'administració d'adenosina endovenosa. També es pot administra fàrmacs beta-

bloquejants o antagonistes dels canals del calci no dihidropiridínics en pacients hemodinàmicament estables.

En pacients amb inestabilitat hemodinàmica secundària a la taquicàrdia auricular amb ràpida resposta ventricular, el que cal fer és una cardioversió elèctrica urgent, com en la resta d'arítmies que comporten inestabilitat hemodinàmica.

Pel que fa al tractament a llarg plaç o de manteniment, ens tornem a basar en les guies de pràctica clínica vigents (98). Aquells pacients que presenten recurrències poc freqüents o bé amb poca simptomatologia no requereixen tractament específic.

En pacients amb recurrències més freqüents o més simptomàtics, es recomana l'ús de tractament beta-bloquejant de manteniment o bé antagonistes del calci no dihidropiridínics. Si existeix cardiopatia estructural de base es pot optar per tractament amb amiodarona. En aquells pacients amb recurrències tot i tractament farmacològic de base, es pot plantejar l'ablació de l'arítmia, especialment en aquells pacients que siguin joves i que, per tant, les expectatives de tractament via oral a llarg plaç siguin altes o bé en aquells pacients amb cardiopatia estructural de base.

La figura 35 i 36 (A i B) mostren una imatge de fluoroscòpia d'un procediment d'ablació d'una taquicàrdia auricular la primera, i les imatges per navegador del procediment les altres dues.

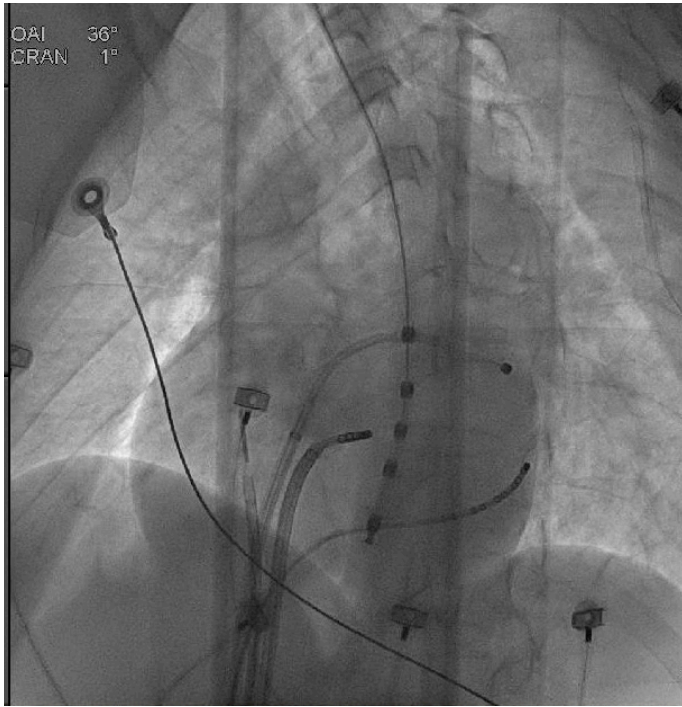
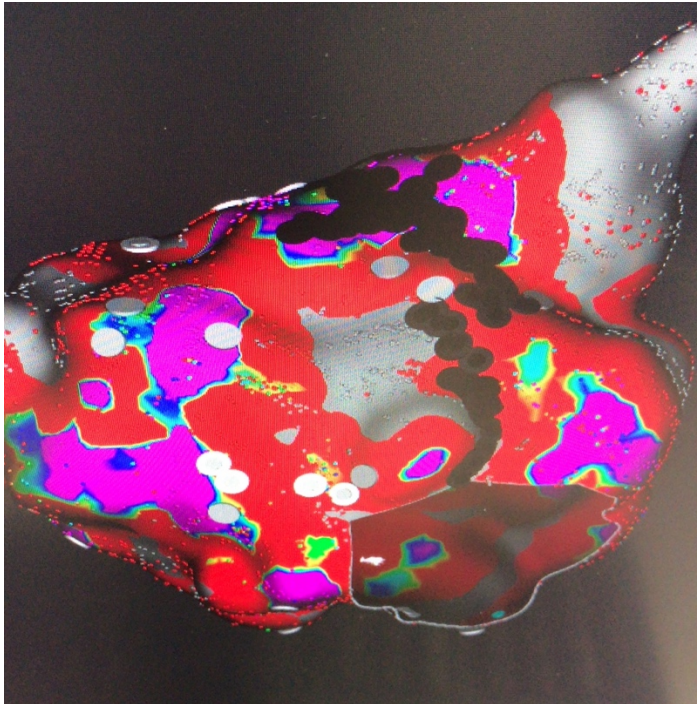


