

Holter implantable con tecnología link -online- para monitorización cardiaca prolongada en pacientes con ictus previo

Implantable Holter monitor with link -online- technology for prolonged cardiac monitoring in patients with previous stroke

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Holter implantable con tecnología link -online- para monitorización cardiaca prolongada en pacientes con ictus previo

Implantable Holter monitor with link -online- technology for prolonged cardiac monitoring in patients with previous stroke

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETSA

Martín Gómez, Carmen

Holter implantable con tecnología *link* -online- para monitorización cardiaca prolongada en pacientes con ictus previo. Carmen Martín Gómez, Elena Baños Álvarez, Rebeca Isabel Gómez, Juan Antonio Blasco Amaro. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2022.

68 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 1202-2022

1. Ictus 2. Accidente Cerebrovascular 3. Dispositivos implantables
4. Monitorización I. Baños Álvarez, Elena II. Isabel Gómez, Rebeca III. Blasco Amaro, Juan Antonio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía IV. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Carmen Martín-Gómez, Elena Baños-Álvarez, Rebeca Isabel-Gómez, Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
Consejería de Salud y Familias

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla. España – Spain
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es
www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España



Depósito legal: SE 1202-2022

NIPO: 133-22-164-5

DOI: <http://doi.org/10.52766/ZVWM2479>

Cita sugerida:

Martín Gómez C, Baños Álvarez E, Isabel Gómez R, Blasco Amaro JA. Holter implantable con tecnología *link* -online- para monitorización cardiaca prolongada en pacientes con ictus previo. Revisión sistemática. Sevilla: AETSA Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Ministerio de Sanidad; 2022.

Holter implantable con tecnología link -online- para monitorización cardiaca prolongada en pacientes con ictus previo

Implantable Holter monitor with link -online- technology for prolonged cardiac monitoring in patients with previous stroke

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Conflicto de interés

Los/as autores/as declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Autoría

- Planificación y diseño de la investigación: Carmen Martín Gómez, Elena Baños Álvarez y Juan Antonio Blasco Amaro.
- Documentación: Rebeca Isabel Gómez
- Obtención de los datos: Carmen Martín Gómez y Elena Baños Álvarez.
- Análisis y presentación de los resultados: Carmen Martín Gómez y Elena Baños Álvarez.
- Elaboración del manuscrito: Carmen Martín Gómez, Elena Baños Álvarez y Juan Antonio Blasco Amaro.
- Revisión final del documento: Carmen Martín Gómez, Elena Baños Álvarez, Rebeca Isabel Gómez y Juan Antonio Blasco Amaro.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos/as los/as autores/as.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por Ricardo Ruiz Granel de la Unidad de Arritmias del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

AETSA y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso del revisor.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	13
Justificación.....	15
Introducción.....	17
Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología.....	17
Descripción de la tecnología.....	25
Objetivos.....	27
Metodología.....	29
Tipo de estudio.....	29
Búsqueda.....	29
Criterios de selección de los artículos recuperados.....	30
Extracción de los datos.....	31
Evaluación de la calidad metodológica.....	31
Síntesis de los resultados.....	32
Resultados.....	33
Resultado de la búsqueda.....	33
Descripción general de los estudios.....	33
Descripción de la calidad de los estudios.....	38
Principales resultados.....	38
Aspectos económicos.....	43
Revisiones sistemáticas y guía de práctica clínica.....	43
Estudio de evaluación económica.....	44
Estudios en marcha.....	45
Discusión.....	47
Calidad de los estudios y validez de los resultados.....	47
Limitaciones de la tecnología.....	48
Potencial impacto de la tecnología.....	48
Limitaciones del informe.....	48
Lagunas del conocimiento.....	49
Conclusiones.....	51
Referencias.....	53

Anexos	59
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	59
Anexo 2. Diagrama de flujo	63
Anexo 3. Referencias excluidas tras lectura a texto completo	64
Anexo 4. Evaluación de la calidad- AMSTAR-2	66
Anexo 5. Evaluación de la calidad- AGREE-II	68

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Descripción general de los factores de riesgo de FA, mecanismos predominantes de promoción de la FA, reguladores sistémicos y componentes dinámicos prominentes.....	21
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios	31
Tabla 3. Características de los documentos incluidos	37
Tabla 4. Población e intervención de los estudios analizados en los documentos incluidos	37
Figura 1. La fibrilación auricular en la clasificación de los tipos de arritmias	18
Figura 2. Ritmo sinusal y fibrilación auricular	18

Justificación

La fibrilación auricular (FA) sostenida supone el tipo de arritmia más frecuente en la población general¹. La incidencia y la prevalencia de la FA ha crecido en los últimos 20 años, y se espera que continúe creciendo durante los próximos 30 años². La prevalencia de esta patología en España es superior al 4 % en personas mayores de 40 años³. Se estima que, en el año 2060, 17,9 millones de personas en Europa padecerán esta enfermedad⁴, llegando a ser una de las epidemias y retos de salud pública más pronunciados, especialmente en países con un índice sociodemográfico medio².

La FA inadvertida puede ser causante de un accidente cerebro vascular (ACV) isquémicos de origen criptogénico (sin causa aparente). En estos casos, que suponen un 25 – 30 % del total, existe una sospecha de FA⁵. Tradicionalmente, el diagnóstico de la FA se ha realizado a través del registro con un Holter convencional, un monitor externo que registra la actividad eléctrica del corazón vía electrocardiograma (ECG) durante al menos 24 horas⁶. Cuando la FA es persistente, el diagnóstico no suele ser complicado. Sin embargo, a menudo la FA es asintomática e intermitente (paroxística), y en estos casos, la probabilidad de detección aumenta linealmente con el aumento del tiempo de registro, lo que complica su detección con los Holter convencionales⁷⁻⁹. Por esta razón, una alternativa diagnóstica es el Holter implantable con tecnología *link* (online), dispositivo subcutáneo que permite una monitorización cardíaca prolongada. Esta tecnología permite disminuir el tiempo entre la detección y registro de la FA en pacientes con ACV isquémicos de origen criptogénico, y su revisión por parte de un especialista.

Introducción

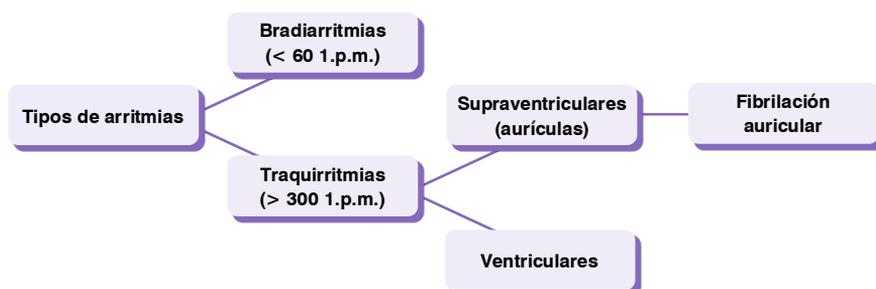
Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

Un accidente cerebrovascular (ACV) sucede cuando se interrumpe el suministro de sangre hacia una parte del cerebro. Su origen puede situarse en una hemorragia de un vaso sanguíneo del cerebro, lo que se conoce como ACV hemorrágico; o en un bloqueo o estrechamiento de un vaso sanguíneo por un coágulo de sangre, conocido como ACV isquémico¹⁰. En este último caso, el coágulo puede producirse en el corazón, y con frecuencia supone el resultado de una fibrilación auricular (FA)¹⁰. Cuando la etiología del ACV es desconocida, se le denomina ACV criptogénico¹¹, algo que ocurre en más de un tercio de las ocasiones¹², y en los que existe la sospecha de que el origen sea una FA⁵.

Fibrilación auricular

El latido normal del corazón, también denominado ritmo sinusal, supone la tensión y contracción de sus paredes musculares, provocando la salida de la sangre; y la relajación posterior, que permite que pueda volver a entrar la sangre. Cada latido implica este proceso. El número de veces que el corazón late durante un periodo de tiempo concreto hace referencia a la frecuencia cardíaca, cuyos parámetros normales son de 60 a 100 latidos por minuto (lpm) en reposo. La variación de esta frecuencia cardíaca, haciéndose irregular o anormalmente lenta o rápida, se denomina arritmia, y puede ser intermitente o continua. Las arritmias se clasifican en bradiarritmias, frecuencias cardíacas inferiores a la considerada normal; y taquiarritmias, frecuencias cardíacas superiores a la considerada normal. La FA es una taquiarritmia (Figura 1); y supone el tipo de arritmia más frecuente en la población general¹.

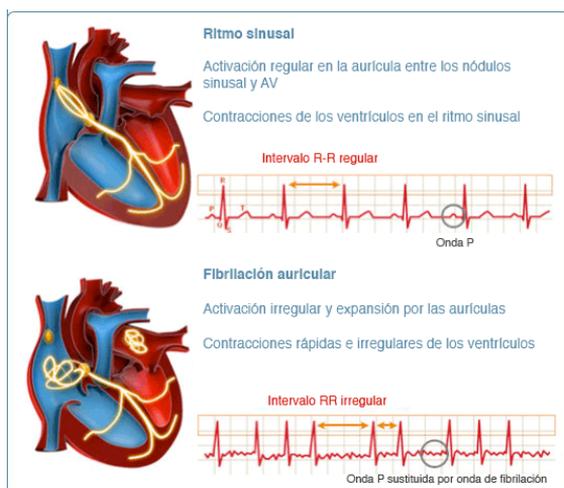
Figura 1. La fibrilación auricular en la clasificación de los tipos de arritmias



Fuente: elaboración propia

En concreto, la FA es una taquirritmia supraventricular, que origina impulsos rápidos auriculares, generalmente superiores a 300 latidos por minuto, irregulares y descoordinados, que suelen manifestarse en el electroencefalograma (ECG) por ondas P mal definidas y respuesta ventricular irregular¹³ (Figura 2). Esto provoca que el corazón no pueda relajarse adecuadamente entre cada contracción, originando una reducción de su rendimiento.

Figura 2. Ritmo sinusal y fibrilación auricular



Fuente: ITACA-CM (<https://www.itaca.edu.es/fibrilacion-auricular.htm>) Consultado 10/05/2021.

Las personas con FA pueden experimentar palpitaciones cardíacas, mareos, cansancio y dificultad para respirar; aunque en algunos casos, la FA es asintomática, impidiendo a la persona que la padece ser consciente de que su frecuencia cardíaca es irregular¹⁴. Entre las consecuencias clínicas de la FA se encuentran la insuficiencia cardíaca, los ACVs, el deterioro cognitivo¹⁵ y la muerte súbita¹⁶.

Tipos de FA y evolución

La clasificación de la FA se ha basado en la duración de sus episodios, dando lugar a los siguientes tipos ¹⁴:

- **FA paroxística:** los episodios son intermitentes, y generalmente se detienen espontáneamente a las 48 horas.
- **FA persistente:** cada episodio, si no es tratado, puede llegar a durar más de 7 días.
- **FA persistente de larga duración:** cada episodio puede durar un año o más.
- **FA permanente:** presente de manera continuada.

Esta clasificación permite, además, conocer la evolución de la FA, que puede comenzar siendo paroxística y evolucionar a persistente y permanente ^{17,18}. Esta evolución se debe a un remodelado auricular, eléctrico en sus orígenes y estructural posteriormente ¹⁹. De hecho, en la mayoría de los pacientes, la FA es una manifestación de remodelado auricular, lo que a veces se denomina miocardiopatía auricular ²⁰, y que está producido por diferentes comorbilidades y factores de riesgo, muchos de los cuales pueden ser subclínicos ²¹. Sin embargo, la progresión de la FA es variable y puede ser baja ¹⁸, llegando incluso a retroceder con el paso del tiempo ^{18,19,22}.

