

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Historia natural de la fibrilación auricular subclínica detectada mediante dispositivos cardiacos implantables



Søren Zøga Diederichsen, MD,^a Ketil Jørgen Haugan, MD, PhD,^b Axel Brandes, MD, DMSc,^{c,d} Mathias Buus Lanng, MSE,^e Claus Graff, PhD,^e Derk Krieger, MD, PhD,^{f,g} Christian Kronborg, PhD,^h Anders Gaarsdal Holst, MD, PhD,ⁱ Lars Køber, MD, DMSc,^{a,j} Søren Højberg, MD, PhD,^k Jesper Hastrup Svendsen, MD, DMSc^{a,i}

RESUMEN

ANTECEDENTES Con la aparición de nuevas tecnologías para la monitorización del ritmo cardiaco, la fibrilación auricular (FA) subclínica constituye un verdadero reto para los sistemas sanitarios. Las características de este trastorno son, en gran parte, desconocidas.

OBJETIVOS La finalidad de este estudio fue caracterizar la historia natural de la FA subclínica en pacientes de riesgo de la población general.

MÉTODOS Los autores estudiaron a 590 individuos de ≥ 70 años de edad y sin antecedentes de FA con ≥ 1 de los siguientes trastornos: hipertensión, diabetes, ictus previo o insuficiencia cardiaca, en los que se realizó una monitorización a largo plazo con un dispositivo cardiaco implantable (*loop recorder*) en el marco del estudio LOOP (*Atrial Fibrillation Detected by Continuous ECG Monitoring Using Implantable Loop Recorder to Prevent Stroke in High-risk Individuals*). La evaluación en la situación basal incluyó la determinación del péptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP). Se extrajeron del dispositivo los datos diarios de ritmo cardiaco y síntomas. Las variables de valoración incluyeron la carga de FA, la evolución de la FA, las notificaciones de síntomas y la frecuencia cardiaca durante la FA.

RESULTADOS Se dispuso para el análisis de un total de 685.445 días de monitorización. Se detectaron episodios validados de FA de una duración ≥ 6 min en 205 participantes (35%). La carga de FA fue de una mediana del 0,13% (rango intercuartílico: 0,03% a 1,05%) del tiempo de monitorización y se modificó en un factor de 1,31 (IC del 95%: 1,02 a 1,68) por cada aumento al doble del NT-proBNP. Hubo episodios de FA en un 2,7% (rango intercuartílico: 1,0% a 15,7%) de los días de monitorización tras el inicio de la FA. Se observó una progresión a episodios de 24 h en 33 de los pacientes con FA (16%), mientras que en 46 (22%) no hubo ningún episodio de FA en los últimos 6 meses o más de monitorización. En 185 (90%) individuos no hubo síntomas en el momento del inicio de la FA, y 178 (87%) no refirieron en ningún momento síntomas relacionados con la FA durante el seguimiento. El promedio de la frecuencia cardiaca durante la FA fue de 96 (rango intercuartílico: 83 a 114) latidos/min, y 24 (rango intercuartílico: 9 a 41) latidos/min mayor que la frecuencia sinusal diurna observada.

CONCLUSIONES Aunque la FA no conocida con anterioridad tuvo una alta prevalencia, la carga fue baja y la progresión fue limitada. Además, los síntomas fueron escasos y la frecuencia cardiaca tan solo presentó una elevación modesta. (*Atrial Fibrillation Detected by Continuous ECG Monitoring Using Implantable Loop Recorder to Prevent Stroke in High-risk Individuals* [LOOP]; NCT02036450) (J Am Coll Cardiol 2019;74:2771-81) © 2019 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****FA** = fibrilación auricular**IMC** = índice de masa corporal**NT-proBNP** = péptido natriurético tipo B aminoterminal**RS** = ritmo sinusal

La fibrilación auricular (FA) constituye un factor de riesgo importante para el ictus isquémico, la insuficiencia cardíaca, la demencia y la muerte, y puede requerir también un tratamiento sintomático (1-3). En los pacientes con FA puede resultar beneficioso un tratamiento basado en las guías si se establece el diagnóstico (4). Los estudios realizados han puesto de manifiesto que los episodios de FA detectados con dispositivos cardíacos implantables, incluso si son subclínicos y breves, se asocian a un aumento del riesgo de ictus (5). Ello ha conducido a un interés creciente por la detección sistemática de la FA (6). Estudios recientes han puesto de relieve que la monitorización electrocardiográfica continua con el empleo de dispositivos cardíacos implantables (*implantable loop recorders*) permite identificar una FA no detectada con anterioridad en aproximadamente un 30% de los pacientes con factores de riesgo (7-9). Sin embargo, la fisiopatología de este trastorno es en gran parte desconocida. En la actualidad, las nuevas tecnologías para la detección de la FA subclínica se están extendiendo de las consultas clínicas al mercado general para los consumidores (10,11), y es probable que ello conduzca a un aumento de la población de pacientes a los que se diagnostica esta nueva entidad patológica.

En el presente estudio, realizamos una caracterización detallada de la FA subclínica por lo que respecta a la carga de FA, los factores de riesgo para la carga de FA, la progresión de la FA y los síntomas y la frecuencia cardíaca durante la FA.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO. El estudio LOOP (*Atrial Fibrillation Detected by Continuous ECG Monitoring Using Implantable Loop Recorder to Prevent Stroke in High-risk Individuals*) es un ensayo clínico actualmente en curso, iniciado por los investigadores, aleatorizado y controlado, cuya inclusión de participantes ha finalizado ya y

cuya metodología detallada se ha publicado ya anteriormente (12). El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02036450). De forma resumida, se identificó a individuos de la población general mediante el empleo de registros administrativos y se les envió una carta de invitación de 1 de los 4 centros del estudio. Se consideraron aptos para el estudio los individuos de edad ≥ 70 años y que tenían ≥ 1 de los siguientes factores de riesgo para el ictus: hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca o ictus previo. Fueron criterios de exclusión cualquier antecedente de FA (12).

Los individuos aptos fueron asignados aleatoriamente, en una relación 1:3 a un grupo en el que se utilizó un dispositivo cardíaco implantable (Reveal LINQ; Medtronic, Dublín, Irlanda) con monitorización electrocardiográfica continua a través de CareLink Network, o bien a un grupo de control.

Los episodios de FA de nueva aparición detectados por el dispositivo de una duración ≥ 6 min fueron validados de manera independiente por un mínimo de 2 cardiólogos sénior (K.J.H., A.B., S.H, J.H.S.). Si se confirmaba la FA se contactaba con el participante por teléfono y se le ofrecía un seguimiento clínico con inicio de anticoagulación oral. Además, a esos participantes se les preguntó acerca de la presencia de cualquier síntoma relacionado con la FA en el momento del inicio de esta, y se les proporcionó el *Reveal LINQ Patient Assistant* para la notificación de posibles síntomas futuros. La monitorización del ritmo continuó hasta el agotamiento de la batería del dispositivo, la muerte u otro evento de finalización del estudio. El ulterior tratamiento, por ejemplo de control del ritmo o la frecuencia, no se inició según el protocolo del estudio, sino que se basó en la práctica clínica habitual.

Todos los participantes en el estudio dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio LOOP ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Región Capital de Dinamarca (H-4-2013-025) y por la Agencia Danesa de Protección de Datos (2007-58-0015).

Para el presente análisis, la obtención de los datos y la validación de la FA finalizaron el 1 de diciembre de 2018.