Figura 35: Imatge de fluoroscòpia de procediment d'ablació de taquicàrdia auricular esquerra (imatge cortesia del Dr. Julio Martí)



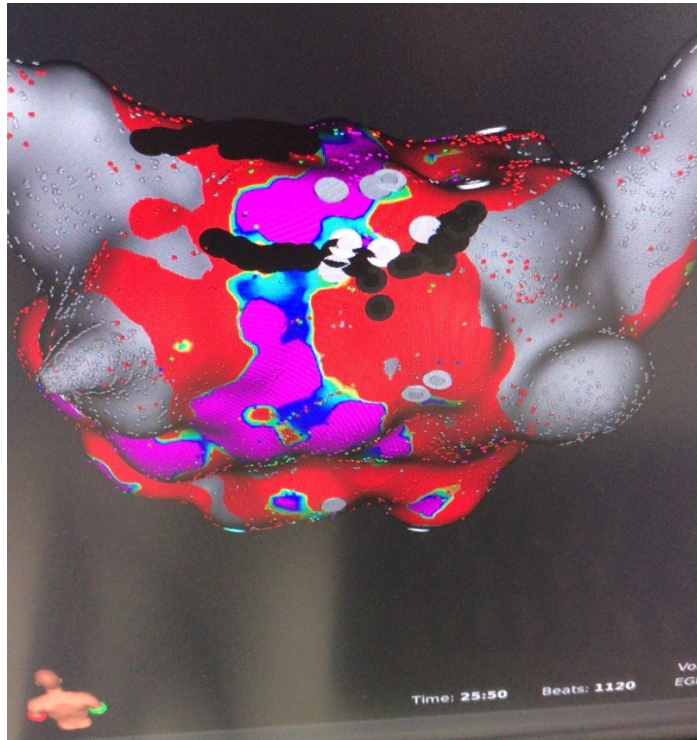


Figura 36 A i B: Imatges (2 projeccions anatòmiques) corresponents a un procediment d'ablació amb radiofreqüència feta amb navegador. El punts en fosc (negre) corresponen a llocs on s'ha aplicat l'energia per tal d'aïllar elèctricament les venes pulmonars de la resta de l'aurícula esquerra (imatges cortesia del Dr. Julio Martí)

L'índex de recurrència no obstant, després d'un procediment d'ablació de taquicàrdia auricular és elevat. Un dels únics predictors d'èxit després del procediment que s'ha observat en un estudi bastant antic és l'origen de la taquicàrdia a aurícula dreta (99), mentre que la presència de múltiples focus o la cardiopatia estructural de base són predictors de mal resultat de la tècnica i, per tant, de recurrències.

La taquicàrdia auricular per sí sola confereix un baix risc de tromboembòlia sistèmica, en absència de fibril·lació auricular o flutter auricular, pel que l'anticoagulació de forma crònica no estaria recomanada.

### **8.3.- INTERPRETACIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS EN EL**

#### **TREBALL:**

Fins el moment hi ha molts estudis que han intentat avaluar l'associació entre arítmies supraventriculars diferents de la fibril·lació auricular i del flutter auricular i els ictus. Gran part d'aquests estudis s'han centrat en la taquicàrdia auricular i l'extrasistòlia supraventricular, igual que el nostre treball.

Un dels primers en estudiar aquesta relació va ser Engström et al (93), el qual va realitzar un holter de 24 hores de forma prospectiva a gent sana i va valorar que la presència d'ESV en grau important en el holter d'aquests pacients, estava relacionada amb la major incidència d'ictus amb una mitjana de seguiment de 14 anys. No va valorar però, la presència de salves auriculars com aquest treball i, per altra banda, i a diferència d'aquest estudi, es va centrar en gent sana i asimptomàtica, cosa que va implicar un període de seguiment molt llarg per tal de veure resultats. El fet que el nostre estudi es centri en gent que ja ha patit un ictus, i en fase aguda, fa que molt probablement veiem resultats a més curt termini. Uns anys més tard, Chong et al (91) també va realitzar un estudi similar, també en gent sana però amb algun símptoma, com ara mareig o palpitations, amb realització de holter 24 hores. També va arribar a la mateixa conclusió, és a dir, la presència d'una càrrega elevada d'ESV en el holter estava relacionada amb una major incidència de FA i d'esdeveniments cardiovasculars (ictus, insuficiència cardíaca i mort) en el