Etiología y factores de riesgo

Una revisión reciente ²¹ se ha centrado en describir los mecanismos moleculares y celulares que, promovidos por factores de riesgo individuales, originan la FA; así como también describe el papel que juegan el sistema nervioso a partir de la regulación sistémica, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la inflamación y los cambios hemodinámicos. Los factores de riesgo individuales estudiados incluyen: poseer una edad avanzada (> 60 años), insuficiencia cardíaca, hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, haber pasado por una cirugía cardíaca, el sexo (prevalencia superior en hombres, aunque peor pronóstico en mujeres), tener obesidad y/o síndrome metabólico, consumir alcohol, tener apnea del sueño, y practicar ejercicio (historia de entrenamiento intenso a lo largo de la vida). Las principales conclusiones obtenidas de esta revisión fueron:

- A pesar de que el remodelado estructural progresivo es un mecanismo central que promueve la FA, no puede explicar la dinámica de los episodios individuales de FA.

- Los factores de riesgo exhiben una fuerte variabilidad temporal e interacciones complejas no lineales, lo que contribuye tanto a un sustrato progresivo que promueve la FA como a cambios transitorios en el riesgo de FA.

En la Tabla 1 aparece una descripción general de los factores de riesgo comentados, en relación a los mecanismos de promoción de la FA, los reguladores sistémicos y los componentes dinámicos predominantes.

Tabla 1. Descripción general de los factores de riesgo de FA, mecanismos predominantes de promoción de la FA, reguladores sistémicos y componentes dinámicos prominentes

Comorbilidad/ Factor de riesgo	Mecanismo predominante de promoción de la FA	Sistema regulador implicado	Componente dinámico destacado (escala de tiempo)
Edad	Remodelación estructural	NA	Edad avanzada (años)
Alcohol	Remodelación estructural (crónica)/ cambios en PRE y alteraciones en el metabolismo del calcio	SNA; inflamación	Cambios en el nivel de alcohol en sangre (de minutos a horas)
Ejercicio	Remodelación estructural (crónica)/ cambios en PRE y alteraciones en el metabolismo del calcio	SNA	Periodos de ejercicio y recuperación (de minutos a horas)
Insuficiencia cardíaca	Remodelación estructural (crónica) y alteraciones en el metabolismo del calcio	SNA; SRAA; hemodinámica	cambios de volumen durante los periodos de descompensación (días); cambios de electrolitos, ej. hipopotasemia (de horas a días)
Hipertensión	Remodelación estructural	SRAA; hemodinámica	Variabilidad de la presión arterial (de horas a días)
Síndrome metabólico	Remodelación estructural	Inflamación	Fluctuaciones en el peso corporal (semanas)
Sexo	Remodelación estructural (crónica) y alteraciones en el metabolismo del calcio	SNA	Fluctuaciones hormonales (de semanas a años)
Apnea del sueño	Remodelación estructural (crónica)/ cambios en PRE y alteraciones en el metabolismo del calcio	SNA; hemodinámica	Ocurrencia e intensidad variable de las apneas (días)
Cirugía cardíaca	Remodelación de conexina y alteraciones en el metabolismo del calcio	SNA; inflamación	Resolución de la inflamación posoperatoria (días)
Enfermedad valvular	Remodelación estructural	Hemodinámica	NA

NA= no aplicable; SNA= sistema nervioso autónomo; PRE= periodo refractario efectivo; SRAA= Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Fuente: Adaptada de Heijman *et al.* 2021²¹

Tratamiento de la FA

El tratamiento más adecuado para la FA se decide según el tipo de FA, de su origen, de los síntomas presentes asociados a la misma y de las probabilidades de cada caso concreto de mantener a largo plazo el ritmo normal del corazón. De este modo, existen dos líneas generales de tratamiento: la *estrategia de control del ritmo* y la *estrategia de control de frecuencia*²³:

- **Estrategia de control del ritmo cardíaco:** cuenta con el objetivo de reestablecer el ritmo y mantenerlo con el menor número de FA posibles. Implica dos procesos:
 - Revertir la FA: se utilizan fármacos antiarrítmicos o cardioversión eléctrica. Para la cardioversión eléctrica, se manda una corriente eléctrica al corazón a través de parches colocados en el pecho y en la espalda. Se realiza con una sedación profunda y breve. Es altamente eficaz y consigue reestablecer el ritmo normal en casi la totalidad de los casos, pero no influye en la prevención de nuevos episodios.
 - Prevenir recurrencias a través del control de los factores de riesgo y con medicación antiarrítmica. Cuando estas estrategias no consiguen la prevención de recurrencias, la siguiente alternativa es la ablación de las venas pulmonares, para aislar eléctricamente estas venas del resto del corazón dado que son el lugar de origen de los episodios de FA. La ablación puede realizarse a través de criogenia o radiofrecuencia. Los resultados son similares con ambas técnicas, logrando controlar en torno al 80% de los casos, encontrándose los mejores resultados en personas relativamente jóvenes, con FA paroxística, corazón estructuralmente normal y pocos factores de riesgo.
- **Estrategia de control de frecuencia cardíaca:** se dirige a los casos de FA permanentes y pretende controlar los efectos de la FA a través de fármacos, así como estableciendo tratamiento anticoagulante en el momento que se precise. En las escasas situaciones en las que los fármacos no funcionan con este fin, se recurre como procedimiento extremo a provocar un bloqueo del corazón mediante un catéter e implantar un marcapasos. De este modo, el ritmo del corazón vuelve a ser regular y con la frecuencia controlada por el dispositivo.

Independientemente de la opción de tratamiento que se realice, la necesidad de tratamiento anticoagulante se establece para cada paciente, ya que se precisan ante determinados factores de riesgo como la edad elevada, la hipertensión arterial, la diabetes, la insuficiencia cardíaca, o antecedentes de ACV o embolias, entre otros.

Carga de la enfermedad

En 2017 se estimó la incidencia de FA a nivel mundial en 3.046 millones de casos nuevos, es decir, 403 casos por cada millón de habitantes; y la prevalencia en 37.574 millones de casos, es decir, 4.977 casos por cada millón de habitantes, siendo superior en hombres². En Europa, se ha estimado que hacia el año 2060, 17,9 millones de personas padecerán esta enfermedad⁴. A nivel nacional, el estudio OFRECE encontró que esta patología es del 4'4 % en personas mayores de 40 años, siendo similar esta prevalencia entre mujeres y hombres y aumentando a partir de los 60 años²⁴. Asimismo, un 10% de los casos de FA no contaba con un diagnóstico anterior al estudio, coincidiendo con casos de FA menos sintomáticas, y predominando entre esta población perfiles de pacientes no diabéticos, fumadores y sin antecedentes de insuficiencia cardíaca²⁴.

Los datos demuestran que la incidencia y la prevalencia de la FA ha crecido en los últimos 20 años, y se espera que continúe creciendo durante los próximos 30 años, llegando a ser una de las epidemias y retos de salud pública más pronunciados, especialmente en países con un índice sociodemográfico medio². Los motivos de este aumento se sitúan en el envejecimiento de la población, en el aumento de factores de riesgo que tienen relación con la FA, y en una supervivencia superior de las personas que cuentan con una enfermedad cardiovascular; aumento al que contribuye, además, la mejora en las técnicas de detección de la FA³. La FA se relaciona con los ACV isquémicos de origen criptogénico, dado que en estos casos, que suponen un 25 – 30 % del total, existe una sospecha de FA⁵.

En cuanto a los ACV, en 2006, a partir del estudio español IBERICTUS, se estimó la tasa de incidencia de ACV y ataque isquémico transitorio (TIA) en 187 casos por cada 100.000 habitantes (el 53 % fue en hombres, y el 24 % de origen criptogénico)²⁵. En un estudio más reciente, se estimó que en 2017 hubo 1,12 millones de ACV en la Unión Europea, suponiendo 0,46 millones de muertes y 9,53 millones de supervivientes, así como 7,06 millones de años de vida ajustados por discapacidad perdidos, debidos a ACV²⁶. En cuanto a los costos generados por los ACV, en España, los pacientes ingresados en las unidades de ictus suponen un gasto de 27.111€ por paciente/año, de los que más de dos tercios son costos sociales, principalmente el cuidado informal²⁷. A nivel europeo, se ha calculado que tras un ACV, el paciente perdió una media de 56 días laborales (42 – 70) y el cuidador más de 12 días laborales (3 – 20), lo que supone un valor de 13.773€ (10.469 – 20.215 €)²⁸.

Tecnología alternativa en uso

- **Electroencefalograma (ECG).** Consiste en registrar la actividad de la corriente eléctrica del corazón, a través de un gráfico en el que aparecen las variaciones de voltaje en el tiempo²⁹. Para realizar un ECG es necesario un electrocardiógrafo, parches (normalmente 10) que actúan como electrodos, y un sistema de cables que permiten transmitir las microcorrientes desde los parches al electrocardiógrafo, que ampliará la señal²⁹. Para el diagnóstico de la FA se requiere documentar, mediante un ECG el patrón típico de este tipo de arritmia, es decir, intervalos muy irregulares de los PR (distancia entre el inicio de la onda P y comienzo del complejo QRS) y no distinción de las ondas P; siendo aceptado por consenso que un episodio de, al menos 30 segundos, puede ser considerado para el diagnóstico³⁰. Esta monitorización con ECG requerida para establecer el diagnóstico puede realizarse a partir de diferentes estrategias que difieren en el periodo de tiempo registrado, y en el estado en el que se encuentra la persona evaluada²⁹:
 - **ECG en reposo:** el paciente se encuentra tumbado boca arriba, y se registra la actividad durante 10 segundos aproximadamente.
 - **ECG de esfuerzo:** el registro se realiza mientras el paciente está caminando por una cinta sin fin o pedaleando en un cicloergómetro. Además del registro, se valora si el paciente presenta alguna molestia o dolor durante la prueba.
 - **Monitorización continua con ECG:** registrado y visualizado de manera continua en un monitor, utilizado fundamentalmente en unidades coronarias o de cuidados intensivos.
 - **Holter-ECG:** el registro se realiza a partir de un dispositivo portátil que permite registrar la actividad del corazón durante un tiempo más prolongado (24 horas, hasta 7 días o hasta 30 días) mientras el paciente realiza tareas cotidianas de su vida^{31,32}. Esta tecnología es la utilizada en la actualidad como alternativa diagnóstica para pacientes con ACV.
- **Ecocardiograma:** esta tecnología se basa en la emisión de ultrasonidos que, al llegar a diferentes partes del organismo se reflejan, y al ser captados de nuevo permiten construir una imagen del corazón y de las venas y arterias principales²⁹. El procedimiento consiste en apoyar un transductor en el pecho y moverlo desde la garganta hasta el esófago³³. Este procedimiento permite detectar tanto coágulos de sangre en el corazón como cardiopatías estructurales³³.

Existen otras tecnologías, que, aunque no pueden ser consideradas alternativas reales por las limitaciones que presentan en cuanto a la condición estudiada, también pueden ser utilizadas para apoyar o descartar el diagnóstico de FA. Entre ellas, se encuentran el monitor manual de eventos cardíacos, el análisis de sangre y la radiografía de tórax³³. Asimismo, los dispositivos electrónicos *Smart-watch* permiten medir los cambios en el pulso sanguíneo a partir de sensores ópticos, y su utilidad para identificar la FA durante su uso cotidiano está comenzando a ser estudiada³⁴.