Del ^aDepartment of Cardiology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Dinamarca; ^bDepartment of Cardiology, Zealand University Hospital, Roskilde, Dinamarca; ^cDepartment of Cardiology, Odense University Hospital, Odense, Dinamarca; ^dDepartment of Clinical Research, Faculty of Health Sciences, University of Southern Denmark, Odense, Dinamarca; ^eDepartment of Health Science and Technology, Aalborg University, Aalborg, Dinamarca; ^fUniversity Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Suiza; ^gStroke Unit, Mediclinic City Hospital, Dubai, Emiratos Árabes Unidos; ^hDepartment of Business and Economics, University of Southern Denmark, Odense, Dinamarca; ⁱLaboratory for Molecular Cardiology, Department of Cardiology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Dinamarca; ^jDepartment of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Dinamarca; y ^kDepartment of Cardiology, Bispebjerg Hospital, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Dinamarca. Este estudio iniciado por los investigadores contó con el apoyo de la subvención 12-135225 de The Innovation Fund Denmark, The Research Foundation for the Capital Region of Denmark, la subvención 11-04-R83-A3363-22625 de The Danish Heart Foundation, Aalborg University Talent Management Programme, Arvid Nilssons Fond, Skibsreder Per Henriksen, R. og Hustrus Fond y Medtronic. Las opiniones, resultados y conclusiones que se presentan en este artículo son las de los autores y son independientes de las fuentes de financiación. El Dr. Haugan ha recibido subvenciones para viaje y formación de Medtronic, Boston Scientific, Abbott y Biotronik no relacionadas con este trabajo; y ha recibido pagos por conferencias de Boehringer Ingelheim no relacionadas con este trabajo. El Dr. Brandes ha recibido una subvención de investigación de Gilead; y ha recibido pagos por conferencias

Dado que la batería del dispositivo tiene una duración mínima de 3 años, incluimos a todos los participantes en el estudio LOOP a los que se les implantó hasta el 1 de junio de 2015, con objeto de aumentar al máximo la duración de la monitorización.

OBTENCIÓN DE LOS DATOS Y DEFINICIONES. Para cada día de monitorización, el dispositivo calcula los siguientes datos del ritmo cardíaco: si hay FA, tiempo en FA en minutos, media de la frecuencia cardíaca durante la FA, y media de la frecuencia cardíaca durante el ritmo sinusal (RS) en latidos/min, calculados por separado durante el día (de 8 am a 8 pm) y durante la noche (medianoche a 4 am). Esta información es transferida de forma automática e inalámbrica cada noche a través de CareLink Network, junto con una documentación electrocardiográfica de cualquier arritmia o notificación de síntomas desde la última transmisión. Para el presente análisis, se extrajeron todas las variables mencionadas de cada uno de los días en todos los participantes.

Con objeto de investigar la historia natural de la FA subclínica, se censuraron para el análisis los participantes en el momento en el que se producía el primero de los siguientes eventos: último día de monitorización del dispositivo (por ejemplo, final de funcionamiento del dispositivo, extracción del dispositivo, muerte u otro evento de finalización del estudio), 1 de diciembre de 2018 (final de obtención de datos para el presente estudio) o fecha de inicio de un tratamiento antiarrítmico que se definió como: ablación de FA, cardioversión eléctrica o fármacos de clase I o clase III. Los datos relativos a la frecuencia cardíaca diaria se censuraron en el momento de inicio de un tratamiento con un betabloqueante, un calcioantagonista no dihidropiridínico o digoxina durante el seguimiento.

La variable de valoración principal fue la carga de la FA, que se definió como la duración acumulada de todos los episodios de FA de una duración ≥ 6 min desde el primer episodio de FA validado en adelante, dividida por la duración total de la monitorización.

Las variables de valoración secundarias fueron las siguientes: duración acumulada de la FA, número de episodios de FA, duración por episodio de FA, número de días con FA, número de días sin FA. Se investigó también la progresión de la FA, de la siguiente forma: en primer

lugar, la progresión se definió por el hecho de llegar a episodios de FA de una duración ≥ 24 h (13), y la progresión hasta llegar a ese punto se investigó mediante el recuento de días con episodios más breves previos al episodio prolongado. En segundo lugar, se investigó la progresión a lo largo del tiempo mediante el tiempo de monitorización desde el primer episodio de FA validado hasta la censura para el análisis. Se calculó la proporción de carga de FA que se producía en la primera mitad de este período de tiempo, y se definió la disminución de la FA como una carga de FA inferior en la segunda mitad del período en comparación con la primera mitad. Por último, la remisión de la FA se definió como una ausencia absoluta de FA en los últimos 6 meses o más de monitorización.

Otras variables de valoración secundarias para caracterizar mejor la FA fueron los síntomas notificados por el paciente al inicio de la FA y después del inicio, con empleo del *Patient Assistant*, en los días con y sin FA, respectivamente. Los síntomas se investigaron como un parámetro binario que indicaba si se había notificado o no algún síntoma. Por último, para caracterizar los parámetros de frecuencia cardíaca durante la FA en comparación con el período de RS, se calcularon los valores medios de la frecuencia sinusal durante la noche (que se consideró la frecuencia sinusal en reposo) y durante el día, así como la frecuencia durante la FA ponderada por el tiempo de permanencia en RS o en FA por día, respectivamente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables continuas se presentaron en forma de media \pm DE para las variables con una distribución normal y en forma de mediana (rango intercuartílico) para las variables de distribución no normal, mientras que las variables cualitativas se presentaron mediante la frecuencia y el porcentaje.

Para evaluar los factores de riesgo para un aumento de la carga de FA, se introdujo la duración acumulada de la FA (número de minutos en FA) como variable dependiente en un modelo de regresión con inflación cero para los datos de recuento a través de la verosimilitud máxima, utilizando la duración de la monitorización como factor de compensación para aplicar un ajuste respecto a las diferencias en el tiempo durante el cual se había aplicado una monitorización a los participantes. Este modelo in-

de Bayer, Boehringer Ingelheim, Merck, Sharp and Dohme y Bristol-Myers Squibb no relacionadas con este trabajo. El Dr. Krieger ha formado parte de un Medtronic Focus Group. El Dr. Holst es empleado de Novo Nordisk, sin relación con este trabajo. El Dr. Køber ha recibido honorarios por conferencias de Bayer, AstraZeneca, Orion Pharma, Novartis y Sanofi, no relacionados con este trabajo; y ha formado parte de comités directivos de ensayos financiados por Novartis. El Dr. Svendsen ha formado parte de consejos asesores de Medtronic; y ha recibido honorarios por conferencias y subvenciones de investigación de Medtronic en relación con este trabajo, además de una subvención de investigación de Gilead, no relacionada con este trabajo. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 8 de julio de 2019; original revisado recibido el 2 de setiembre de 2019, aceptado el 13 de setiembre de 2019.

TABLA 1 Características iniciales de la población del estudio (N = 590)	
Varones	337 (57,1)
Edad, años	76,3 ± 4,2
Consumo de alcohol, U/semana	5,0 (1,0-12,0)
Tabaquismo, paquetes-años	9,0 (0,0-28,0)
Insuficiencia cardiaca	24 (4,1)
Infarto de miocardio previo	55 (9,3)
CABG previo	39 (6,6)
Hipertensión	533 (90,3)
Diabetes	172 (29,2)
Ictus previo	107 (18,1)
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,9 (1,2)
Medicaciones	
Betabloqueantes	141 (23,9)
Calcioantagonistas	207 (35,1)
Calcioantagonistas no dihidropiridínicos	14 (2,4)
Inhibidores de renina-angiotensina	352 (59,7)
Estatinas	316 (53,6)
Diuréticos	176 (29,8)
Antiagregantes plaquetarios	291 (49,3)
Fármacos antidiabéticos	147 (24,9)
Biomarcadores	
Presión arterial sistólica, mmHg	151,7 ± 18,8
Presión arterial diastólica, mmHg	84,8 ± 11,6
Altura, cm	170,8 ± 8,7
Peso, kg	80,5 ± 15,2
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,5 ± 4,5
Creatinina (μmol/l)	87,2 ± 23,6
Troponina T, ng/l	14,6 ± 6,5
NT-proBNP, pmol/l	16,0 (9,0-28,0)
PCRs, mg/l	2,0 (1,0-4,0)
Los valores corresponden a n (%), media ± DE o mediana (rango intercuartílico). CABG = cirugía de bypass arterial coronario; PCRs = proteína C reactiva de alta sensibilidad; NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal.	

cluía una regresión binomial negativa (con log-link) y una regresión de inflación cero binomial (con logit-link) en que se usaron variables idénticas como factores de regresión. Para el conjunto de todos los individuos, la parte cero de este modelo calculaba la probabilidad de que se detectara una FA, mientras que para los individuos con FA, la parte de recuento calculaba el cociente de tasas de incidencia para la cantidad de FA. Se elaboró un modelo multivariante con ajuste para los parámetros de edad, sexo, insuficiencia cardiaca, hipertensión, diabetes, cardiopatía isquémica (cirugía de bypass arterial coronario y/o infarto de miocardio previo) e ictus previo. Se incluyeron una a una las siguientes variables iniciales: presión arterial sistólica y diastólica, altura, peso, índice de masa corporal (IMC) y análisis de sangre; creatinina, propéptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP), proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRs) y troponina T. Se aplicaron los siguientes métodos de diagnóstico del modelo: se investigó la distribución marginal de los datos mediante la comparación de las frecuencias observadas y

ajustadas para los recuentos de duración acumulada de la FA a través de un diagrama tipo *rootogram* (14), y se visualizó la distribución de los residuos en gráficos Q-Q con el empleo de residuos de cuantiles aleatorizados (15).