seguiment. Els primers autors que inclouen les salves de taquicàrdia auricular i la seva implicació en el pronòstic dels pacients són Binici et al (100) i Brembilla-Perrot et al (101). El primer d'ells va observar que els ESV freqüents o els episodis de salves auriculars de >20 batecs en el holter realitzat en població sana estaven associats amb un risc augmentat de FA, ictus i mort. Brembilla-Perrot et al (101) va arribar a unes conclusions similars en un estudi realitzat en pacients remesos per estudi electrofisiològic per taquicàrdia supraventricular, tot i que els ictus sembla que eren poc freqüents en aquest grup de pacients, no així la FA o la mort en el seguiment. Kamel et al (102) també va arribar a la conclusió que la taquicàrdia supraventricular era un factor de risc independent per l'ictus isquèmic en una població de més de 4 milions de persones sense història prèvia d'ictus ni de FA, tot i que en aquest cas no se'ls hi va practicar cap holter, sinó que es va recollir la taquicàrdia supraventricular segons les dades recollides de la història clínica.

Si ens fixem en els estudis realitzats en població que, com en aquest treball, ja han patit un accident cerebrovascular isquèmic, Todo et al (103) va trobar de forma retrospectiva que l'extrasistòlia supraventricular era més freqüent en el holter dels pacients que havien patit un ictus criptogènic, o en els ictus cardioembòlics en pacients amb FA diagnosticada prèviament, més que no pas en els ictus de tipus no cardioembòlic, arribant a la conclusió que, com el nostre treball, l'extrasistòlia supraventricular freqüent seria una forma emmascarada de FA que portaria a provocar ictus cardioembòlics. Més autors fan esment al fet que els ESV freqüents podrien ser un factor de risc per a FA subclínica en pacients que ja han patit un ictus i, per tant, un factor de risc per patir re-ictus (104-106).

Les nostres dades estan en sintonia amb les dades anteriorment exposades, tot i que es tracta d'un treball diferent, en tant que s'ha recollit dades d'una població afecta



d'ictus criptogènic, just en la fase aguda de l'esdeveniment, i a través de procediments habituals en l'estudi bàsic d'aquesta patologia durant la fase d'hospitalització. A més a més, i a diferència dels treballs publicats fins el moment, en els quals es centraven més en la repercussió de l'extrasistòlia supraventricular (sobretot en la càrrega d'extrasistòlia supraventricular en el holter), aquest treball s'ha volgut interessar més per la presència de les salves auriculars i el paper que aquestes juguen en el pronòstic a curt i llarg termini dels pacients amb ictus criptogènic.

Així doncs, en aquest estudi, en la mostra de pacients consecutius hospitalitzats per ictus criptogènic en l'hospital de referència de la zona, la presència de salves auriculars en el holter de 24 hores s'ha relacionat amb l'aparició de fibril·lació auricular "de novo" en el seguiment, a la recurrència d'ictus (augmentada 2.6 vegades respecte els pacients sense salves auriculars) i a una mortalitat cardiovascular augmentada de la mateixa manera (unes 7.7 vegades), durant el seguiment realitzat durant els primers 12 mesos.

Les característiques basals dels pacients del grup amb salves auriculars i del grup control van ser molt similars, amb la única excepció de la mida de l'aurícula esquerra i edat, que van mostrar diferències estadísticament significatives entre els dos grups. Tot i això, aquests dos factors no es van mostrar com a elements de confusió en els end-points marcats (desenvolupament de FA, re-ictus i mortalitat cardiovascular). A més a més, la mida de l'aurícula esquerra, tot i presentar diferències entre els dos grups, presentava una mida normal en ambdós grups (< 40mm mesurada en eix paraesternal llarg en mode M, que eren les mesures de les que disposàvem en tots els pacients).

També es va voler analitzar el nombre d'extrasístoles supraventriculars (ESV) presents en els dos grups, veient que no existien diferències significatives en quant al nombre total d'ESV.

En aquest treball s'ha volgut fer un seguiment relativament curt (12 mesos) per valorar els resultats preliminars, però també un seguiment a més llarg termini (4 anys de mitja), per valorar si aquests resultats es mantien en el temps i valorar quina podia ser la repercussió de la presència de salves auriculars en els pacients amb ictus criptogènic al llarg del temps. Així mateix, hem cregut oportú fer una anàlisi de resultats independent en el grup de pacients en els quals es va donar anticoagulació durant l'ingrés per l'esdeveniment índex, tot i no tenir cap criteri per aquesta segons les guies actuals de pràctica clínica, i els resultats obtinguts han estat sorprenents. Hem observat que el risc més elevat de patir un re-ictus i una mort de causa cardiovascular en els pacients ingressats per ictus criptogènic i amb presència de salves auriculars en el holter de 24 hores rau en els primers 12 mesos de seguiment, i s'incrementa progressivament en el seguiment fins a 4 anys. Tot i tractar-se d'una mostra relativament petita, si s'exclouen de l'anàlisi els pacients que van rebre anticoagulació oral, les diferents incidències de fibril·lació auricular, re-ictus i mortalitat cardiovascular arriben a la significació estadística durant el primer any de seguiment.