Descripción de la tecnología

El Holter implantable con tecnología *link* (online), supone un dispositivo pequeño que se inserta debajo de la piel del pecho. Estos dispositivos registran automáticamente el ritmo cardíaco, haciendo posible un seguimiento prolongado del mismo, y, por ende, la detección de arritmias, entre ellas, la FA. Este registro también puede ser activado manualmente cuando el paciente presenta ciertos síntomas, apretando un botón externo, ya sea en un mando específico para el dispositivo o con aplicaciones móviles.

Para colocarlos, algo que realizan cardiólogos, fisiólogos cardíacos y/o personal de enfermería, se realiza una pequeña incisión, previa administración de anestesia local. El dispositivo puede ser extraído tras la detección de la arritmia o cuando se acaba la batería; o pueden continuar implantados.

Los efectos adversos conocidos, aunque no son comunes, pueden incluir ciertas infecciones, reacción en el lugar implantado, sangrado, crecimiento excesivo de tejido fibrótico, extrusión, hematomas o quistes, formación de queloides y erosión o migración del dispositivo.

Aunque ciertos parámetros como son los de detección, de almacenamiento y transmisión de datos y la configuración de notificaciones puede variar entre dispositivos, todos tienen la capacidad de detectar arritmias y alertar al sanitario correspondiente ante un episodio.

Evolución de la tecnología

A principios de la década de los 60, se publicaba en la revista *Science* el trabajo de Norman J. Holter, en el que proponía el registro continuado a través de un ECG portátil y autónomo, y presentaba resultados de un estudio preliminar³⁵. Sin embargo, no fue hasta los años 90 cuando se publicó el primer estudio piloto sobre un Holter implantado subcutáneamente, que permitía una monitorización ampliada en el tiempo³⁶. Al final de esta década, la empresa Medtronic, comercializaba por primera vez un dispositivo de este tipo, desarrollando varias generaciones del mismo en los años posteriores³⁷.

- **Reveal[®]**. Permitía el registro manual a través de un botón activado por el paciente.
- **Reveal Plus[®]**. Además del registro manual, permitía el registro automático, pudiendo almacenar tanto episodios de bradiarritmia como de taquiarritmia.
- **Reveal DX[®] y Reveal XT[®]**. Además de la grabación de ECG, una señal luminosa avisa de arritmias programadas con anterioridad, así como permite que la persona que lo tiene implantado se pueda someter a una resonancia magnética. El Reveal XT permite, además, almacenar episodios de FA y de taquicardia auricular.

A pesar de su origen relativamente reciente, los avances tecnológicos han permitido que el Holter implantable evolucione desde el registro manual hasta el automático, así como que la duración de la batería se amplíe hasta 4 años³⁷.

Nombre de la tecnología

En la actualidad, la tecnología en cuestión es comercializada por diferentes empresas. Se presentan a continuación las diferentes alternativas:

- **BioMonitor 2-AF**. Comercializado por la empresa Biotronik (<https://www.biotronik.com/es-es>), cuenta con la autorización de la *Food and Drug Administration*³⁸ y con el marcado CE para su comercialización en Europa³⁹.
- **BioMonitor III**. Comercializado por la empresa Biotronik (<https://www.biotronik.com/es-es>), cuenta con la autorización de la *Food and Drug Administration*⁴⁰ y con el marcado CE para su comercialización en Europa⁴¹.
- **Confirm RX**. Comercializado por la empresa Abbott ICM (<https://www.abbott.com/>), cuenta con la autorización de la *Food and Drug Administration*⁴² y con el marcado CE para su comercialización en Europa⁴³.
- **Reveal LINQ[™]**. Comercializado por la empresa Medtronic (<https://europe.medtronic.com/xd-en/index.html>), cuenta con la autorización de la *Food and Drug Administration*⁴⁴ y con el marcado CE para su comercialización en Europa⁴⁵.

Objetivos

El objetivo de este informe es evaluar la evidencia disponible en cuanto a la seguridad, eficacia (en términos de validez diagnóstica y precisión) y efectividad (en términos de utilidad clínica) del diagnóstico de la fibrilación auricular a través de la monitorización con Holter implantable con tecnología *link* en pacientes adultos con ACV cardioembólico idiopático o criptogénico con sospecha de origen cardioembólico, en comparación con el holter convencional (monitorización no invasiva de 24 horas).

Este informe trata de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es seguro, eficaz- en términos de validez diagnóstica y precisión- y efectivo -en términos de utilidad clínica- el diagnóstico de la fibrilación auricular a través de la monitorización con Holter implantable con tecnología link en pacientes adultos con ACV cardioembólico idiopático o criptogénico con sospecha de origen cardioembólico en comparación con otros métodos diagnósticos?

Metodología

Tipo de estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo los criterios de la guía PRISMA⁴⁶. La síntesis de los resultados ha tomado como referencia los criterios establecidos por la metodología GRADE⁴⁷.

Búsqueda

Se realizó una búsqueda preliminar enfocada a localización documentos de síntesis (revisiones sistemáticas e informes de evaluación) que pudieran servir para responder la pregunta de investigación planteada, en cuyo caso se haría una adaptación del informe correspondiente, total o parcial. Asimismo, se utilizaría para identificar testigos que sirvieran para filiar términos que facilitasen la elaboración de la búsqueda bibliográfica.

Posteriormente, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos referenciales Medline (Ovid), EMBASE, *Web of Science* y *Cochrane Library* con fecha de marzo de 2021. La estrategia de búsqueda empleada en cada base de datos puede encontrarse en el Anexo 1. Las búsquedas se realizaron por pares siguiendo la guía PRESS de la CADTH⁴⁸.

Asimismo, se realizó una búsqueda manual en los sitios WEB de las agencias nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias. Entre los sitios web consultados se encontraron las agencias españolas incluidas en REDETS, como son AETSA (*Área de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Andalucía*), AQuAS (*Agencia de Calidad y Evaluación Sanitaria de Cataluña*), IACS (*Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud*), AVALIA-T (*Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de Galicia*), UETS (*Unidad de Evaluación de Tecnología Sanitaria de la Comunidad de Madrid*), ISCIII (*Instituto de Salud Carlos III*), OSTEBA (*Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Euskadi*) y SECS (*Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud*). Los sitios WEB de las agencias europeas consultados fueron KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*), HAS (*French National Authority for Health*), DIMDI (*German Institute for Medical Documentation and Information*), IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) HIQA (*Health Information and Quality Authority*), Agenas (*Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali*), ASSR (*Regione Emilia Romagna Regional Agency for Health and Social Care*), ZIN (*National Health Care Institute*), SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*), TLV (*Dental and Pharmaceutical*

Benefits Agency), HIS (*Healthcare Improvement Scotland*), y NETSCC (*NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre*); así como INHATA (Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías) a través de la base de datos CDR (*Centre for Reviews and Dissemination*), la base de datos de NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) y CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*).

Finalmente, se realizó una revisión secundaria recorriendo las referencias de los trabajos seleccionados para su análisis final.

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- Población: personas adultas (≥ 18) con ACV cardioembólico idiopático o criptogénico con sospecha de origen cardioembólico.
- Intervención: monitorización cardíaca prolongada con Holter implantable con tecnología *link*.
- Comparación: electrocardiograma Holter, 24 horas de registro.
- Resultados: seguridad, eficacia (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, cocientes de probabilidad) y efectividad (utilidad clínica).
- Diseño: estudios de pruebas diagnósticas fases III y IV de Sackett, revisiones sistemáticas, meta-análisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes.
- *Abstracts* de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.
- Idioma diferente a español, inglés, francés o portugués.
- Fecha de publicación anterior al 2018.

En la Tabla 2 se muestran los criterios de inclusión y de exclusión de los estudios según el modelo PICOS.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios		
Criterio	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión
Población	1) Enfermedad: fibrilación auricular (I48.91) 2) Personas adultas (≥ 18) con ACV cardioembólico idiopático o criptogénico con sospecha de origen cardioembólico 3) Diagnóstico	1) Pacientes sin condición previa (ACV)* 2) Animales
Intervención	Monitorización cardiaca prolongada con Holter implantable con tecnología link	Otro tipo de intervención
Comparador	Electrocardiograma Holter (24 h)	Otro tipo de comparador
Variables de resultado	Seguridad, eficacia (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, cocientes de probabilidad) y efectividad (utilidad clínica)	Otro tipo de resultados
Diseño del estudio	1) Estudio de pruebas diagnósticas fases III y IV de Sackett. 2) Revisión sistemática 3) Meta-análisis 4) Informe de evaluación de tecnología sanitaria	Otro tipo de diseños

* Estudios que incluyan a participantes que carezcan de la condición previa (ACV) junto a participantes que tengan la condición previa, pero que reporten los resultados de cada grupo por separado, serán incluidos

Extracción de los datos

La extracción de datos se llevó a cabo por pares independientes, incluyendo información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características demográficas de los pacientes, así como de la intervención realizada, sus comparadores en caso de presentarlos y el tipo y duración del seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de respuesta clínica como calidad de vida de los pacientes, función sexual, intestinal y la continencia urinaria, supervivencia, resultados oncológicos y severidad de reacciones adversas o complicaciones para la evaluación de la seguridad de las técnicas terapéuticas a estudio.

Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se realizó de forma independiente por dos investigadoras resolviendo los desacuerdos por consenso. Se utilizó AMSTAR-2⁴⁹ para la revisión sistemática y AGREE-II⁵⁰ para la Guía de Práctica Clínica.

Síntesis de los resultados

Los resultados se presentaron de forma cualitativa, siendo recopiladas las características principales de los estudios incluidos, así como descritas la población y la intervención de los mismos.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Entre un total de 211 referencias, se identificaron 180 documentos sin duplicados. Se realizó una primera selección en base a la lectura del título y resumen, descartándose inicialmente 151 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir alguno de los criterios de exclusión. De los 29 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron 4 para su análisis. El Anexo 2 muestra el diagrama de flujo, y el Anexo 3 las referencias de los estudios excluidos a texto completo, así como el motivo de su exclusión.

Descripción general de los estudios

Los documentos incluidos fueron una guía de práctica clínica⁵¹, un estudio de evaluación económica⁵² y dos revisiones sistemáticas, una centrada en analizar la rentabilidad de los Holter⁵³, y otra, en la que además de analizar este aspecto, se incluía el análisis de la precisión de las pruebas de diagnóstico y de la eficacia clínica de los dispositivos¹⁰. La guía de práctica clínica⁵¹ estaba basada en esta última revisión sistemática¹⁰.

Revisión sistemática

En enero de 2020 se publicó la revisión sistemática *Implantable cardiac monitors to detect atrial fibrillation after cryptogenic stroke: a systematic review and economic evaluation*¹⁰. Tenía como objetivo evaluar la eficacia clínica y la rentabilidad de los monitores BioMonitor 2-AF, Confirm Rx, y Reveal LINQ, para detectar sospecha de fibrilación auricular paroxística en personas que han sufrido un ACV criptogénico. Para desarrollar este estudio, realizaron una búsqueda sistemática de la literatura publicada hasta septiembre de 2018 consultando *Medline, Embase, the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Register of Controlled Trials* y *the Database of Abstracts of Reviews of Effects and the Health Technology Assessment database*. Asimismo, para identificar estudios no publicados o que estaban en marcha en el momento de realizar la revisión, realizaron una búsqueda en *clinicaltrials.gov, controlled-trials.com, clinicaltrialregister.eu* y en presentaciones de las compañías Abbott, Biotronik y Medtronic.