Los análisis complementarios en los individuos con FA incluyeron modelos de regresión lineal de la frecuencia cardiaca durante la FA, y el cociente de la frecuencia cardiaca durante la FA respecto a la frecuencia sinusal en reposo, y modelos de regresión logística de la remisión de la FA y de la progresión de la FA a episodios de 24 horas. Se investigó también el cociente de la carga de FA durante los últimos 6 meses posteriores al primer episodio de FA validado (con transformación logarítmica) en un modelo de regresión lineal. Estos modelos se ajustaron para los mismos factores de riesgo que se emplearon en el modelo que se ha descrito anteriormente en el texto. Se aplicaron métodos diagnósticos para evaluar adecuadamente la linealidad de los datos y la normalidad y homocedasticidad de los residuos en los modelos de regresión lineal, y para evaluar la linealidad logit, los valores atípicos y la multicolinealidad en los modelos logísticos. Por último, después de 1 año de monitorización, se investigaron las tasas de mortalidad según la detección de una FA durante el primer año. En todas las regresiones, se utilizó una transformación logarítmica del NT-proBNP y de la PCRs para normalizar la distribución.

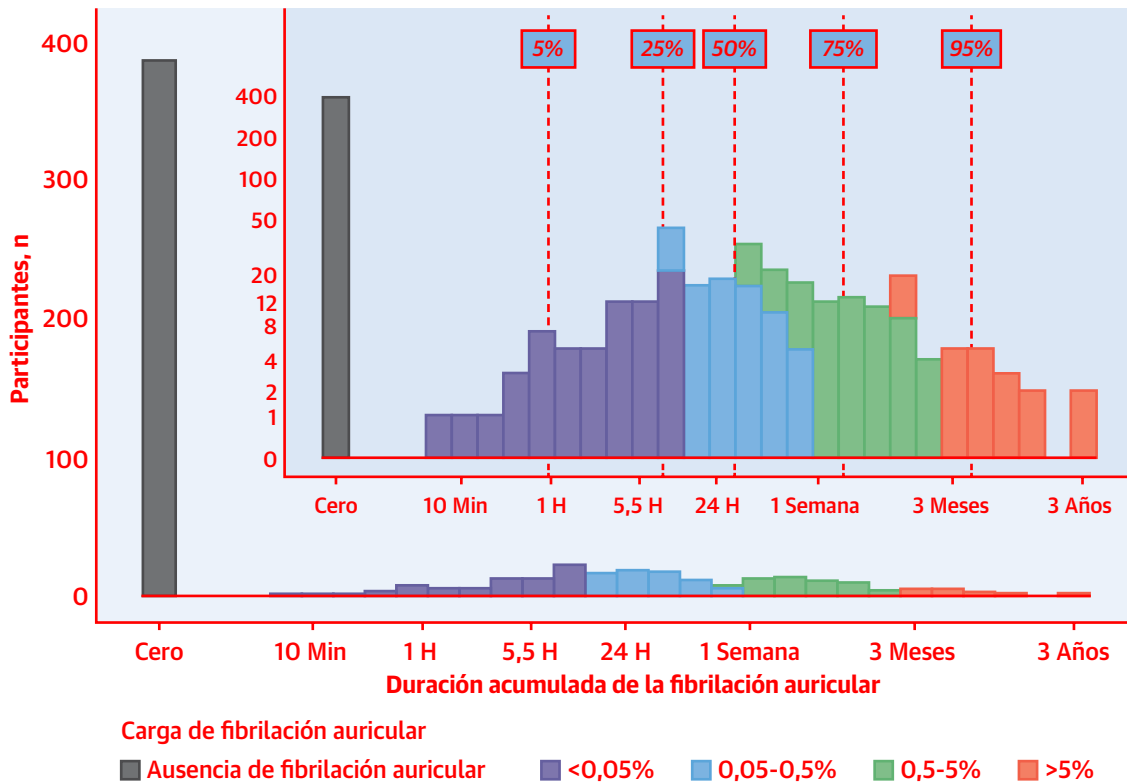
Se utilizó el programa informático R versión 3.5.3 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) para el acceso a los datos y su manejo, así como para el análisis estadístico y la presentación.

RESULTADOS

POBLACIÓN Y SEGUIMIENTO. En total, se implantó un dispositivo *loop recorder* a 597 participantes en el estudio entre febrero de 2014 y junio de 2015. Siete de ellos fueron excluidos del presente análisis debido a que no se recuperaron los datos de diarios (Tabla 1 online). Así pues, la población del estudio la formaron 590 individuos cuyas características basales se muestran en la tabla 1. En estos participantes se realizó una monitorización continua durante una mediana de 40,2 (37,6 a 42,4) meses. Hubo un total de 30 muertes, y la causa de muerte más frecuente fue el cáncer (53%), seguido de la enfermedad cardiovascular (33%). La tasa de mortalidad fue de 1,6 (1,1 a 2,2) por 100 personas-año.

Un total de 205 participantes (35%) presentaron episodios validados de FA de una duración ≥6 min, y en 188 (92%) se inició anticoagulación oral. La tasa de mortalidad fue mayor en los pacientes en los que se detectó una FA durante el primer año (*hazard ratio*: 4,51; IC del 95%: 2,08 a 9,58). Siete participantes (1,2%) fueron censurados para el análisis cuando se inició un tratamiento anti-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Historia natural de la fibrilación auricular subclínica: histograma de la duración acumulada de la fibrilación auricular



Diederichsen, S.Z. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(22):2771-81.

Evaluación de 590 pacientes con monitorización continua durante una mediana de 40,2 (37,6 a 42,4) meses. El eje x es una escala logarítmica de la duración acumulada de la FA, y el eje y indica el número de participantes. En el recuadro se muestran los mismos datos con un eje y logarítmico. Las líneas verticales trazos indican los centiles 5, 25, 50, 75 y 95 de la duración acumulada de FA en los 205 pacientes con FA, que son de 57 min, 9 h, 34 h, 11 días y 131 días, respectivamente.