Pel que fa a la incidència de fibril·lació auricular de nova aparició, aquesta es veu incrementada de forma estadísticament significativa tant als 12 mesos de seguiment, com als 4 anys de seguiment, en el grup amb salves auriculars en el holter, i tant si fem l'anàlisi en el grup global com en el grup de pacients exclouent els pacients anticoagulats. És important de fer esment que, els pacients que presenten fibril·lació auricular de nova aparició als 4 anys, no són els mateixos pacients que presenten re-

ictus, ja que la fibril·lació auricular en el seguiment va ser un motiu d'anticoagulació immediata, tal com s'ha exposat àmpliament en l'apartat de resultats.

L'anticoagulació després de l'esdeveniment índex es va prescriure en 16 pacients (la majoria dels quals del grup amb salves auriculars, 11), tot i que sense evidència de FA ni de cap altra causa que justificués el tractament. Es va administrar tractament anticoagulant a criteri del metge tractant, bàsicament per alta sospita, tot i que no confirmada, de FA o de substracte tromboembolígen cardíac. En la majoria de casos els pacients presentaven malaltia coronària de base i cert grau de disfunció ventricular i/o segmentarismes a l'ecocardiograma. Cap d'aquests pacients anticoagulats després de l'esdeveniment índex va patir cap ictus en el seguiment, tot i que 4 d'ells van presentar FA durant el període de seguiment (tots pertanyents al grup amb salves auriculars). Aquestes dades suggereixen, tal com s'esperava que passés, un molt probable efecte protector de l'ictus tromboembòlic amb el tractament anticoagulant.

Les nostres dades, mostren que aquesta població estudiada presenta un alt risc, no tan sols de fibril·lació i de reictus, sinó també de mortalitat cardiovascular. A l'any de seguiment, aquesta ja arriba a xifres del 5,7% i del 0,8% en pacients amb i sense salves auriculars respectivament. Tanmateix, existeix un increment significatiu de la mortalitat cardiovascular en el seguiment a 4 anys, amb una tendència a ser més marcada en el grup amb salves, que estaria en acord amb les dades publicades per altres autors que senyalaven, no les salves auriculars, però sí la presència d'extrasistòlia supraventricular freqüent, com a factor relacionat amb un més alt índex d'esdeveniments cardiovasculars en el seguiment dels pacients, tot i que no necessàriament mortalitat però (91).

Al contrari de la mortalitat cardiovascular, també existeix un increment important del nombre de re-ictus isquèmics en el seguiment tardà, però aquest és lleugerament més marcat en el grup control al final dels 4 anys de seguiment, tal com mostra la figura 8A i 8B. Això ens vindria a transmetre que, si bé la detecció de salves auriculars en el holter inicial pot ser una eina molt útil a l'hora de predir FA en el futur, i, per tant, de causa potencial i tractable d'esdeveniments isquèmics cerebrals, encara existeix un percentatge elevat d'ictus de causa indeterminada en aquest estudi. És probable que el fet d'utilitzar tècniques de diagnòstic i monitorització més exhaustives o invasives, hagués fet augmentar el percentatge de FA diagnosticades en el seguiment i, per tant, reduir el nombre d'ictus de causa indeterminada que ens trobem al cap de 4 anys. Aquest fet ja ha estat demostrat per altres estudis prèviament (16-22), en els quals s'utilitzen holters de més de 48 hores, gravadores d'esdeveniments o inclús holters d'implantació subcutanis en pacients que han patit un ictus, augmentant sensiblement el percentatge de fibril·lacions auriculars paroxístmiques silents detectades i, per tant, la taxa de prescripció de tractament anticoagulant.

No obstant això, aquestes tècniques sofisticades no estan disponibles en molts centres hospitalaris.

Contràriament a això, intencionadament en aquest treball s'ha avaluat la utilitat d'eines molt bàsiques i disponibles en la gran majoria de centres hospitalaris, que conformen el diagnòstic etiològic bàsic i inicial dels pacients amb ictus no hemorràgic. Tot i utilitzar eines diagnòstiques senzilles, com ara el holter de 24 hores, el rendiment de l'exploració ha estat bastant elevat, en el sentit que s'han pogut veure resultats significatius en un període de seguiment relativament curt.