Los estudios seleccionados incluyeron pacientes adultos con ACV embólico criptogénico o con accidente isquémico transitorio (AIT) criptogénico con sospecha de FA paroxística. Se incluyeron intervenciones

con Holter implantable Reveal LINQ, BioMonitor 2-AF y Confirm RX. Los comparadores utilizados fueron el registro con Holter convencional desde 24 horas a 7 días, y sin monitorización externa. Los resultados evaluados fueron la precisión diagnóstica, el rendimiento diagnóstico (nuevos diagnósticos de FA y detección de otras patologías cardíacas o hallazgos incidentales, no FA), el tiempo transcurrido hasta la realización del diagnóstico de FA y/o hasta el inicio del tratamiento con anticoagulantes, la captación de anticoagulantes, la incidencia de errores del dispositivo, la extracción del dispositivo debido a un error del mismo o a un evento adverso, hospitalizaciones por FA, número de visitas ambulatorias relacionadas con el seguimiento de la FA, facilidad de uso de los dispositivos para los médicos (incluida la inserción), mortalidad, morbilidad, calidad de vida relacionada con la salud y la aceptabilidad de los dispositivos por parte de los pacientes.

En el protocolo del estudio los autores plantearon incluir únicamente ECAs, criterio ampliado finalmente al incluir también estudios observacionales de un solo brazo debido a la ausencia de evidencia. Solo se encontró un ECA, en el que se evaluaba uno de los dispositivos definidos en los criterios de inclusión, pero en un modelo diferente al propuesto (Reveal XT, en vez de Reveal LINQ) y se consideró necesario identificar información acerca de los dispositivos Confirm RX, BioMonitor 2-AF y Reveal LINQ, así como confirmar los datos de los resultados identificados sobre el dispositivo Reveal XT. En total se incluyeron un ECA (reportado en 6 publicaciones) y 26 estudios observacionales. El ECA incluido fue el estudio CRYSTAL-AF, realizado en América del Norte y Europa con un total de 441 participantes, que comparaba el monitor Reveal XT con el seguimiento habitual en pacientes que habían tenido un ACV y no contaban con una historia de FA. Los estudios observacionales incluidos supusieron un total de 3.414 participantes del Norte de América y Europa occidental, y evaluaban los monitores Reveal XT y Reveal LINQ con pacientes que habían sufrido un ACV; ninguno de los estudios incluidos evaluaba los dispositivos Biomonitor 2-AF, ni Confirm Rx para pacientes tras ACV. Entre los estudios observacionales se encontraba el estudio de evaluación económica⁵² que se ha incluido en la presente revisión. Por último, fueron identificados 8 estudios potencialmente relevantes que estaban en marcha en el momento de la búsqueda. Tras su revisión se decidió no incluirlos en el presente informe por no haber resultados disponibles actualmente o por no cumplir los criterios de inclusión establecidos. Los datos se reportaron de forma cualitativa.

En cuanto a la evaluación de la calidad de los estudios incluidos, los autores no evaluaron los estudios observacionales por no presentar

comparador y emplearon la herramienta *Cochrane Risk of Bias 2.0* para evaluar la calidad de la variable “detección de FA a los 6, 12 meses y más de 1 año” en el ECA incluido, obteniéndose de forma general las siguientes observaciones que podrían derivar en sesgos:

- El diseño abierto (*open-label*) del estudio.
- El hecho de que algunos pacientes no recibieran la intervención aleatorizada según el protocolo del ensayo: 12 pacientes, que suponían un 5,4 % de los participantes, que estaban asignados al grupo experimental, recibieron la intervención correspondiente al grupo control; así como 6 pacientes, que suponían un 2,7 % de los participantes, que estaban asignados al grupo control, recibieron la intervención experimental.
- El retraso de la implantación del dispositivo en 24 participantes (11,5 %) del grupo experimental, de 1 a 32 días (mediana: 6 días).
- Se realizó un análisis por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés), incluyendo de esta forma a participantes que recibieron el dispositivo de forma tardía, que no lo recibieron o que recibieron la intervención control cuando habían sido asignados a la experimental, por lo que los resultados sobre el beneficio estimado de la intervención estudiada debían tomarse con precaución.

El pequeño número de participantes que alcanzaban un seguimiento mayor a 1 año hacía que estos resultados más tardíos fuesen menos fiables, aunque los autores de la revisión señalaban que la dirección de este sesgo es impredecible.

Guía de práctica clínica

En septiembre de 2020, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publicaba la guía de práctica clínica⁵¹ con las recomendaciones originadas a partir de la revisión anteriormente comentada¹⁰. En este documento se concluía que el monitor Reveal LINQ suponía un recurso costo-efectivo siempre que tras un ECG no invasivo no se encontrase la causa del ACV; por ello, recomendaban el uso de este dispositivo. Por otro lado, ponían de manifiesto la falta de evidencia suficiente para demostrar que los monitores BioMonitor 2-AF y Confirm RX (y sus versiones anteriores) aumentarían la detección de la FA en comparación con no usar ningún dispositivo, por lo que no recomendaban el uso rutinario de estos dispositivos. Además, puntualizaban la necesidad de más investigación para averiguar si dichos dispositivos eran clínico y costo-efectivos. Señalaban también que la evidencia disponible sobre los monitores Reveal LINQ no podía usarse para extraer conclusiones sobre los

monitores BioMonitor 2-AF y Confirm RX puesto que estos últimos utilizaban algoritmos diferentes para la identificación de episodios de FA.

A continuación, se detallan las características de los documentos incluidos (Tabla 3), así como la población e intervención de los estudios que analizan los documentos incluidos (Tabla 4).

Tabla 3. Características de los documentos incluidos

Autor, año	Diseño	País	N	Criterios de inclusión y exclusión
Edwards, et al. 2020 ¹⁰	Revisión sistemática ¹⁰	Reino Unido	27 estudios (3.855 participantes)	I: pacientes con ACV embólico criptogénico o con AIT con sospecha de FA proxística; ECAs, estudios observacionales, estudios de precisión E: estudios pre-clínicos, estudios con animales, revisiones, editoriales, artículos de opinión, estudios de casos o estudios con menos de 10 participantes, idioma diferente al inglés
National Institute for Health Care Excellence 2020 ⁵¹	Guía de práctica clínica ⁵¹			

N: tamaño muestral a país de elaboración del documento, los estudios incluidos en el documento fueron realizados en Norte América y Europa

Tabla 4. Población e intervención de los estudios analizados en los documentos incluidos

Autor, año	Diseño	Población			Intervención	
		Edad media	Mujeres	Condición previa	Dispositivo	Comparador
Edwards, et al. 2020 ¹⁰	Ensayo controlado aleatorizado (n=1)	61,5 ± 11,3	36.5%	ACV o AIT Sin diagnóstico previo de FA	Reveal XT	Holter convencional (24 horas – 7 días de registro)
National Institute for Health Care Excellence 2020 ⁵¹	Estudios observacionales (n = 26)	52 – 72	–	ACV o AITa	Reveal XT Reveal LINQ BioMonitor 2-AF Confirm RX	

Descripción de la calidad de los estudios

La revisión sistemática¹⁰ fue evaluada con la herramienta AMSTAR-2⁴⁹, obteniendo un resultado de baja calidad global. En el Anexo 4 se encuentra la evaluación detallada de cada uno de los criterios.

La guía de práctica clínica⁵¹ fue evaluada mediante la herramienta AGREE II⁵⁰, obteniendo resultados elevados en la mayoría de sus dominios. Los dominios “alcance y objetivos”, “claridad de la presentación” e “independencia editorial” obtuvieron un 100 %, los dominios “participación de las personas implicadas” y “rigor en la elaboración”, un 72 % y el dominio “aplicabilidad” un 25 %. En el Anexo 5, se presenta la evaluación de forma detallada.

Es necesario destacar que, a pesar de los resultados positivos que ha obtenido la guía de práctica clínica, hay que tener en cuenta que está basada en la revisión que ha obtenido un resultado de baja calidad global.

Principales resultados

A continuación, se presentan brevemente los hallazgos más característicos recogidos en los documentos analizados^{10,51}.

Resultados de seguridad

- **Eventos adversos (dolor, infección, otros).** En el ECA, la tasa de eventos adversos no graves fue superior en el grupo intervención (18,6 %) que en el grupo control (4,1 %), mientras que la tasa de eventos adversos de gravedad fue similar ambos grupos (25 – 30 %). Por otro lado, no se reportaron complicaciones en el sitio de inserción del dispositivo ni en el procedimiento, ni tampoco complicaciones relacionadas con la anticoagulación. En cuanto a los estudios observacionales, se indica que 5 de ellos reportaron eventos adversos y otros tres informaron no haber tenido complicaciones en el procedimiento de inserción, aunque no detallaron otra información.
- **Retiradas del dispositivo.** En el ECA, a causa de infecciones o erosión del bolsillo, 5 dispositivos (2,4 %) tuvieron que ser retirados después de 36 meses. En los estudios observacionales, tres de ellos, sobre el dispositivo Reveal (LINQ o XT), reportaron retiradas sin aclarar el motivo; otros dos reportaron retiradas prematuras debido a reacciones en la piel, migración o incomodidad (0,9 – 5,7 %), en la misma línea que el ECA (2,4 %). A los 12 meses de seguimiento, un

3,4 % de los dispositivos fueron retirados en el ECA, en contraste con otro estudio sobre Reveal XT, en el que fue ofrecida la retirada tras la detección de FA, además de por otras razones, siendo un 30 % de los pacientes a los que se les retiró el dispositivo durante el estudio (mediana de seguimiento: 13 meses).

Resultados de eficacia y efectividad (utilidad clínica)

- **Sensibilidad y especificidad.** No se encontraron datos de sensibilidad ni especificidad en el ECA incluido en la revisión sistemática. Aunque, según se reporta en el propio ECA, e informan los clínicos expertos del grupo de evaluación de la evidencia encargado de realizar la revisión sistemática, las alertas generadas por los dispositivos han de ser confirmadas por un clínico antes de iniciar el tratamiento con anticoagulantes. En el caso de los estudios observacionales, ninguno de ellos proporcionaba resultados de la precisión diagnóstica de la prueba comparando pacientes con el dispositivo implantado y pacientes con el seguimiento habitual. Sin embargo, en dos de ellos^{54,55}, se modeló la detección de FA con datos que provenían del ECA incluido (Reveal XT; n = 221), y con datos de un registro de pacientes (Reveal Linq; n = 1247), con iteraciones repetidas (10.000). Basándose en el supuesto de que el dispositivo implantado cuenta con una sensibilidad del 100%, el objetivo era estimar el número de pacientes con FA no detectada al utilizar una estrategia de seguimiento intermitente. Los resultados informaron de que incluso la estrategia de seguimiento intermitente con mejor rendimiento detectaba menos de un tercio de FA que la que detectaba un dispositivo implantado.
- **Rendimiento diagnóstico.** En el ECA incluido, la detección de FA fue superior en los pacientes del brazo intervención que en los del brazo control, siendo detectados un 8,6 % de pacientes a los 6 meses y un 19 % a los 36 meses en el grupo intervención, y un 1,4 % de pacientes a los 6 meses y un 2,3 % a los 36 meses en el grupo control. En los estudios observacionales, la detección de FA fue muy variable, oscilando entre el 6,7 % – 40,9 % en el primer seguimiento reportado, que variaba de los 6 a los 24 meses.
- **Tiempo para el diagnóstico.** En los 36 meses de seguimiento del ECA incluido en la revisión sistemática, 42 pacientes fueron diagnosticados de FA en el brazo intervención y solo 5 en el brazo control. Estas

discrepancias imposibilitaban sacar conclusiones sobre el tiempo medio necesario para diagnosticar FA. Lo que sí pudo conocerse a partir de los datos obtenidos fue que el número de pacientes a los que se les diagnosticaba FA aumentaba a medida que aumentaba el tiempo de seguimiento, siendo este aumento superior siempre en el brazo intervención. Por otro lado, en 18 de los estudios observacionales se reportaron resultados sobre el tiempo necesario para realizar el diagnóstico de FA, variando de 7 a 20 meses, oscilando la mediana de tiempo para la primera detección de FA entre 21 y 217 días.