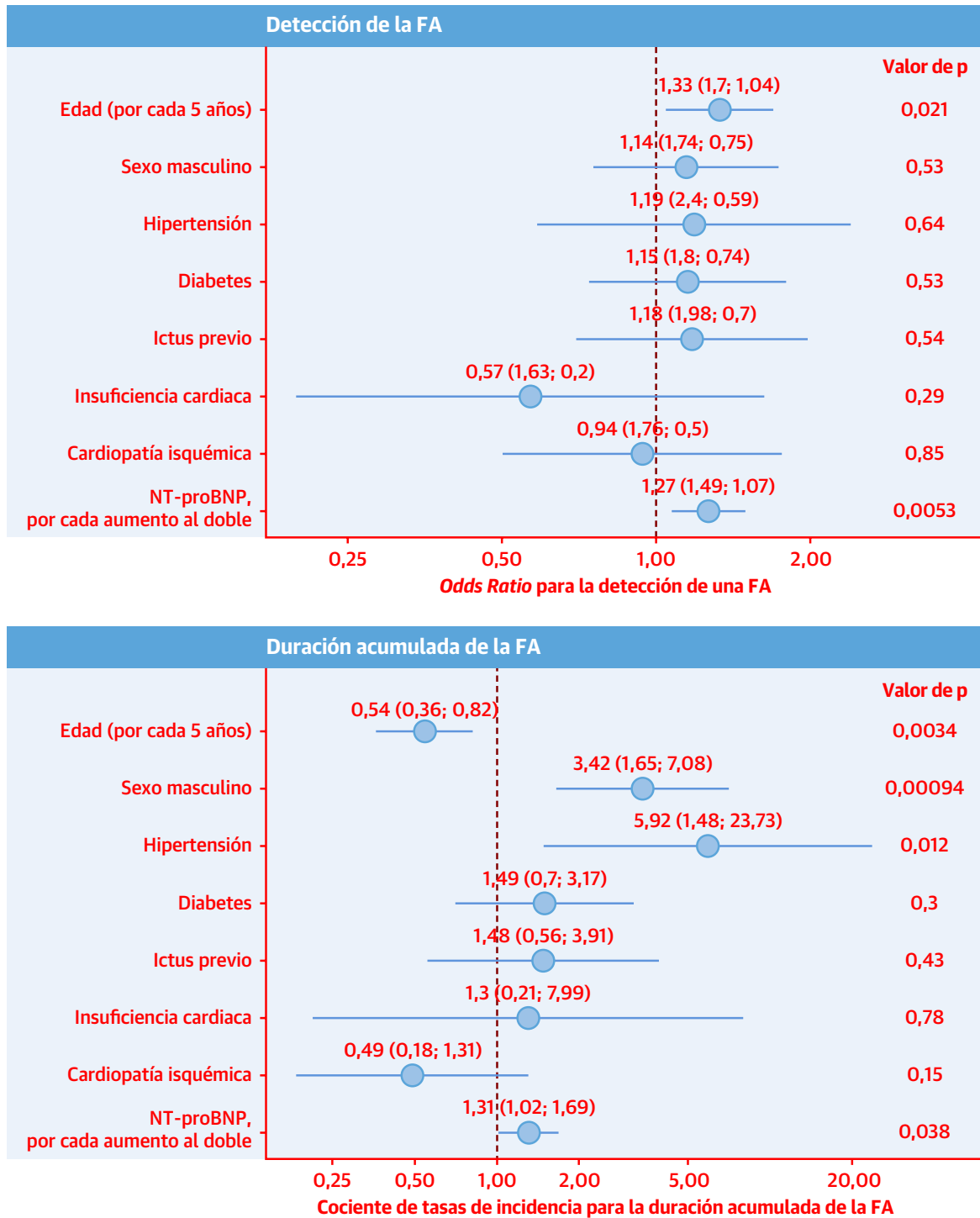
arrítmico durante la monitorización (5 al realizar una cardioversión, 2 al realizar una ablación), y la mediana de tiempo transcurrido hasta la censura para el análisis fue de 30 (21 a 32) meses. Con ello se dispuso de un total de 685.445 días de datos diarios continuos de ritmo cardíaco para el análisis. El número de días en los que no se dispuso de datos durante la monitorización fue de 1412 (0,2% del total de días de monitorización).

En 132 participantes (22%; 75 con FA, 57 sin FA), se inició un nuevo tratamiento con un betabloqueante, un calcioantagonista no dihidropiridínico o digoxina tras una mediana de 12 (5,7 a 22) meses, y se censuraron para el análisis específicamente los datos de frecuencia cardíaca a partir de este punto temporal.

CARGA DE FA Y FACTORES DE RIESGO. La distribución de la duración acumulada de la FA por persona se muestra en la Ilustración central. En los 205 sujetos con FA, la carga de FA fue de <0,05%, 0,05% a 0,5%, 0,5% a 5% y >5% en 66 (32%), 68 (33%), 53 (26%) y 18 (9%)

sujetos, respectivamente, mientras que la media de carga de FA fue de $2,98 \pm 11,24\%$ y la mediana fue de 0,13% (0,03% a 1,05%) (figura 1 online). No se observaron diferencias en cuanto al inicio de tratamiento anticoagulante entre los distintos grupos de carga de FA (X^2 , $p = 0,2$).

En el modelo multivariable, la mayor edad y una concentración superior de NT-proBNP se asociaron a un aumento de la probabilidad de detección de una FA (figura 1, cuadro superior), mientras que en los sujetos en los que se detectó una FA, la menor edad, el sexo masculino, los antecedentes de hipertensión y una cifra superior de NT-proBNP se asociaron a un aumento del cociente de tasas de incidencia de la duración acumulada de la FA (figura 1, cuadro inferior). Esto se puso de manifiesto también por la mayor carga de FA en los sujetos de menor edad (<76 años), varones, hipertensos o con una concentración de NT-proBNP más alta (≥ 40 pmol/l), respectivamente (tabla 2 online). Los demás marcadores no mostraron una asociación con la cantidad de FA.

FIGURA 1 Asociación entre las variables iniciales y la detección de la FA y la duración acumulada de la FA, N = 590

En la figura se presentan los resultados de un modelo de regresión de inflación cero para los datos de recuento. La variable dependiente es la duración acumulada de la FA de los pacientes. En el **cuadro superior** se presentan los valores de *odds ratio* para tener alguna FA (parte de inflación cero del modelo) y en el **cuadro inferior** se indican los cocientes de tasas de incidencia para la duración acumulada de la FA (la parte de recuento del modelo). El modelo se ha ajustado para los parámetros de duración de la monitorización, edad, sexo, hipertensión, diabetes, ictus previo, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica (definida por los antecedentes de la cirugía de bypass arterial coronario y/o infarto de miocardio) y NT-proBNP. FA = fibrilación auricular; NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal.

TABLA 2 Características de la carga de FA en 205 pacientes con FA

	Todos los sujetos con FA (n = 205)	Grupo de carga de FA			
		<0,05% (n = 68)	0,05%-0,5% (n = 66)	0,5%-5% (n = 53)	>5% (n = 18)
Carga de FA, %	0,13 (0,03-1,05)	0,02 (0,006-0,30)	0,14 (0,08-0,18)	1,70 (0,90-2,80)	15,3 (8,7-36,5)
Episodios de FA, n	24 (5-105)	5 (2-11)	21 (9-49)	126 (82-284)	266 (51-676)
Mediana de duración del episodio, h	0,4 (0,2-1,5)	0,2 (0,1-1,0)	0,4 (0,2-1,6)	0,4 (0,2-1,5)	0,7 (0,3-11,7)
Media de duración del episodio, h	0,9 (0,3-3,1)	0,6 (0,2-1,5)	1,1 (0,3-3,5)	1,3 (0,4-5,7)	7,8 (0,9-26,4)
Duración máxima del episodio, h	6,7 (2,7-17,1)	1,8 (0,9-3,6)	7,2 (4,7-12,6)	18,2 (11,2-48)	576 (30-3498)
Días de monitorización con FA	20 (5-127)	4 (2-10)	16 (8-38)	142 (71-271)	650 (239-947)
Proporción de días con FA					
Del total de días con monitorización, %	1,9 (0,5-11,3)	0,3 (0,2-0,9)	1,4 (0,6-3,5)	13,3 (6,5-24,9)	57,8 (23,1-84,2)
De los días posteriores al primer episodio de FA validado, %	2,7 (1,0-15,7)	0,6 (0,4-1,6)	1,9 (1,1-5,2)	15,7 (8,6-27,5)	72,2 (47,8-91,3)
Cualquier día con FA ≥5,5 h	118 (57,6)	8 (12,1)	43 (63,2)	49 (92,5)	18 (100,0)
Cualquier episodio ≥24 h	33 (16,1)	0 (0,0)	2 (2,9)	17 (32,1)	14 (77,8)
Cualquier episodio ≥ 7 días	13 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (5,7)	10 (55,6)
FA en la primera mitad de la monitorización, %*	56,2 (30,0-94,3)	97,8 (60,2-100)	58,4 (34,0-89,3)	36,9 (20,7-57,7)	35,1 (15,4-48,0)
Disminución de la FA†	113 (55,1)	53 (77,9)	40 (60,6)	16 (30,2)	4 (22,2)
Remisión de la FA‡	46 (22,4)	33 (48,5)	11 (16,7)	1 (1,9)	1 (5,6)

Los valores corresponden a la mediana (rango intercuartílico) o n (%). * Porcentaje de duración acumulada de la FA que se produjo en la primera mitad del periodo de monitorización desde el inicio de la FA hasta el final de la monitorización.† Presencia de disminución de la FA, definida como una reducción de la carga de FA en la segunda mitad en comparación con la primera mitad del periodo de monitorización comprendido entre el inicio de la FA y el final de la monitorización.‡ Presencia de remisión de la FA, definida como una FA de cero en los últimos 6 meses o más de monitorización.
FA = fibrilación auricular.