Així doncs, la detecció de FA sembla ser un pilar fonamental de cara a la detecció i prevenció d'ictus en el futur de pacients que han patit un ictus criptogènic.

Globalment i resumint, en base als resultats observats, crec que el que aporta de forma significativa aquest treball és un canvi del concepte de “benignitat” que fins ara podíem tenir de les salves auriculars curtes en el holter de pacients amb ictus criptogènic. Així doncs, caldria conferir més importància a la seva presència en pacients ingressats per aquesta patologia i, plantejar-nos almenys, si caldria establir tècniques de monitorització més perllongades en aquest grup de pacients, i/o anar un pas més enllà i valorar el risc/benefici de l'anticoagulació dels pacients amb aquesta arítmia que han patit un ictus criptogènic.

## 9- CONCLUSIONS

Les conclusions a les quals s'ha arribat després de la realització d'aquest treball de tesi doctoral es podrien resumir en:

- 1- Els ictus criptogènics continuen representant un percentatge relativament important del total dels ictus isquèmics, sense poder-ne establir un tractament etiològic en tant que no se'n coneix la causa.
- 2- La detecció de salves auriculars en l'exploració bàsica inicial dels pacients ingressats per ictus criptogènic, pot identificar un subgrup de població amb alt risc per desenvolupar fibril·lació auricular, re-ictus i mortalitat de causa cardiovascular, ja en el primer any de seguiment.
- 3- Els pacients amb ictus criptogènic i alta sospita de fibril·lació auricular o amb presència de salves auriculars en el holter inicial, molt probablement es podrien beneficiar de rebre tractament anticoagulant, tot i que actualment no existeix tal recomanació formal en les guies de pràctica clínica.
- 4- Són necessaris més estudis per acabar d'establir el risc de fibril·lació auricular i ictus recurrent en pacients amb ictus criptogènic i presència de salves auriculars en el holter inicial. Si s'acaba confirmant aquesta relació, caldrà establir nous criteris d'anticoagulació en aquests pacients.

## **10- LÍNIES DE FUTUR QUE ES DESPRENEN DE LA** **INVESTIGACIÓ**

Si bé la relació entre la taquicàrdia auricular i el desenvolupament de fibril·lació auricular ha estat ben demostrada en diferents estudis (descrits en l'apartat de discussió del treball), i, per tant, podríem arribar a deduir que també existiria una relació directa entre salves de taquicàrdia auricular i ictus isquèmic de tipus cardioembòlic, aquesta última relació no ha estat demostrada de forma definitiva. És en aquest context que aquest treball s'ha volgut centrar de forma més incisiva, amb els resultats que ja he exposat prèviament.

És cert que aquest estudi realitzat té una sèrie de limitacions, que no hem d'oblidar, com ara el fet que es tracta d'un estudi retrospectiu amb una mostra poblacional relativament petita, i per tant, amb un nombre relativament baix d'esdeveniments. Això fa que haguem de ser cautes a l'hora de voler extrapolar els resultats obtinguts a la població general. Però sí que crec que ens dóna una avís a l'hora de fer un canvi de valoració d'aquesta arítmia supraventricular en pacients que han patit un ictus isquèmic criptogènic.

Precisament són aquestes limitacions de l'estudi les que ens fan pensar en noves línies d'investigació en aquest àmbit. Seria interessant establir una línia d'investigació de tipus prospectiu, afegint anticoagulació als pacients amb salves auriculars que han patit un ictus criptogènic, per valorar si presenten un millor pronòstic respecte el mateix tipus de pacient seguint les recomanacions actuals. Aquesta nova línia d'investigació podria veure afavorida la seva posada en pràctica pels anticoagulants d'acció directa actuals, per la seva efectivitat i millor perfil de sagnat, i per la seva fàcil administració en comparació al tractament amb AVK.

Caldria valorar si existeix una reducció de la mortalitat i dels re-ictus en aquests pacients, i si aquesta reducció d'esdeveniments adversos en el seguiment no es veuria perjudicada per un augment dels esdeveniments hemorràgics majors.

Crec que seria una bona línia d'investigació futura en aquest sentit, que podria inclús arribar a canviar els criteris actuals de tractament de les salves auriculars en el context de pacients que han patit un ictus isquèmic, en tant que es podria plantejar la introducció de tractament antiarítmic per prevenció de caiguda en fibril·lació auricular o inclús iniciar tractament anticoagulant per prevenció d'esdeveniments tromboembòlics futurs. Això podria ser una gran avanç de cara a reduir la gran incidència d'ictus prevista per les properes dècades.