- **Valores predictivos positivos y valores predictivos negativos.** En las conclusiones de la revisión sistemática se indicaba que existía evidencia que podría sugerir que los valores predictivos positivos y negativos en la detección de FA con Holter implantables dependían de la población de pacientes, la tasa de incidencia de FA, la duración del monitoreo y los tipos de FA. Asimismo, en dos de los estudios observacionales, se reportaban resultados que indicaban que el valor predictivo negativo oscilaba entre el 82,3 % – 89,7 %.
- **Cocientes de probabilidad.** Ni el ECA ni los estudios observacionales informaron de este tipo de resultados.

Otros resultados

- **Colocación del Holter por parte de personal clínico.** En la revisión sistemática¹⁰, se exponía que el ECA incluido no hacía referencia a este tipo de información, y que en los estudios observacionales, es anecdótica. Sin embargo, sí se informaba que tanto los expertos clínicos del grupo de evaluación de la evidencia como las empresas que comercializaban los dispositivos, indicaban que los modelos de Holter más recientes (Reveal LINQ y Confirm Rx) podían ser fácilmente insertados, incluso por otros perfiles sanitarios capacitados.
- **Consumo de anticoagulantes.** El 90 % de los pacientes que fueron diagnosticados de FA en el brazo intervención del ECA incluido, fueron tratados posteriormente con anticoagulantes orales; sobre los pacientes del brazo control no se reportaron resultados en este sentido. En 7 de los estudios observacionales, el tratamiento con anticoagulantes orales fue alto, oscilando entre el 90 % – 100 % de pacientes diagnosticados con FA; y en otro de los estudios se reportaba el número total de pacientes que fueron tratados con anticoagulantes orales (n = 19) sin indicar si estos pacientes pertenecían al grupo diagnosticado de FA o no.

- **Detección de otras arritmias.** 3 de los estudios observacionales indicaban que, en torno a un 10 % de los pacientes con Holter implantado se les detectó otros tipos de arritmias, principalmente bradicardia, bigeminismo o pausa. El ECA incluido no informaba sobre resultados de este tipo.
- **ACV O AIT durante el seguimiento.** En el ECA incluido en la revisión sistemática, los datos mostraron que, en el brazo intervención, hubo una tendencia no significativa, a que el número de nuevos casos de ACV o AIT fuera inferior que en el brazo control. En el caso de los estudios observacionales, en seis de ellos se reportaba información sobre ACV durante el seguimiento, indicando que, un año después de la implantación del Holter, la incidencia de ACV oscilaba de 0 % – 14,6 %, siendo las tasas más altas en pacientes sin FA detectada, aunque no quedaba claro cuántos ACV o AIT en los pacientes con FA ocurrieron antes de la detección de FA.
- **Calidad de vida relacionada con la salud.** A pesar de que en el ECA incluido se administró el *EuroQol 5-Dimensions* (EQ-5D), los datos se consideraron confidenciales y no fueron reportados. En los estudios observacionales no se informó sobre este tipo de resultados.

Aspectos económicos

Los 4 documentos incluidos en el presente informe reportan aspectos económicos, y se detallan a continuación.

Revisiones sistemáticas y guía de práctica clínica

La guía de práctica clínica⁵¹, así como la revisión sistemática en la que se basa¹⁰ contaban con el objetivo de evaluar los Holter implantables en comparación con la no monitorización, para detectar FA en personas con previo ACV, incluyendo los AIT, y que habían recibido al menos 24 horas de monitorización cardiaca externa. Pretendían recopilar evaluaciones económicas existentes para desarrollar *de novo* un modelo económico. Para ello, realizaron dos búsquedas sistemáticas. La primera, centrada en identificar los datos económicos publicados, uso de recursos y datos de costos que podrían utilizarse en el modelo económico. En la segunda búsqueda los estudios objetivo eran aquellos que pudieran proporcionar datos de utilidad sobre la calidad de vida relacionada con la salud, para estimar los años de vida ajustados por calidad en el modelo económico. Las búsquedas se realizaron, hasta septiembre de 2018 en las bases de datos *Medline, Embase, EconLit, NHS Economic Evaluation Database, CDSR, CENTRAL, DARE, HTA Database*.

La segunda revisión sistemática incluida⁵³, contaba con el objetivo de recopilar literatura económica sobre el coste-efectividad de la monitorización prolongada de ECG en comparación con la monitorización convencional para detectar la FA intermitente en pacientes con ACV criptogénico previo. Los criterios de inclusión fueron que se tratara de estudios de coste-efectividad, coste-utilidad, o coste-beneficio que reportaran los costes adicionales y los beneficios de la tecnología evaluada; en comparación con la monitorización convencional; que los pacientes fueran adultos y hubieran tenido un ACV criptogénico previo. Los análisis de minimización de costes y de carga de enfermedad fueron excluidos. La búsqueda se realizó hasta el 13 de agosto de 2019 en las bases de datos *Medline, Embase, the Cochrane Library, the UK National Health Services Economic Evaluation Database, y EconLit*. Se incluyeron 8 estudios, todos ellos de coste-utilidad desde la perspectiva del pagador de atención médica, realizados en Estados Unidos, Australia, Alemania y Suecia. Además de la monitorización prolongada con Holter implantable, recogieron evidencias de la monitorización prolongada con Holter

externo de 7 – 10 días, y de 30 días. La calidad de los estudios se evaluó a partir de la *Consensus of Health Economic Criteria list*⁵⁶. La síntesis de resultados reportada fue cualitativa.

Estudio de evaluación económica

El estudio de evaluación económica incluido contaba con el objetivo de valorar el coste efectividad del Holter implantable BioMonitor para la detección de FA en pacientes con ACV criptogénico con sospecha de FA paroxística silenciosa, en comparación con la intervención estándar. Para ello, desarrollaron un modelo de Markov que constaba de cinco estados de salud según la evolución potencial de un paciente con FA. Se asumía que la detección de FA provocaba un cambio en el tratamiento de la aspirina al anticoagulante, exceptuando a los pacientes con historias previas de hemorragia grave. Se recopilaban datos de rendimiento, precisión de la detección, acciones clínicas y efectos del tratamiento desde la literatura que fueron validados por un clínico experto. Todos los costos relevantes desde la perspectiva de Medicare (seguro médico que provee el gobierno de Estados Unidos a un coste bajo) fueron incluidos.

Resultados de los estudios

Todos los documentos analizados^{10,51-53} coincidieron en concluir que el uso de Holter implantable podría resultar costo-efectivo. En concreto, se exponía que, en base a la asunción de una equivalencia clínica entre todos los tipos de Holter evaluados (Reveal Linq, BioMonitor 2-AF y Confirm Rx, así como sus versiones anteriores) estos dispositivos podrían considerarse rentables en el umbral de 20.000 – 30.000 libras en comparación con la intervención estándar^{10,51}. Asimismo, se informaba que pese a este atractivo económico, cuando se adoptaba el umbral tradicional de disposición a pagar, es decir, el establecido por NICE para este tipo de tecnologías, había variación en las ratios de rentabilidad incremental informada⁵³. La recomendación de uso de Holter implantable se realizaba siempre y cuando previamente hubiese sido utilizado un dispositivo tradicional a través del cual no fuese posible identificar la FA, y aun así, siguiera existiendo la sospecha^{10,51,52}.

Estudios en marcha

Se identificó un estudio en marcha, cuyo nombre oficial era *Intensive Heart Rhythm Monitoring to Decrease Ischemic Stroke and Systemic Embolism - the Find-AF 2 Study*, registrado en clinicaltrials.gov con el identificador NCT04371055. Este ECA pretende comprobar cómo el efecto de tener un Holter implantado en pacientes con ACV previo aumenta la frecuencia de diagnóstico de FA, y mejora el manejo terapéutico, por ejemplo, aumentando el inicio de la prescripción de anticoagulantes, dando como resultado la disminución de ictus recurrentes y embolias sistémicas. El estudio se inició en julio de 2020, en la Universidad de Leipzig (Alemania). Se estima que a final del año 2022 se haya completado la primera recogida de datos, y que a final del año 2025 finalice el estudio. Pretenden involucrar a 5.200 participantes.

Discusión

El Holter implantable con tecnología *link* (online), supone un dispositivo pequeño que se inserta debajo de la piel del pecho. Estos dispositivos registran automáticamente el ritmo cardíaco, haciendo posible un seguimiento prolongado del mismo, y, por ende, la detección de arritmias, entre ellas, la FA. Esta tecnología se está convirtiendo en una alternativa a las tecnologías convencionales de diagnóstico de arritmias, principalmente en los casos en los que estas son asintomáticas e intermitentes, como ocurre en la FA.

A pesar de que puede considerarse una tecnología relativamente reciente, ha ido evolucionando con el paso de los años, dando lugar a la comercialización de diferentes modelos y versiones de estos. No obstante, la evidencia en cuanto a su eficacia diagnóstica es aún limitada dado el reducido número de estudios que se han realizado en la condición estudiada. En este sentido, en la presente revisión se han incluido 4 documentos que suponen una guía de práctica clínica⁵¹, un estudio de evaluación económica⁵² y dos revisiones sistemáticas, una centrada en analizar la rentabilidad de los Holter⁵³, y otra, en la que además de analizar este aspecto, se incluía el análisis de la precisión de las pruebas de diagnóstico y de la eficacia clínica de los dispositivos¹⁰. La guía de práctica clínica⁵¹ está basada en esta última revisión sistemática comentada¹⁰.

Calidad de los estudios y validez de los resultados

Los resultados obtenidos en la presente revisión han de ser tomados con cautela por dos motivos principales: la escasez de documentos identificados que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, así como que estos documentos incluyen el análisis de un ECA, que cuenta con nivel de evidencia suficiente, y de estudios observacionales, que cuentan con un nivel de evidencia más limitado. Asimismo, al evaluar la calidad de los estudios con las herramientas correspondientes (AMSTAR y AGREE II), se obtuvo que la revisión sistemática¹⁰ contaba con una baja calidad global y que la guía de práctica clínica⁵¹ contaba con un resultado elevado en la mayoría de sus dominios, aunque a pesar de esta evaluación positiva, hay que seguir teniendo en cuenta que se basa en una revisión sistemática que cuenta con una baja calidad global.

Limitaciones de la tecnología

Dado el número reducido de documentos analizados, y la carencia o escasez de resultados sobre algunos aspectos relevantes de la tecnología, como la sensibilidad y especificidad o los valores predictivos positivos y negativos, las limitaciones de la tecnología que pueden ser discutidas se basan principalmente en los resultados de seguridad. Sobre ellos, puede comentarse que los eventos adversos debidos a la tecnología como pueden ser el dolor o infecciones, ocurrieron entre un 18,6 % – 30 % de los casos. Asimismo, se reportaron fallos en el dispositivo que provocaron la retirada de este en escasas ocasiones (entre el 2,4 % – 5,7 % de los dispositivos implantados).