DURACIÓN DEL EPISODIO DE FA Y PROGRESIÓN. El número total de episodios de FA en el conjunto de datos fue de 23.591, y el número de días de monitorización con FA fue de 24.259. En la **tabla 2** se enumeran las características de la FA agrupadas según la carga de FA.

Un total de 33 sujetos (5,6% del total de pacientes, 16,1% de los pacientes con FA) alcanzaron el criterio de FA de duración ≥24 h, y en 28 casos (85%) esto fue precedido de episodios de FA más breves; hubo una mediana de 20 (7 a 51) días con episodios breves previos al primer episodio de FA de 24 h. En 18 de estos sujetos (55%), se habían detectado episodios breves >6 meses antes del primer episodio de FA de 24 h. En la **figura 2** se presenta el ritmo cardíaco en los 6 meses previos y posteriores al primer episodio de FA de 24 horas por paciente.

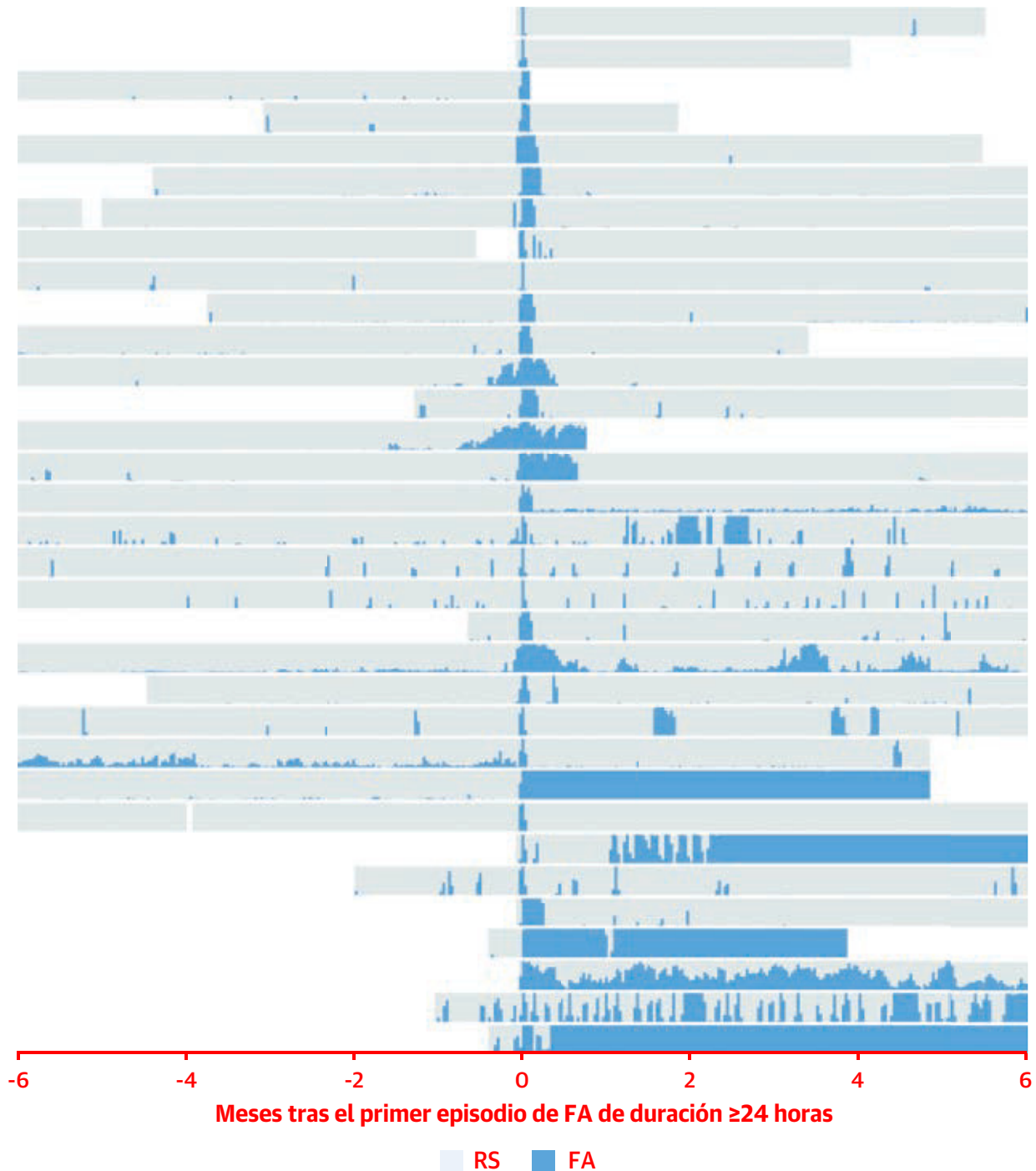
Por lo que respecta a la progresión a lo largo del tiempo, en 113 sujetos (55,1% del total de los que presentaron FA) hubo una reducción de la carga en la segunda mitad en comparación con la primera mitad del periodo de monitorización tras el inicio de la FA (**tabla 2**). En un total de 46 sujetos (22,4% del total de los que presentaron FA) hubo una remisión espontánea completa de la FA, lo cual significa que no presentaron más episodios de FA en los últimos 6 meses o más de monitorización. En la **figura 3** y la **figura 2 online** se muestra la FA en cada persona.

En los análisis complementarios, no hubo ninguna variable que mostrara una asociación con los episodios de FA de 24 h, mientras que la hipertensión y el ictus previos

se asociaron a una disminución de la probabilidad de remisión de la FA; y la hipertensión, el ictus previo y la insuficiencia cardíaca se asociaron a un valor más alto del cociente de carga de FA durante los últimos 6 meses respecto a los primeros 6 meses tras el primer episodio de FA validado (**tabla 3 online**).

SÍNTOMAS DE FA Y FRECUENCIA CARDÍACA. En la **figura 4** se presenta la carga global de síntomas, la cual indica que 185 del total de sujetos con FA (90,2%) afirmaron no tener ningún síntoma en el momento de inicio de la FA, y 178 (86,8%) no utilizaron en ningún momento el *Patient Assistant* para notificar síntomas durante la FA tras su inicio.

La frecuencia cardíaca sinusal diurna ponderada fue inferior en los sujetos con FA en comparación con los sujetos sin FA, con una mediana de 74 (67 a 79) latidos/min frente a 76 (70 a 82) latidos/min; p = 0,0007 (**figura 3 online**). En los individuos con FA, la frecuencia cardíaca mínima fue la que se observó durante el RS en reposo, mientras que hubo un aumento de la frecuencia cardíaca de 10 (6 a 14) latidos/min durante el día y un aumento adicional de 24 (9 a 41) latidos/min durante la FA, hasta alcanzar una mediana de 96 (83 a 114) latidos/min (**figura 5**). Los sujetos con una mayor carga de FA presentaron valores inferiores de la frecuencia cardíaca durante la FA (**figuras 4 y 5 online**). Los sujetos sin síntomas en el momento de inicio de la FA presentaron una frecuencia cardíaca durante la FA inferior a la de los sujetos con síntomas: mediana de 95 (81 a 109) frente a 122 (109 a

FIGURA 2 Ritmo cardiaco antes y después del primer episodio de FA de 24 horas (n = 33)

En la figura se presentan datos de monitorización continua de todos los sujetos con episodios de FA de una duración ≥ 24 h. Se muestran los 6 meses previos y posteriores al primer episodio de FA de 24 horas. La **altura de cada columna azul** indica el tiempo en FA por día, entre 0 y 24 h, mientras que el color **gris** corresponde al ritmo sinusal. Las **zonas vacías** corresponden al tiempo sin monitorización continua, por ejemplo, antes del implante del dispositivo, después de la censura para el análisis u otros eventos de finalización del estudio o los datos no disponibles en la transmisión a distancia. FA = fibrilación auricular; RS = ritmo sinusal.