## **11- BIBLIOGRAFIA**

- 1- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics- 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: e28-e292
- 2- Dahmoon MS, Sciacca RR, Rundek T, et al. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the northern Manhattan Study. *Neurology* 2006; 66:641-646
- 3- Warlow C, Sudlow C, Dennis M et al. Stroke. *Lancet* 2003.Oct 11;362 (9391):1211-24
- 4- Sturm JW, Donnan GA, Dewey HM et al. Determinants of handicap after stroke: the North East Melbourne Stroke incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 2004 Mar; 35(3): 715-20
- 5- Hervás-Angulo A, Cabasés-Hita JM, Forcén-Alonso T, et al. Costes del ictus desde la perspectiva social. Enfoque de incidència retrospectiva con seguimiento a tres años. *Rev Neurol.* 2006; 43:518-25
- 6- Evers SM, Strujis JN, Ament AJ, et al. International comparison of stroke cost studies. *Stroke* 2004; 35:1209-15
- 7- Diaz-Guzman J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, et al. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: The IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34:272-81
- 8- Wolf PA, Abbott Rd, Kannel Wb, et al. Atrial Fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-88

- 9- Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, et al. Short-term predictors of incident stroke in older adults: the cardiovascular health study. *Stroke* 1996; 27: 1479-1486.
- 10- Sandercock P, Bamford J, Dennis M, et al. Atrial Fibrillation and stroke: prevalence of different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire Community Stroke Project). *BMJ* 1992; 305: 1460-1465.
- 11- Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Engl J Med* 2003; 349: 1015-1016.
- 12- Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, et al. Lessons from the Stroke Prevention in atrial fibrillation trials. *Ann Intern Med* 2003; 138:831-838.
- 13- Martínez-Rubio A, Pujol Iglesias E, Bonastre Thió M, et al. Epidemiología de la fibrilación auricular en España. *Rev Esp Cardiol supl.*2013;13(c):3-8
- 14- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke data bank. *Ann Neurol* 1989; 25:382-90
- 15- Fonseca, AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. *Eur J Neurol* 2015, 22: 618-623
- 16- Grand M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-h Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013; 44:3357-3364
- 17- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370:2467-2477
- 18- Sanna T, Diener H, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370:2478-2486

- 19- Rojo-Martinez E, Sandín-Fuentes M, Calleja-Sanz AI, 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; 57:251-257
- 20- Ritter MA, Kochhäuser S, Duning T, et al. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke* 2013; 44:1449-52
- 21- Kochhäuser S, Dechering D, Dittrich R, et al. Supraventricular premature beats and short atrial runs predict atrial fibrillation in continuously monitored patients with cryptogenic stroke. *Stroke* 2014; 45:884-886
- 22- Weber-Krüger M, Lutz C, Zapf A, et al. Relevance of supraventricular runs detected after cerebral ischemia. *Neurology* 2017; 89:1545-1552
- 23- Hart RG, Catanese L, Perera KS, et al. Embolic stroke of undetermined source. A systematic review and clinical update. *Stroke* 2017;48: 867-872
- 24- Ntaios G, Vemmos K, Lip GY, et al. Risk stratification for recurrence and mortality in embolic stroke of undetermined source (ESUS). *Stroke* 2016; 47(9): 2278-85
- 25- Saver JL. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2016; 374:2065-74
- 26- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993-, 24:35
- 27- Saver JL. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2016; 374:2065-74
- 28- Brea A, Laclaustra M, Martorell E, et al. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. *Clin Invest Arterioscl.* 2013; 25(5):211-217

- 29- Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A, et al. Helsingborg Declaration 2006 on Europe stroke strategies. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 23:231-41
- 30- Arias-Rivas S, Vivancos-Mora J, Castillo J, et al. Epidemiología de los subtipos de ictus en pacientes hospitalizados atendidos por neurólogos: resultados del registro EPICES. *Rev Esp de Neurol* 2012; 54:385-93
- 31- Gil-Núñez A, Vivancos J, Gabriel R, et al. Diagnóstico y prevención secundaria del infarto cerebral en España. Estudio DIAPRESIC. *Med Clin* 2008; 131:765-9
- 32- Clua-Espuny JLL, Piñol-Moreso JLL, Gil-Guillén VF, et al. Resultados de prevención cardiovascular primaria y secundaria en pacientes con ictus: riesgo de recurrencia y supervivencia asociada (estudio EBRICUS). *Rev Neurol* 2012; 54:81-92
- 33- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:120-129
- 34- Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291: 2851-5
- 35- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference "Research perspectives in AF". *Eur Heart J* 2009; 30:p2969-77c
- 36- Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008; 359: 158-65
- 37- Watson T, Shantsila E, Lip GY, et al. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-66