Potencial impacto de la tecnología

Atendiendo a la información expuesta con anterioridad, el Holter implantable confiere cierta efectividad en el diagnóstico de FA en pacientes con ACV previo. Aunque hay que tener en cuenta, por un lado, que el uso de esta tecnología se recomienda siempre y cuando la monitorización con Holter de 24 horas de seguimiento no permita la identificación de FA en la población objetivo, así como que la efectividad diagnóstica demostrada hasta la fecha ha de ser confirmada con más evidencia y de más calidad en el futuro. De esta manera, siempre y cuando la evidencia científica futura en este campo siga apuntando a la efectividad diagnóstica de los Holter implantables, podemos considerar que la tecnología en cuestión podría causar un gran impacto a nivel de salud pública si tenemos en cuenta su contribución a la prevención secundaria de ACVs y la incidencia con la que cuenta esta condición.

Limitaciones del informe

Es necesario señalar la existencia de limitaciones en este trabajo. Los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los trabajos, ya que las revistas no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles. No obstante, para minimizar este sesgo la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

Además, entre los estudios publicados, aquellos con resultados significativos tienen mayor probabilidad de ser publicados en inglés, mayor probabilidad de ser citados y de ser publicados repetidamente, lo que origina sesgos a favor del idioma inglés, sesgos de citación y de publicación múltiple. De este modo, de existir un sesgo de publicación, se estarían sobreestimando

los parámetros de la prueba. En esta revisión, se incluyeron todos los estudios con criterios básicos de inclusión establecidos con anterioridad a la lectura de los trabajos, haciendo poco probable la posibilidad de la inclusión selectiva de estudios con hallazgos positivos secundaria a la manipulación de los criterios de inclusión y exclusión por parte del personal investigador.

Asimismo, puede considerarse una limitación tanto el reducido número de documentos localizados que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión; como que, entre ellos, se analizaran no solo ECAs, también estudios observacionales, lo que implica una reducción de la calidad de la evidencia disponible. Estas características de la presente revisión hacen necesaria una interpretación cautelosa de los resultados.

Lagunas del conocimiento

Los estudios analizados permitieron identificar algunas lagunas de conocimiento y necesidades de investigación presentes, destacando lo siguiente:

- Sería preciso realizar estudios con la versión más reciente del dispositivo BioMonitor, el BioMonitor III.
- Existe la necesidad de comparar la calidad, en términos de eficacia clínica, de los distintos modelos de Holter implantable (Reveal LINQ, BioMonitor 2-AF y III y Confirm Rx) a través de ensayos clínicos, idealmente ECAs, en pacientes con ACV.
- Es necesario, además, contar con estudios de precisión de la prueba de diagnóstico para cada modelo de Holter implantable, utilizando como estándar de referencia consistente la monitorización con electrocardiograma durante 24 horas en pacientes con ACV.
- Se requieren, también, estudios sobre los beneficios y riesgos del uso de anticoagulantes a largo plazo en pacientes con ACV y FA, en aras de confirmar el beneficio clínico de la detección de casos adicionales de FA en pacientes con ACV, como forma de prevención secundaria de ACVs.
- Se pone de manifiesto también la necesidad de investigaciones que estén centradas en identificar qué pacientes podrían obtener un mayor beneficio de los dispositivos Holter implantables (por ejemplo, los que han tenido ACVs más graves o los que cuentan con factores de riesgo como enfermedades concomitantes como la diabetes o apnea del sueño); objetivo al que puede contribuir el estudio de biomarcadores.

- Teniendo en cuenta la importancia que tienen los supuestos del modelo subyacente en los análisis económicos, por ejemplo, las ratios anuales de ACV, en la interpretación de los resultados de costo-utilidad, se requiere una mayor transparencia de dichos supuestos para facilitar las decisiones políticas por parte de profesionales sanitarios, responsables políticos y administradores.

Conclusiones

- La evidencia localizada, limitada y de baja calidad, indica que la identificación de FA en pacientes con ACV a través de dispositivos Holter implantables, en concreto, con el modelo Reveal en sus versiones Linq o XT, es superior al electrocardiograma convencional de duración limitada (24 horas).
- Desde el punto de vista económico, la evidencia revisada concluye que el uso de Holter implantable podría resultar costo-efectivo cuando tras el uso de un dispositivo tradicional no se identifique la FA y siga existiendo la sospecha.
- Es necesaria más investigación que amplíe la evidencia disponible y su calidad metodológica. Concretamente, se necesitan más ECAs de todos los modelos de Holter, y en especial, estudios sobre BioMonitor 2-AF y Confirm Rx. Se hace necesario, además, estudios que comparen los distintos modelos de dispositivos entre sí en términos de eficacia clínica.

Referencias

1. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 [citado sept 2021];370:2478–86. URL: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1313600>
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke* [Internet]. 2021 [citado sept 02];16:217–21. URL: <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>
3. Gómez-Doblas JJ, López-Garrido MA, Esteve-Ruiz I, Barón-Esquivias G. Epidemiología de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. 2016 [citado sept 2021];16:2–7. URL: [https://doi.org/10.1016/s1131-3587\(16\)30007-3](https://doi.org/10.1016/s1131-3587(16)30007-3)
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 [citado sept 2021];34:2746–51. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh280>
5. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study. *Stroke* [Internet]. 2001 [citado sept 2021];32:2735–40. URL: <https://doi.org/10.1161/hs1201.100209>
6. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 [citado sept 2021];370:2467–77. URL: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1311376>
7. Albers GW, Bernstein RA, Brachmann J, Camm J, Easton JD, Fromm P, et al. Heart rhythm monitoring strategies for cryptogenic stroke: 2015 diagnostics and monitoring stroke focus group report. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2015 [citado sept 2021];5. URL: <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002944>
8. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hoyt RH, et al. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012 [citado sept 2021];110:1309–14. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.034>

9. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 [citado sept 2021];366:120–9. URL: <https://doi.org/10.36879/gon.20.000101>
10. Edwards SJ, Wakefield V, Jhita T, Kew K, Cain P, Marceniuk G. Implantable cardiac monitors to detect atrial fibrillation after cryptogenic stroke: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [Internet]. 2020 [citado sept 2021];24:1–184. URL: <https://doi.org/10.3310/hta24050>
11. Fonseca AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. *Eur J Neurol* [Internet]. 2015 [citado sept 2021];22:618–23. URL: <https://doi.org/10.1111/ene.12673>
12. Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic strokes of unknown source and cryptogenic stroke: Implications in clinical practice. *Front Neurol* [Internet]. 2016 [citado sept 2021];7:37. URL: <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00037>
13. CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad [Internet]. Organización Mundial de la Salud. [version 05/2021]. BC81.3 Fibrilación auricular [citado sept 2021]. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http://id.who.int/icd/entity/171698302>
14. NHS [Internet]. United kingdom: NHS. Atrial fibrillation; 2021 [citado sept 2021]. URL: <https://www.nhs.uk/conditions/atrial-fibrillation/>
15. Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2013 [citado sept 2021];66:561–5. URL: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2013.02.013>
16. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: The atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 [citado sept 2021];173:29–35. URL: <https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.744>
17. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* [Internet]. 1995 [citado sept 2021];92:1954–68. URL: <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.7.1954>
18. Kato T, Yamashita T, Sagara K, Inuma H, Fu L. Progressive Nature of Paroxysmal Atrial Fibrillation -Observations From a 14-Year Follow-up Study-. *Circ J* [Internet]. 2004 [citado sept 2021];68:568–72. URL: <https://doi.org/10.1253/circj.68.568>

19. Domínguez Sánchez-Migallón P. Algoritmo para la atención integral al paciente con fibrilación auricular. *Med Gen y Fam* [Internet]. 2019 [citado sept 2021];8:256–61. URL: <https://doi.org/10.24038/mgyf.2019.065>
20. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Europace* [Internet]. 2016 [citado sept 2021];18:1455–90. URL: <https://doi.org/10.1093/europace/euw161>
21. Heijman J, Linz D, Schotten U. Dynamics of Atrial Fibrillation Mechanisms and Comorbidities. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2021 [citado sept 2021];83:83–106. URL: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031720-085307>
22. Blum S, Aeschbacher S, Meyre P, Zwimpfer L, Reichlin T, Beer JH, et al. Incidence and Predictors of Atrial Fibrillation Progression. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 [citado sept 2021];8:e012554. URL: <https://doi.org/10.1161/jaha.119.012554>
23. Hindricks, G. et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev. Española Cardiol.* 74, 437.e1-437.e116 (2021). <https://doi.org/10.5664/jcsm.27497>
24. Gómez-Doblas, J. J. et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev. Esp. Cardiol.* 67, 259–269 (2014).
25. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: The IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2012 [citado sept 2021];34:272–81. URL: <https://doi.org/10.1159/000342652>
26. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke* [Internet]. 2020 [citado sept 2021];51:2418–27. URL: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.029606>
27. Alonso de Leciñana M, Morales A, Martínez-Zabaleta M, Ayo-Martín, Lizán L, Castellanos M. Characteristics of stroke units and stroke teams in Spain in 2018. Pre2Ictus project. *Neurología* [Internet]. 2020 [citado sept 2021]. URL: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.012>

28. Kotseva K, Gerlier L, Sidelnikov E, Kutikova L, Lamotte M, Amarenco P, et al. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2019 [citado sept 2021];26:1150–7. URL: <https://doi.org/10.1177/2047487319834770>
29. López Farré A, Macaya Miguel C. Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y de la Fundación BBVA [Internet]. Bilbao: Fundación BBVA; 2009 [citado sept 2021]. Azcona L. El electrocardiograma. URL: https://www.fbbva.es/wp-content/uploads/2017/05/dat/DE_2009_salud_cardiovascular.pdf
30. Comité SEC. Fibrilación Auricular. Estándar de Calidad SEC. Proceso [Internet]. Sociedad Española de Cardiología; 2015 [citado sept 2021]. URL: https://secardiologia.es/images/SEC-Excelente/Proceso_FA_Final.doc.pdf
31. Manina G, Agnelli G, Becattini C, Zingarini G, Paciaroni M. 96 hours ECG monitoring for patients with ischemic cryptogenic stroke or transient ischaemic attack. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2014 [citado sept 2021];9:65–7. URL: <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0755-3>
32. Ortega, A. HOLTER CARDIOLÓGICO [Internet]. Madrid: Asociación Española de Enfermería en Cardiología; 2018 [citado sept 2021]. URL: <https://www.enfermeriaencardiologia.com/wp-content/uploads/holter-cardiologico.pdf>
33. Mayo Clinic [Internet]. Mayo Foundation for Medical Education and Research; c1998-2021. Fibrilación auricular - Diagnóstico y tratamiento; [citado sept 2021]. URL: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/atrial-fibrillation/diagnosis-treatment/drc-20350630>
34. Perez, M. V. et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901183> 381, 1909–1917 (2019).
35. Holter NJ. New Method for Heart Studies: Continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. *Science* [Internet]. 1961 [citado sept 2021];134:1214–20. URL: <https://doi.org/10.1126/science.134.3486.1214>
36. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Norris C. Final results from a pilot study with an implantable loop recorder to determine the etiology of syncope in patients with negative noninvasive and invasive testing. *Am J Cardiol* [Internet]. 1998 [citado sept 2021];82:117–9. URL: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00237-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00237-9)