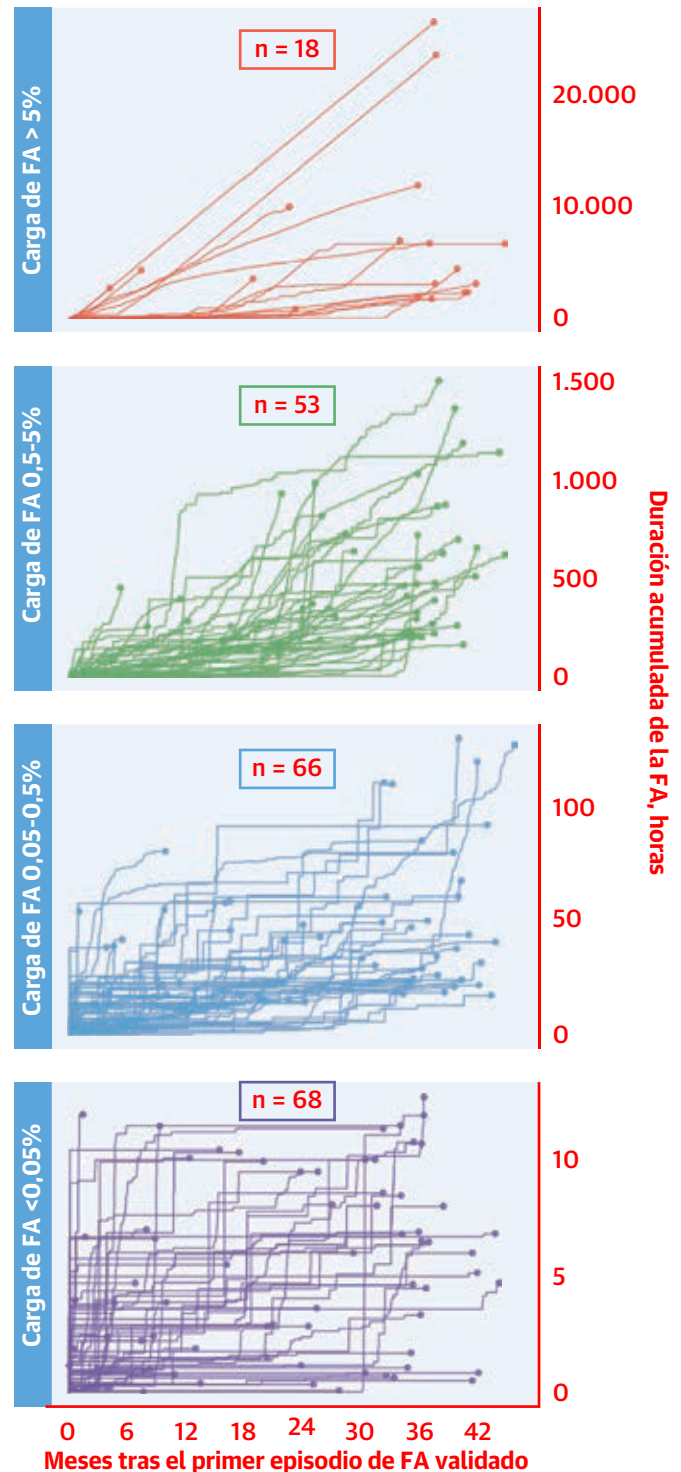
135) latidos/min ($p < 0,0001$) (figuras 6 y 7 online). Los valores iniciales más altos de IMC y de NT-proBNP mostraron una asociación independiente con una frecuencia cardiaca inferior durante la FA y un cociente de la frecuencia cardiaca durante la FA respecto a la frecuencia sinusal en reposo más bajo (tabla 3 online).

DISCUSIÓN

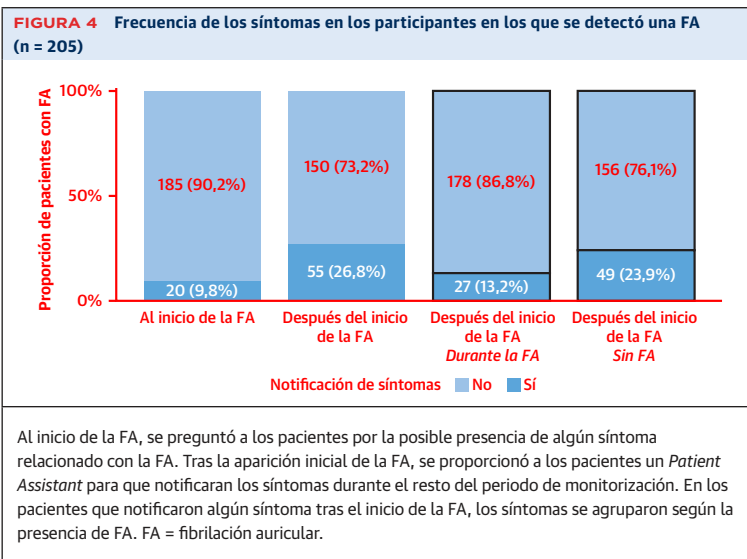
RESULTADOS CLAVE. Hemos investigado el ritmo cardiaco en 590 participantes reclutados en la población general, sin historia previa de FA pero con factores de riesgo para el ictus. Durante una monitorización continua a lo largo de una mediana de 40,2 meses, observamos lo siguiente: 1) aunque se detectó una FA en un 35% de los participantes, la mediana de carga de FA fue de tan solo un 0,13%, y únicamente en un 2,7% de los días posteriores al primer episodio de FA validado hubo alguna FA; 2) la carga de FA fue mayor en los participantes de menor edad, varones, con antecedentes de hipertensión y con concentraciones de NT-proBNP más altas en la situación inicial; 3) la progresión de la FA fue heterogénea, ya que un 16% y un 6,3% de los participantes con FA presentaron episodios de una duración ≥ 24 h y ≥ 7 días, respectivamente, mientras que la FA tan solo apareció de forma transitoria en muchos pacientes; 4) hubo muy pocos pacientes que recibieron tratamiento antiarrítmico a pesar de la monitorización de la FA, y los síntomas fueron casi siempre inexistentes, tanto al inicio de la FA como durante la monitorización posterior; y 5) la frecuencia cardiaca durante la FA subclínica fue relativamente lenta (mediana de 96 latidos/min), y presentó un aumento tan solo modesto en comparación con la frecuencia sinusal diurna.

CARGA DE FA. En estudios previos se ha investigado la prevalencia de la FA subclínica en pacientes con factores de riesgo (7-9). Además de la detección de la FA, en este estudio se presenta la carga de FA expresada como porcentaje del tiempo de monitorización. Aparte del hecho de que esta carga fuera baja, los episodios fueron generalmente de corta duración y tan solo en un pequeño porcentaje de los días de monitorización tras el primer episodio hubo alguna FA (tabla 2). Dado que es necesaria una monitorización continua para evaluar la totalidad del tiempo en que un sujeto está en FA, los estudios previos se han centrado principalmente en pacientes portadores de un dispositivo cardiaco implantable, aunque en los estudios antes mencionados se abordó la carga de FA por semana (8) o por mes (9). En un análisis *post hoc* de las cohortes de los estudios TRENDS (*A Prospective Study of the Clinical Significance of Atrial Arrhythmias Detected by Implanted Device Diagnostics*) y OMNI (*Assessing Therapies in Medtronic Pacemaker, Defibrillator, and Cardiac*

FIGURA 3 Progresión de la FA a lo largo del tiempo (n = 205)



Cada línea corresponde a la duración acumulada de la FA de un participante, desde la aparición inicial de la FA hasta el último día de monitorización (que se indica con un punto). El eje x corresponde al tiempo transcurrido desde el primer episodio de FA validado y el eje y indica las horas acumuladas de FA. Así pues, una recta horizontal indica un ritmo sinusal. FA = fibrilación auricular.