- 38- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57
- 39- Gladstone DJ, Bui E, Fang J et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009; 40:235-40
- 40- Marini C, De Santis F, Sarco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36:1115-9
- 41- Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, amb resource usage of atrial fibrillation (From the italian fibrillation management ISAF study. *Am J Cardiol* 2013;111:705-711
- 42- Meinertz T, Kirch, Rosin L, et al. ATRIUM investigators. Management of atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: baseline results of the ATRIUM registry. *Clin Res Cardiol* 2011; 100:897-905
- 43- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. Registry of the German competence Network on atrial fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11:423-434
- 44- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. European Heart Survey investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26:2422-2434
- 45- Di Pasquale D, Mathieu G, Maggioni AP, et al. On behalf on ATA-AF Investigators. Current presentation and management of 7148 patients with atrial

- fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: the ATA-AF study. *Int J Cardiol* 2013;167:2895-2903
- 46- De Sisti A, Leclercq JF, Halimi F, et al. Evaluation of the time course predicting factors of progression of paroxysmal or persistent atrial fibrillation to permanent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37:345-355
- 47- Jahangir A, Lee V, Friedman PA, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation. A 30-year follow up study. *Circulation* 2007;115:3050-3056
- 48- Self WH, Wasserman BS, McNaughton CD, et al. Evaluating the HATCH score for predicting progression to sustained atrial fibrillation in ED patients with new atrial fibrillation. *Am J Emerg Med* 2013; 31:792-797
- 49- Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: european perspective. *Clinical Epidemiology* 2014:213-220
- 50- Sposato KA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:377-87
- 51- Kirchoff P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters of trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations for a consensus conference organized by the German atrial fibrillation competence Network (AFNET) and the European Heart Rythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28:2803-17
- 52- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86:516-21
- 53- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention:

- The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. JAMA 2001; 285: 2370-5
- 54- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006; 114:119-25
- 55- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 110:1042-6
- 56- Barrios V, Calderón A, Escobar C, et al. En representación del grupo de atención primaria de la sección de cardiología clínica de la sociedad española de cardiología. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. Rev Esp Cardiol. 2012; 65:47-53
- 57- López Soto A, Formiga F, Bosch X, et al. En representación de los investigadores del estudio ESFINGE (Prevalence of atrial fibrillation and related factors in hospitalized old patients: ESFINGE study). Med Clin (Barc) 2011. Sep 20.
- 58- García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, et al. La fibrilación auricular permanente en la enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIOTENS 1999. Rev Esp Cardiol 2002; 55:943-52
- 59- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. Rev Esp Cardiol 2007; 60:616-24
- 60- Grupo Barbanza para el estudio de las enfermedades cardiovasculares. Características de los pacientes con cardiopatías en una área sanitaria de la provincia de A Coruña. Estudio Barbanza 2000. Rev Clin Esp 2003; 203:570-6

- 61- Morillas P, Pallarès V, Llisterri JL, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular y uso de fármacos antitrombóticos en el paciente hipertenso de más de 65 años. El registro FAPRES. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:943-50
- 62- Gómez-Doblas J, Muñoz J, Alonso-Martín JJ, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67: 259-69
- 63- Martín-Rioboó E, García Criado E, Pérula de Torres LA, et al. En representación del grupo de hipertensión arterial de la Sociedad andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFyC) y de los investigadores del grupo PREHVIA (prevalence of left ventricular hypertrophy, atrial fibrillation and cardiovascular disease in hypertensive patients of Andalusia, Spain. PREHVIA study.) *Med Clin (Barc)* 2009; 132:243-50
- 64- Singer DE, Albers GW, Dalen JE et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;33:546S–592S
- 65- Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Study. *Stroke* 1996;10:1765-69
- 66- Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-9
- 67- Penado S, Cano M, Acha O, et al. Atrial Fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med* 2003;114:206-210
- 68- Roquer J, Rodríguez-Campello A, Gomis M, et al. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of early death after stroke in women versus men. *J Neurol* 2006;253:1484-9