37. Rodríguez MM, Alsina X. Manual de Enfermería en Estimulación Cardíaca y Dispositivos Implantables [Internet]. Barcelona: Asociación Española de Enfermería en Cardiología; 2010 [citado sept 2021]. URL: <https://www.enfermeriaencardiologia.com/publicaciones/manuales/manua-l-de-enfermeria-en-estimulacion-cardiaca-y-dispositivos-implantables/>
38. Food and Drug Administration. 510 (k) Summary for monitor implantable cardiac monitor. K132960 [Internet]. FDA; 2014 [citado sept 2021]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/K132960.pdf
39. Biotronik. BioMonitor [Internet]. Berlin: Biotronik; [citado sept 2021]. URL: <https://manualzz.com/download/5516104>
40. Food and Drug Administration. BIOMONITOR III [Internet]. FDA; 2019 [citado 18 oct 2021] URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/K162855.pdf
41. Monitoring, H. BIOMONITOR III Monitor cardíaco | premontado en la herramienta de inserción FIT OneStep | BIOTRONIK Home Monitoring Manual técnico. (2019).
42. Food and Drug Administration. Confirm RX Insertable Cardiac Monitor (DM 3500). K202888 [Internet]. FDA; 2020 [citado sept 2021]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/K202888.pdf
43. Mass Device [Internet]. Cleveland: WTW Media; c 2021. Perriello B. Abbott wins CE Mark for Confirm Rx cardiac monitor; May 2017 [citado sept 2021]. URL: <https://www.massdevice.com/abbott-wins-ce-mark-confirm-rx-cardiac-monitor/>
44. Food and Drug Administration. 510K_Reveal LINQ Insertable Cardiac Monitor (Model LNQ11). K162855 [Internet]. 2017 [citado sept 2021]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/K162855.pdf
45. García Pérez L, García Lorenzo B, Castilla Rodríguez I, García Quintana A, Cuéllar Pompa L, Serrano Aguilar P. Informe sobre el Holter insertable con monitorización remota [Internet]. Tenerife: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2014 [citado sept 2021]. URL: <http://funcanis.es/informe-sobre-el-holter-insertable-con-monitorizacion-remota/>
46. Moher D, Altman DG, Liberati A, Tetzlaff J. PRISMA statement. Epidemiology [Internet]. 2011 [citado sept 2021];22:128. URL: <https://doi.org/10.1097/ede.0b013e3181fe7825>
47. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol [Internet]. 2011 [citado sept 2021];64:380-2. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.011>

48. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 guideline statement. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2016 [citado sept 2021];75:40-6. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>
49. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [citado sept 2021];358:4008. URL: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
50. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument [Internet]. 2017 [citado sept 2021]. URL: www.agreetrust.org
51. National Institute of Health and Care Excellence. Implantable cardiac monitors to detect atrial fibrillation after cryptogenic stroke [Internet]. NICE; 2020 [citado sept 2021]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg41>
52. Maervoet J, Bossers N, Borge RP, Hilpert ST, van Engen A, Smala A. Use of insertable cardiac monitors for the detection of atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke in the United States is cost-effective. *J Med Econ* [Internet]. 2019 [citado sept 2021];22:1221-34. URL: <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1663355>
53. Chew DS, Rennert-May E, Spackman E, Mark DB, Exner DV. Cost-effectiveness of extended electrocardiogram monitoring for atrial fibrillation after stroke a systematic review. *Stroke* [Internet]. 2020 [citado sept 2021];51:2244-8. URL: <https://doi.org/10.1161/strokeaha.120.029340>
54. Choe WC, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Bernstein RA, et al. A Comparison of Atrial Fibrillation Monitoring Strategies After Cryptogenic Stroke (from the Cryptogenic Stroke and Underlying AF Trial). *Am J Cardiol* [Internet]. 2015 [citado Sept 2021];116:889-93. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.06.012>
55. Ziegler PD, Rogers JD, Ferreira SW, Nichols AJ, Richards M, Koehler JL, et al. Long-term detection of atrial fibrillation with insertable cardiac monitors in a real-world cryptogenic stroke population. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017 [citado sept 2021];244:175-9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.039>
56. Evers S, Goossens M, De Vet H, Van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2005 [citado sept 2021];21:240-5. URL: https://core.ac.uk/reader/15461749?utm_source=linkout

Anexos

Anexo1. Estrategia de búsqueda

Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <2018 to February 26, 2021>

Fecha de búsqueda: 26 febrero 2021-02-26

Search Strategy:

1. stroke/ or stroke,lacunar/ or brain ischemia/ or brain infarction/ or brain stem infarctions/ or cerebral infarction/ or infarction, middle cerebral artery/ or infarction, posterior cerebral artery/ or hypoxia-ischemia, brain/ or ischemic attack, transient/ or infarction, anterior cerebral artery/
2. (stroke* or ictus or CVA or TIA or apoplex*).ti,ab.
3. ((brain? or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) adj3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)).ti,ab.
4. ((cerebro adj vasc*) or (brain adj2 vasc*)).ti,ab.
5. or/1-4
6. ((implant* or insert*) adj2 cardiac adj2 monitor*).mp.
7. ((implant* or insert*) adj3 recorder*).mp.
8. (reveal adj2 (linq* or XT*)).af.
9. biomonitor*.af.
10. (confirm adj2 RX).af.
11. (IMC or IMCs).mp.
12. or/6-11
13. 5 and 12
14. limit 13 to yr="2018 -Current"

EMBASE

Embase.com

Fecha de búsqueda: 04 marzo de 2021

Session Results

#16. #14 AND (2018:py OR 2019:py OR 2020:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it)

#15. #14 AND (2018:py OR 2019:py OR 2020:py)

#14. #5 AND #13

#13. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

#12. imc:ti,ab,kw OR imcs:ti,ab,kw

#11. (confirm* NEAR/2 rx):ti,ab,kw

#10. biomonitor*:ti,ab,k

#9. (reveal NEAR/2 (linq OR xt)):ti,ab,kw

#8. ((implant* OR insert*) NEAR/3 recorder*):ti,ab,kw

#7. (((implant* OR insert*) NEAR/2 cardiac):ti,ab,kw) AND monitor*:ti,ab,kw

#6. 'implantable cardiac monitor'/exp

#5. #1 OR #2 OR #3 OR #4

#4. cerebro:ti,ab AND near:ti,ab AND vasc*:ti,ab OR ((brain NEAR/2 vasc*):ti,ab)

#3. ((brain* OR cerebr* OR cerebell* OR intracerebral OR intracran* OR cerebrovasc*) NEAR/3 (accident* OR attack* OR infarct* OR ischaemic* OR ischemic*)):ti,ab

#2. stroke*:ti,ab OR ictus:ti,ab OR cva:ti,ab OR tia:ti,ab OR apoplex*:ti,ab

#1. 'cerebrovascular accident'/exp OR 'brain ischemia'/exp OR 'brain infarction'/exp OR 'cerebral artery disease'/exp OR 'hypoxic ischemic encephalopathy'/exp

Web of Science

Fecha de búsqueda: 04 de marzo 2021

- #1. TS=(stroke* or ictus or CVA or TIA or apoplex*)
- #2. TS=((brain* or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) NEAR/3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*))
- #3. TS=((cerebro NEAR/1 vasc*) or (brain NEAR/2 vasc*))
- #4. #3 OR #2 OR #1
- #5. TS=(((implant* or insert*) NEAR/2 cardiac) NEAR/2 monitor*)
- #6. TS=((implant* or insert*) NEAR/3 recorder*)
- #7. TS=(reveal NEAR/2 (linq* or "XT"))
- #8. TS=(biomonitor*)
- #9. TS= (confirm NEAR/2 "RX")
- #10. TS=(IMC or IMCs)
- #11. #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5
- #12. #11 AND #4
- #13. #12 Refined by: PUBLICATION YEARS: (2020 OR 2019 OR 2018) AND [excluding] Databases: (MEDLINE) AND [excluding] DOCUMENT TYPES: (MEETING) AND [excluding] DOCUMENT TYPES: (ABSTRACT)

Cochrane library

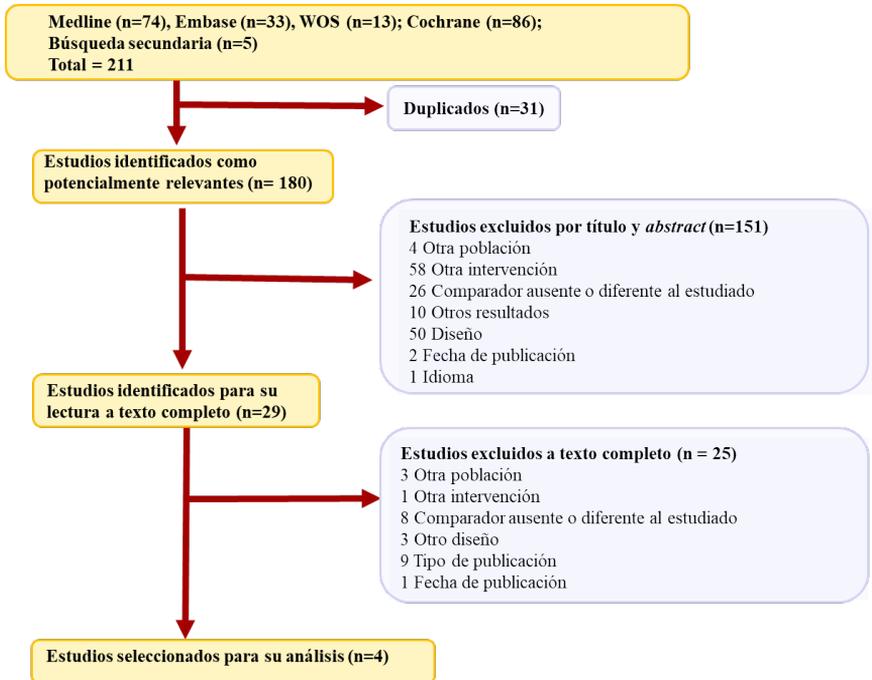
Fecha de búsqueda: 04 de marzo de 2021

ID Search

- #1. MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees
- #2. MeSH descriptor: [Brain Ischemia] explode all trees
- #3. MeSH descriptor: [Brain Infarction] 4 tree(s) exploded
- #4. MeSH descriptor: [Cerebral Infarction] 4 tree(s) exploded
- #5. (stroke* or ictus or CVA or TIA or apoplex*):ti,ab,kw

- #6. ((brain* or cerebr* or cerebell* or intracerebral or intracran* or cerebrovasc*) NEAR/3 (accident* or attack* or infarct* or ischaemic* or ischemic*)):ti,ab,kw
- #7. cerebro* NEAR/1 vasc*) or (brain* NEAR/2 vasc*)):ti,ab,kw
- #8. #1 or #2 or #3 or #4 #5 or #6 or #7
- #9. (((implant* or insert*) NEAR/2 cardiac) NEAR/2 monitor*):ti,ab,kw
- #10. ((implant* or insert*) NEAR/3 recorder*):ti,ab,kw
- #11. (reveal NEAR/2 (linq* or "XT")):ti,ab,kw
- #12. biomonitor:ti,ab,kw
- #13. (confirm NEAR/2 "RX"):ti,ab,kw
- #14. (IMC OR IMCs):ti,ab,kw
- #15. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
- #16. #8 AND #15 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Mar 2021

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Referencias excluidas tras lectura a texto completo