Resynchronization Therapy Devices), en el que se investigaron pacientes portadores de un dispositivo cardíaco implantable convencional, de los cuales un 20% a 27% tenían antecedentes de FA en la situación inicial, se observó una media de carga de FA del $3 \pm 7\%$ en los que tenían una FA paroxística según lo registrado por el dispositivo (16). En nuestro estudio, los pacientes con FA tuvieron una carga media del $3 \pm 11\%$, aunque la mediana del 0,13% (0,03% a 1,05%) era más representativa (figura 1 online).

Además, hemos analizado si los marcadores determinados en la situación basal se asocian a la carga de FA. Es de destacar que el NT-proBNP se asoció no solo a la aparición de FA, sino también a la cantidad de FA aparecida.

Se han sugerido varias definiciones de la carga de FA. La FA se define a menudo por el episodio de FA más prolongado observado (8,9) o por la cantidad acumulada máxima de FA durante un día (7,17,18) o durante una semana (19). En el estudio TRENDS antes mencionado, la carga de FA se definió inicialmente como la duración máxima diaria de la FA en 30 días, con intervalos temporales móviles con solapamiento de 1 día (20). Cabe argumentar que el porcentaje de tiempo transcurrido en FA es una definición más intuitiva de la carga de FA (21). Por último, investigamos la FA como factor de riesgo para la mortalidad. Aunque la detección de la FA durante el primer año se asoció a un aumento de la mortalidad, la tasa de eventos fue insuficiente para poder analizar una posible relación dosis-respuesta con la carga de FA. Un ulterior seguimiento facilitará la investigación respecto a cuál es el umbral de carga de FA que eleva el riesgo de complicaciones.

PROGRESIÓN DE LA FA A LO LARGO DEL TIEMPO. La FA se considera a menudo una enfermedad progresiva,

según el principio de que "FA engendra FA" derivado de los estudios experimentales (22), y el concepto bien establecido de que el remodelado auricular estructural y eléctrico causa una progresión de la FA (23). Uno de los resultados más interesantes de nuestro estudio fue que, en vez de ser progresiva, la FA subclínica fue a menudo un trastorno autolimitado o transitorio.

Los estudios de cohortes con el empleo de dispositivos implantables en los que se ha incluido a pacientes con y sin FA clínica han definido la progresión como una transición de episodios breves a un único episodio más prolongado (13,17), o a una determinada duración acumulada de la FA en un periodo de monitorización especificado (19). Con el empleo de estas definiciones, la progresión se observará con bastante frecuencia. En nuestro estudio, el 58% y el 16% de los sujetos con FA alcanzaron una carga de FA en 1 día de $\geq 5,5$ y ≥ 24 h, respectivamente, en la mayor parte de los casos precedida de un episodio más breve. Sin embargo, aprovechando nuestra determinación de la carga de FA durante todo el tiempo, pusimos de manifiesto que el 55% de los sujetos con FA presentaron una disminución espontánea de la carga de FA a lo largo del tiempo, mientras que un 22% tuvieron una FA de exactamente cero en los últimos 6 meses o más de monitorización (tabla 2). Así pues, en futuros pacientes que presenten una FA subclínica detectada mediante técnicas modernas de monitorización continua, en general no debiera considerarse que tienen una enfermedad progresiva. De todos modos, el curso de la FA es muy heterogéneo en distintos pacientes, ya que algunos de ellos presentaron una progresión tras un período prolongado de carga muy baja o tras haber alcanzado una cantidad considerable de FA (figura 3, figura 2 online).

El control de los factores de riesgo ha resultado algo prometedor para limitar la progresión de la FA en otras poblaciones (24). En nuestro estudio observacional, no observamos ninguna influencia de los valores iniciales de IMC, NT-proBNP u otros marcadores, si bien la hipertensión, el ictus previo y la insuficiencia cardíaca se asociaron a la progresión de la carga de FA a lo largo del tiempo (tabla 3 online). En estudios previos de cohortes con dispositivos cardíacos implantables se ha descrito que el sexo masculino, la mayor edad, el IMC y los antecedentes de hipertensión se asociaron a una evolución a episodios de mayor duración (13,18).

FRECUENCIA CARDÍACA Y CARGA DE SÍNTOMAS. Con el empleo de los datos de ritmo cardíaco diarios pudimos calcular la media ponderada de la frecuencia cardíaca durante todos los episodios de FA y durante la totalidad del tiempo pasado en RS, por participante. Aunque la frecuencia cardíaca durante la FA subclínica estaba aumentada en comparación con la frecuencia sinusal, continuaba

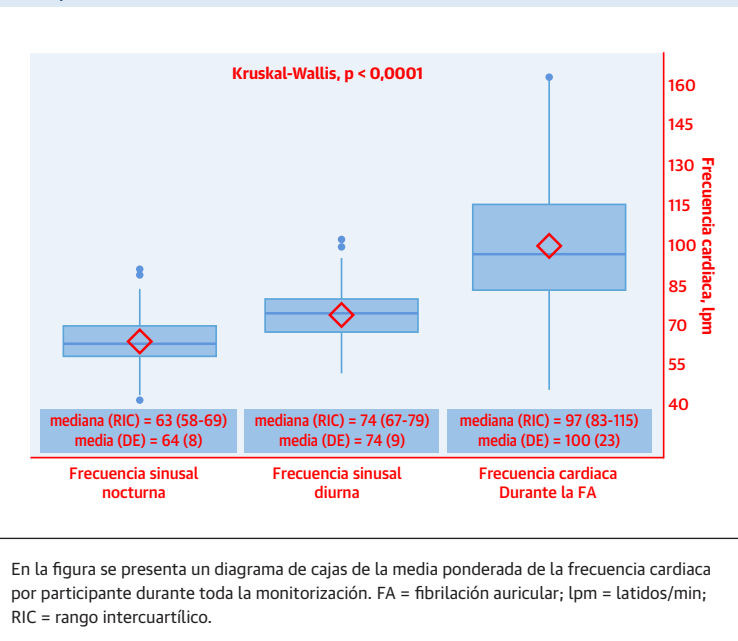
siendo más bien baja, en especial en los sujetos con una carga de FA >5%; 84 (77 a 96) latidos/min (figuras 4 y 5 online).

En un estudio previo de detección sistemática, se preguntó específicamente a los pacientes sobre los síntomas al inicio de la FA y se observó que un 93% eran asintomáticos (9), lo cual es comparable al valor del 90% observado en nuestra cohorte. En los que sí presentaron síntomas, estos podían deberse a un aumento de la frecuencia cardíaca durante la FA (figuras 6 y 7 online). Hasta donde nosotros sabemos, este estudio es el primero en el que se evalúan los síntomas relacionados con la FA registrados mediante transmisión a distancia. Tan solo un 13% notificaron en algún momento síntomas en un día con FA, mientras que el 24% notificaron síntomas en días con FA de cero (figura 4). Ello resalta nuevamente el hecho de que investigamos realmente la FA subclínica. La baja prevalencia de los síntomas relacionados con la FA es algo que debe tenerse en cuenta al evaluar a pacientes que presentan episodios de FA de corta duración detectados por un dispositivo. Es decir, hasta que no se haya determinado si está justificada o no una anticoagulación oral (4), el objetivo del posible tratamiento debe ser la reducción de los síntomas y la modificación de los factores de riesgo.