- 69- López-Castro J, Almazán-Ortega R, Pérez de Juan Romero M, et al. Mortality prognosis factors in heart failure in a cohort of North-West Spain. EPICOUR study. *Rev Cin Esp* 2010;210:438-47
- 70- Andersson T, Magnuson A, Bryngelson IL, et al. All cause mortality in 272186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34:1061-67
- 71- Chiang CE, Naditch-Brulé L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice. Insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation International registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:632-639
- 72- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. A meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67
- 73- Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, et al. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1226-32
- 74- Roldán V, Marín F, Muiña B, et al. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2496-2504
- 75- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. Emergency hospitalizations for adverse drugs events in older americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002-12
- 76- Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol supl.* 2013;13 (C):33-41

- 77- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. for the RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51
- 78- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. for the ROCKET AF investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91
- 79- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. for the AVERROES steering committee and investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17
- 80- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. for the ARISTOTLE committees and investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92
- 81- Biblo La, Yuan Z, Quan KJ, et al. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001;87:346-8
- 82- Buxton Ae, Waxman HL, Marchlinski FE, et al. Atrial conduction: effects of extraestimuli with and without atrial dysrhythmias. *Am J Cardiol* 1984;54:755-61
- 83- Cosio FG, Palacios J, Vidal JM, et al. Electrophysiologic studies in atrial fibrillation. Slow conduction of premature impulses: a possible manifestation of the background for reentry. *Am J Cardiol* 1983;51:122-30
- 84- Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshoj SP, et al. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart* 2015;101(18):1446-55
- 85- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 European Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016;37:2893-2962

- 86- Conen D, Adam M, Roche F, et al. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. *Circulation* 2012;126:2302-8
- 87- Larsen BS, Kumarathurai P, Nielsen OW, et al. The circadian variation of premature atrial contractions. *Europace* 2016;18:1573-80
- 88- Rechavia E, Strasberg B, Mager A, et al. The incidence of atrial arrhythmias during inferior wall myocardial infarction with and without right ventricular involvement. *Am Heart J* 1992;124:387-91
- 89- Qureshi W, Shah AJ, Salahuddin T, et al. Long-term mortality risk in individuals with atrial or ventricular premature complexes (results from the third national Health and nutrition examination survey). *Am J Cardiol* 2014;114:59-64
- 90- Lin CY, Lin YJ, Chen YY, et al. Prognostic significance of premature atrial complexes burden in prediction of long-term outcome. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002192
- 91- Chong BH, Pong V, Lam KF, et al. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace* 2012;14:942-7
- 92- Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, et al. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;159:721-8
- 93- Engström G, Hedblad B, Juul-Möller S, et al. Cardiac arrhythmias and stroke: increased risk in men with high frequency of atrial ectopic beats. *Stroke* 2000;31:2925-2929
- 94- Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, et al. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:232-241

- 95- Ofoma U, He F, Shaffer ML, et al. Premature cardiac contractions and risk of incident ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e002519
- 96- Kistler PM, Roberts-Thomson KC, Haqqani Hm, et al. P-wave morphology in focal atrial tachycardia: development of an algorithm to predict the anatomic site of origin. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1010-7
- 97- O'Neill MD, Wright M, Knecht S, et al. Long-term follow-up of persistent atrial fibrillation ablation using termination as a procedural endpoint. *Eur Heart J* 2009;30:1105-12
- 98- Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of adult patients with Supraventricular Tachycardia: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2016;133:e506-e574
- 99- Chen SA, Tai CT, Chiang CE, et al. Focal atrial tachycardia: reanalysis of the clinical and electrophysiologic characteristics and prediction of successful radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:355-65
- 100-Binici Z, Intzilakis T, Wendelboe n, et al. Excessive supraventricular ectopic Activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121:1904-1911
- 101-Brembilla-Perrot B, Delobelle j, et al. Prevalence of stroke among patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Pacing Clin electrophysiol* 2013;36: 180-6
- 102-Kamel H, Elkind MS, Bhave PD et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:1550-4
- 103-Todo K, Moriwaki H, Saito K, et al. Frequent prematur atrial contractions in

- stroke of undetermined etiology. *Eur Neurol* 2009;61:285-288
- 104-Wallmann D, Tüller D, Kerstin W, et al. Frequent atrial premature beats predict paroxysmal atrial fibrillation in stroke patients. An opportunity for a new diagnostic strategy. *Stroke* 2007;38:2292-2294
- 105- Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, et al. Atrial premature beats predict atrial Fibrillation in cryptogenic stroke. Results from de EMBRACE trial. *Stroke* 2015;46:936-941
- 106-Pinho J, Galvao Braga C, Rocha S, et al. Atrial ectopic activity in cryptogenic Ischemic stroke and TIA: a risk factor for recurrence. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:507-510