Motivo de exclusión
Población diferente a la estudiada
Reiffel JA, Verma A, Kowey PR, Halperin JL, Gersh BJ, Elkind MS, et al. Rhythm monitoring strategies in patients at high risk for atrial fibrillation and stroke: a comparative analysis from the REVEAL AF study. <i>American heart journal</i> . 2020; 219;128-136.
Rinciog CI, Sawyer LM, Diamantopoulos A, Elkind MS, Reynolds M, Tsintzos SI, et al. Cost-effectiveness of an insertable cardiac monitor in a high-risk population in the UK. <i>Open heart</i> . 2020;6;1; e001037.
Verma A, Wachter R, Kowey PR, Halperin JL, Gersh BJ, Elkind MS, et al. Changes in management following detection of previously unknown atrial fibrillation by an insertable cardiac monitor (from the REVEAL AF study). <i>The American journal of cardiology</i> . 2020; 124; 6; 864-870.
Comparador ausente o diferente al estudiado
De Angelis MV, Di Stefano V, Franciotti R, Furia N, Di Girolamo E, Onofri M, & Faustino M. Cryptogenic stroke and atrial fibrillation in a real-world population: the role of insertable cardiac monitors. <i>Scientific reports</i> . 2020. 10;1; 1-6.
Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, Graff C, Krieger D, Kronborg C, et al. Incidence and predictors of atrial fibrillation episodes as detected by implantable loop recorder in patients at risk: from the LOOP study. <i>American heart journal</i> . 2020; 219; 117-127.
Expósito V, Rodríguez-Entem F, Palacio E, González-Enríquez S, Revilla MA, Vázquez-Higuera JL, et al. Sequential approach for the detection of atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. <i>REC: CardioClinics</i> . 2019; 54;4; 224-230.
Ip J, Jaffe B, Castellani M, Sheikh A, Castellani C, & Ip R. Accuracy of arrhythmia detection in implantable cardiac monitors: A prospective randomized clinical trial comparing Reveal LINQ and Confirm Rx. <i>Pacing and Clinical Electrophysiology</i> . 2020. 43; 11; 1344-1350.
Milstein NS, Musat DL, Allred J, Seiler A, Pimienta J, Oliveros S., et al. Detection of atrial fibrillation using an implantable loop recorder following cryptogenic stroke: implications for post-stroke electrocardiographic monitoring. <i>Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology</i> . 2020; 57; 1; 141-147.
Olsen FJ, Christensen LM, Krieger DW, Højberg S, Høst N, Karlens FM, et al. Relationship between left atrial strain, diastolic dysfunction and subclinical atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke: the SURPRISE echo substudy. <i>The international journal of cardiovascular imaging</i> . 2020; 36; 1; 79-89.
Watanabe E, Yamazaki F, Goto T, Asai T, Yamamoto T, Hirooka K, et al. Remote management of pacemaker patients with biennial in-clinic evaluation: continuous home monitoring in the Japanese at-home study: a randomized clinical trial. <i>Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology</i> . 2020; 13; 5; e007734.
Zakhar J, Blount TJ, Gehi AK, & Ferns SJ. Un-LINQed: Spontaneous extrusion of newer generation implantable loop recorders. <i>Indian pacing and electrophysiology journal</i> . 2020; 20; 5; 189-192.
Intervención diferente a la estudiada
Kaura A, Sztrihai L, Chan FK, Aeron-Thomas J, Gall N, Piechowski-Jozwiak B, & Teo JT. Early prolonged ambulatory cardiac monitoring in stroke (EPACS): an open-label randomised controlled trial. <i>European journal of medical research</i> . 2019; 24; 1; 1-10.
Diseño diferente al estudiado
Chorin E, Peterson C, Kogan E, Barbhaiya C, Aizer A, Holmes D, et al. Comparison of the effect of atrial fibrillation detection algorithms in patients with cryptogenic stroke using implantable loop recorders. <i>The American Journal of Cardiology</i> . 2020; 129; 25-29.
Oliveira TDS, & Freitas JPP. Registadores de Eventos Implantados no Diagnóstico de Síncope: Role of Implantable Loop Recorders. <i>Medicina Interna</i> . 2019; 26; 2; 126-134.
Triantafyllou S, Katsanos AH, Dilaveris P, Giannopoulos G, Kossyvakis C, Adreanides E. et al. Implantable cardiac monitoring in the secondary prevention of cryptogenic stroke. <i>Annals of Neurology</i> . 2020; 88; 5; 946-955.

Motivo de exclusión
Tipo y fecha de publicación
Bernstein RA, Kamel H, Granger CB, Kowal RC, Ziegler PD, Schwamm, LH. Stroke of Known Cause and Underlying Atrial Fibrillation (STROKE-AF) randomized trial: design and rationale. American heart journal. 2017: 190:19-24.
Buck, B. H. Post-Emboic Rhythm Detection with Implantable Versus External Monitoring (per diem). NCT02428140. Disponible en ClinicalTrials. gov: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02428140
Edwards SJ, Jhita T, Cain P, Wakefield V, Kew K, Marceniuk G. Cost Effectiveness Analysis of Implantable Cardiac Monitors To Detect Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke. doi.org/10.1016/j.jval.2019.09.1433
Kaura A, Sztriha L, Chan FK, Aeron-Thomas J, Gall N, Piechowski-Jozwiak B, Teo JT. Early prolonged ambulatory cardiac monitoring in stroke (epacs): randomised clinical trial using patch-based cardiac monitoring. Póster presentado en ESC Congress and World Congress of Cardiology; 2019 Ago 31-Sept 4; Paris, Francia.
Reinke F, Bettin M, Ross LS, Kochhäuser S, Kleffner I, Ritter M, et al. Refinement of detecting atrial fibrillation in stroke patients: results from the TRACK-AF Study. European journal of neurology. 2017; 25; 4; 631-636.
Romanow AB, Pokushalov E, Ponomarev D, Shabanov V, Losik D, Elesin D, Syenin I, Mikheenko I, Zhizhov R, Peregudov I, Steinberg JS, Meshalkin E. Does atrial fibrillation burden predict clinical outcome after atrial fibrillation interventional therapy: pooled analysis of two randomized studies using continuous rhythm monitoring. Poster presentado en Heart Rhythm 40th Scientific Sessions; 2019 May 8-11; San Francisco, Estados Unidos.
Wachter R. Intensive Rhythm Monitoring to Decrease Ischemic Stroke and Systemic Embolism - the Find-AF 2 Study. NCT04371055. Disponible en ClinicalTrials.gov: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04371055
Yokokawa M, Jaffe B, Ip R, Azad R, Castellani M, Ip J. Efficiency and accuracy of arrhythmia detection using implantable cardiac monitor: A prospective multicenter randomized clinical trial comparing Reveal LINQ and Confirm Rx. Póster presentado en ESC Congress and World Congress of Cardiology; 2019 Ago 31- Sept 4; Paris, Francia. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz746.0591
Yokokawa M, B Jaffe, R Ip, C Castellani, J Ip. Accuracy of arrhythmia detection using confirm Rx implantable cardiac monitor: a prospective multicenter randomized clinical trial. Póster presentado en: APHRS 2019. 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session; 2019 Oct 4-27; Bangkok, Thailand. DOI: doi.org/10.1002/joa3.12273
M Yokokawa, R Ip, A Sheikh, M Castellani, J Ip. Accuracy of implantable cardiac monitor in diagnosing cardiac arrhythmias: A prospective randomized clinical trial comparing reveal linq rtrhythmtm versus confirm RX sharpsetm. Póster presentado en ACC.20. World Congress of Cardiology; 2020 Mar 28-30; Chicago, Estados Unidos.

Anexo 4. Evaluación de la calidad-AMSTAR-2

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?

- For Yes: Population Intervention Comparator group Outcome
- Optional (recommended): Timeframe for follow up
- Yes No

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?

- For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following: review question(s) a search strategy inclusion/exclusion criteria a risk of bias assessment
- For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified: a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and a plan for investigating causes of heterogeneity a plan for investigating causes of heterogeneity
- Yes Partial Yes No

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?

- For Yes, the review should satisfy ONE of the following: Explanation for including only RCTs OR Explanation for including only NRSI OR Explanation for including both RCTs and NRSI
- Yes No

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?

- For Partial Yes (all the following): searched at least 2 databases (relevant to research question) provided key word and/or search strategy justified publication restrictions (e.g. language)
- For Yes, should also have (all the following): searched the reference lists / bibliographies of included studies searched trial/study registries included/consulted content experts in the field where relevant, searched for grey literature conducted search within 24 months of completion of the review
- Yes Partial Yes No

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?

- For Yes, either ONE of the following: at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.
- Yes No

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?

- For Yes, either ONE of the following: at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.
- Yes No

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?

- For Partial Yes: provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review
- For Yes, must also have: Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study
- Yes Partial Yes No

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?

- For Partial Yes (ALL the following): described populations described interventions described comparators described outcomes described research designs
- For Yes, should also have ALL the following: described population in detail described intervention in detail (including doses where relevant) described comparator in detail (including doses where relevant) described study's setting timeframe for follow-up
- Yes Partial Yes No

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?

- RCTs**
- For Partial Yes, must have assessed RoB from: un concealed allocation, and lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)
- For Yes, must also have assessed RoB from: allocation sequence that was not truly random, and selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome
- Yes Partial Yes No Includes only NRSI
- NRSI**
- For Partial Yes, must have assessed RoB: from confounding, and from selection bias
- For Yes, must also have assessed RoB: methods used to ascertain exposures and outcomes, and selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome
- Yes Partial Yes No Includes only RCTs

10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?

- For Yes: Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies
- Yes No

11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?

RCTs

For Yes:

The authors justified combining the data in a meta-analysis Yes

AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. No

AND investigated the causes of any heterogeneity No meta-analysis conducted

For NRSI

For Yes:

The authors justified combining the data in a meta-analysis Yes

AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present No

AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available No meta-analysis conducted

AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?

For Yes:

included only low risk of bias RCTs Yes

OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. No

No meta-analysis conducted

13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?

For Yes:

included only low risk of bias RCTs Yes

OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results No

14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?

For Yes:

There was no significant heterogeneity in the results Yes

OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review No

15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

For Yes:

performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias Yes

No meta-analysis conducted No

16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?

For Yes:

The authors reported no competing interests OR Yes

The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest No

Anexo 5. Evaluación de la calidad- AGREE-II

NICE, 2020

CPG-2		Evaluator 1	Evaluator 2	Evaluator 3	Evaluator 4	Total	Min	Max	Standard Score Domain
Domain 1. Scope and purpose	Item 1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.	7	7			14			1,00
	Item 2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	7	7			14	6	42	
	Item 3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	7	7			14			
Total		21	21	0	0	42			
Domain 2. Stakeholder Involvement	Item 4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	6	7			13			0,78
	Item 5. The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	7	4			11	6	42	
	Item 6. The target users of the guideline are clearly defined.	3	7			10			
Total		16	18	0	0	34			
Domain 3. Rigour of Development	Item 7. Systematic methods were used to search for evidence.	7	7			14			0,81
	Item 8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.	7	7			14			
	Item 9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	7	7			14			
	Item 10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.	1	6			7			
	Item 11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	7	7			14	16	112	
	Item 12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	7	7			14			
	Item 13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	2	7			9			
Item 14. A procedure for updating the guideline is provided.	7	1			8				
Total		45	49	0	0	94			
Domain 4. Clarity of Presentation	Item 15. The recommendations are specific and unambiguous.	7	7			14			1,00
	Item 16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	7	7			14	6	42	
	Item 17. Key recommendations are easily identifiable.	7	7			14			
Total		21	21	0	0	42			
Domain 5. Applicability	Item 18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.	1	1			2			0,38
	Item 19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	1	1			2			
	Item 20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	7	7			14	8	56	
	Item 21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	1	7			8			
Total		10	16	0	0	26			
Domain 6. Editorial Independence	Item 22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	7	7			14			1,00
	Item 23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	7	7			14	4	28	
Total		14	14	0	0	28			
Overall assessment									
Please, rate the overall quality of this guideline		5	5			10	0	0	
Total		5	5	0	0	10			

Would you recommend this guideline for use?	Yes	Yes	
---	-----	-----	--