En estudios previos de pacientes a los que se ha practicado una ablación se ha observado que la presencia de síntomas no muestra una buena correlación con la presencia de FA (1). Esto se ha observado también en cohortes de sujetos con dispositivos cardíacos implantables. Glotzer *et al.* (25) estudiaron a 312 pacientes con y sin antecedentes de arritmias auriculares y observaron que la mayor parte de los pacientes tenían un nivel como mínimo moderado de síntomas en algún momento del seguimiento: 82% en los pacientes con una FA subclínica registrada en el dispositivo, 62% en los pacientes sin FA. Sin embargo, en este estudio se registraron los síntomas en visitas de seguimiento y no mediante transmisiones a distancia. En términos generales, la mala correlación entre los síntomas y la FA apunta al concepto de que la detección de la FA mediante el cribaje depende en gran manera de la intensidad de monitorización del ritmo cardíaco.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, en el modelo de los factores de riesgo respecto a la carga de FA, la distribución de la carga de FA en porcentaje y la duración acumulada de FA en minutos presentaron en ambos casos una notable asimetría con sesgo hacia la derecha y tenían muchos ceros debido a los participantes sin detección de FA (Ilustración central, figura 1 online). Así pues, utilizamos una regresión de recuento con inflación cero (duración acumulada de la FA) con un ajuste respecto a la duración de la monitorización para disponer de un mode-

FIGURA 5 Características de la frecuencia cardíaca en los participantes en los que se detectó una FA, n = 205



lo de la cantidad de FA por unidad de tiempo. Se contempló la posibilidad de utilizar un modelo de nivel mínimo binomial negativo con 2 partes, pero la bondad de ajuste era inferior. En segundo lugar, los resultados dependen de la capacidad del dispositivo para la detección y la monitorización de la FA. Aunque el algoritmo utilizado tenía una sensibilidad muy alta (>93%), la especificidad podría reducirse, en especial para los episodios breves (26,27). Por consiguiente, se aplicó un método de validación riguroso. En un análisis de sensibilidad, incluimos los episodios de FA de duración <6 min no validado en la estimación de la carga de FA para los pacientes con FA: mediana 19 (4 a 60) episodios por participante. La inclusión de estos episodios aumentó la mediana de carga de FA del 0,13% al 0,14% y no modificó ninguno de los factores asociados a la FA acumulada (figura 1). En tercer lugar, dado que la edad más avanzada se asociaba a la probabilidad de detección de una FA, aunque con asociación inversa con la carga de FA, a pesar del ajuste según la duración de la monitorización, esto indica un posible sesgo de selección, por ejemplo porque los individuos de mayor edad con mayor carga de FA no sobrevivieran hasta la inclusión en el estudio, no fueran aptos para la inclusión por los antecedentes de FA o incluso porque fueran reacios a participar. En cuarto lugar, aunque se pidió a los sujetos con FA que notificaran todo posible síntoma con el empleo del Patient Assistant, la ausencia de notificaciones de síntomas no corresponde necesariamente a una ausencia de estos. Sin embargo, hubo más sujetos que notificaron síntomas durante el RS que durante la FA.

CONCLUSIONES

Aunque se detectó con frecuencia una FA no conocida anteriormente mediante la monitorización continua a largo plazo en una población general con riesgo de ictus, la carga de FA fue baja, y la FA fue a menudo un trastorno autolimitado. Los síntomas fueron escasos y se dieron con frecuencia sin que hubiera FA. La frecuencia cardiaca durante la FA subclínica tan solo aumentó de forma modesta en comparación con las frecuencias en ritmo sinusal.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias al Prof. Dan Atar, University of Oslo and Oslo University Hospital Ullevål, Noruega, Prof. Gregory Y.H. Lip, The University of Liverpool y Liverpool Heart and Chest Hospital, Reino Unido y Prof. Mårten Rosenqvist, Karolinska Institutet y Danderyd Hospital, Suecia, por su colaboración en el estudio gracias a su conocimiento experto aportado en el comité asesor internacional del estudio. Los autores dan las gracias a las enfermeras de investigación y otros colegas de los departamentos de cardiología de Rigshospitalet, Zealand University Hospital Roskilde, Bispebjerg Hospital y Odense University Hospital, por la colaboración en la inclusión de pacientes, obtención de datos y realización de las implantaciones de los dispositivos cardiacos.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Søren Zøga Diederichsen, Department of Cardiology, The Heart Centre, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Blegdamsvej 9, 2100 København, Dinamarca. Correo electrónico: Soeren.Zoega.Diederichsen@regionh.dk. Twitter: @SDiederichsen.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

Se puede detectar una FA subclínica con el empleo de una monitorización continua a largo plazo del ritmo cardiaco, pero la carga de FA es con frecuencia baja y generalmente aumenta de forma lenta a lo largo del tiempo. Los factores de riesgo para una mayor carga de FA son el sexo masculino, la hipertensión y los niveles superiores de NT-proBNP.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para determinar el tipo, la cronología y la intensidad de las intervenciones destinadas a mejorar los resultados clínicos en los pacientes con una FA subclínica detectada mediante la monitorización del ritmo cardiaco a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e1-76.
- Diener H-C, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GYH. Atrial fibrillation and cognitive function: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:612-9.
- Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *J Am Coll Cardiol HF* 2019;7:447-56.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104-32.
- Mahajan R, Perera T, Elliott AD, et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:1407-15.
- Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for atrial fibrillation with electrocardiography: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;320:478-84.
- Reiffel JA, Verma A, Kowey PR, et al. Incidence of previously undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population. *JAMA Cardiol* 2017;2:1120-7.
- Healey JS, Alings M, Ha A, et al. Subclinical atrial fibrillation in older patients. *Circulation* 2017;136:1276-83.
- Nasir JM, Pomeroy W, Marler A, et al. Predicting determinants of atrial fibrillation or flutter for therapy elucidation in patients at risk for thromboembolic events (PREDATE AF) study. *Heart Rhythm* 2017;14:955-61.
- Li KHC, White FA, Tipoe T, et al. The current state of mobile phone apps for monitoring heart rate, heart rate variability, and atrial fibrillation: narrative review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7:e11606.
- Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, et al. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: the Apple Heart Study. *Am Heart J* 2019;207:66-75.
- Diederichsen SZ, Haugan KJ, Køber L, et al. Atrial fibrillation detected by continuous electrocardiographic monitoring using implantable loop recorder to prevent stroke in individuals at risk (the LOOP study): rationale and design of a large randomized controlled trial. *Am Heart J* 2017;187:122-32.
- Wong JA, Conen D, Van Gelder IC, et al. Progression of device-detected subclinical atrial fibrillation and the risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2603-11.
- Kleiber C, Zeileis A. Visualizing count data regressions using rootograms. *Am Stat* 2016;70:296-303.
- Dunn PK, Smyth GK. Randomized quantile residuals. *J Comput Graph Stat* 1996;5:236-44.
- Charitos EI, Pürerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2840-8.
- Boriani G, Glotzer TV, Ziegler PD, et al. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm* 2018;15:376-83.
- Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10 000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014;35:508-16.
- Piccini JP, Passman R, Turakhia M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Varma N. Atrial fibrillation burden,

progression, and the risk of death: a case-crossover analysis in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2019;21:404-13.

20. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:474-80.

21. Chen LY, Chung MK, Allen LA, et al. Atrial fibrillation burden: moving beyond atrial fibrillation as a binary entity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e623-44.

22. Rostock T. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins on the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2153-60.

23. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2335-45.

24. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159-69.

25. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the atrial diagnostics ancillary study of the MODe Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;107:1614-9.

26. Sanders P, Pürerfellner H, Pokushalov E, et al. Performance of a new atrial fibrillation detection algorithm in a miniaturized insertable cardiac

monitor: results from the Reveal LINQ Usability Study. *Heart Rhythm* 2016;13:1425-30.

27. Mittal S, Rogers J, Sarkar S, et al. Real-world performance of an enhanced atrial fibrillation detection algorithm in an insertable cardiac monitor. *Heart Rhythm* 2016;13:1624-30.

PALABRAS CLAVE carga de fibrilación auricular - progresión de la fibrilación auricular - monitorización continua - frecuencia cardíaca - síntomas

APÉNDICE Pueden consultarse las figuras y las tablas complementarias en la versión de este artículo *online*.