

**L'ÚS D'ESCALES CLÍNIQUES
EN ELS ICTUS ISQUÈMICS SECUNDARIS A
FIBRIL·LACIÓ AURICULAR**

TESI DOCTORAL

Eva Giralt Steinhauer

Director de tesi: Jaume Roquer

Tutor de tesi: Adolf Díez

Universitat Autònoma de Barcelona
Programa de doctorat en Medicina Interna
Departament de Medicina 2015

a l'Álvaro, per ser "la persona"

al meu pare, a ma mare i ma germana, per ser els meus amors incondicionals

al opa, la oma, a l'avi i la iaia, per ser els meus referents

als meus amics (ja sabeu qui sou) i família, per fer del meu món un lloc millor



Servei de Neurologia.
Grup de Recerca Neurovascular.
IMIM-Hospital del Mar

Director: Jaume Roquer.
Cap de Servei de Neurologia
Hospital del Mar

Tutor: Adolf Díez Pérez.
Cap de Servei emèrit del Servei de Medicina Interna
Hospital del Mar

AGRAÏMENTS

Al Dr Jaume Roquer, el director de la meva tesi. La persona que amb els seus coneixements, idees i paciència, m'ha guiat pels inicis de la meva vida professional.

A l'Elisa Cuadrado, a en Jordi Jiménez, a l'Ángel Ois, a l'Ana Rodríguez i a la Gemma per ser els millors companys/amics d'equip que es pot tenir. És un plaer treballar amb vosaltres.

A la Rosa Vivanco, per ser una gran amiga i una persona a qui admiro.

A la Carol Soriano, per la seva amistat tan sincera i la seva vitalitat. A la Marina i a la Raquel, per estar allà i fer les llargues jornades laborals molt més divertides.

A la resta de companys del Servei, als Residents de Neurologia, a enfermeria de la Unitat d'ictus/planta de Neurologia i a la Mireia, per fer-me el dia a dia més fàcil i perquè de tots he après alguna cosa.

Als neuroradiòlegs (Sofia, Santi i Jaume) i als neurointervencionistes (Elio, Silvia i Teresa) pels seus coneixements, que en tants moments difícils m'han ajudat.

ÍNDEX

ÍNDEX.....	i
INDEX D'ABREVIATURES.....	ii
1. INTRODUCCIÓ.....	1
1.1. Els ictus isquèmics: definició, epidemiologia i classificació.....	3
1.2. Ictus cardioembòlics: Fibril·lació Auricular.....	4
1.3. Tipus de Fibril·lació Auricular i manifestacions clíniques.....	6
1.4. Evolució de les escales clíniques i risc embòlic.....	8
1.5. Detecció de Fibril·lació Auricular després d'un ictus isquèmic o accident isquèmic transitori.....	11
2. HIPÒTESI I OBJECTIUS.....	13
2.1. Hipòtesi de treball.....	15
2.2. Objectius.....	15
3. METODOLOGIA.....	17
3.1. Subjectes.....	19
3.2. Processos diagnòstics.....	20
3.3. Variables.....	21
3.4. Anàlisis estadístics.....	22
3.5. Aspectes ètics.....	23
4. CÒPIA DE LES PUBLICACIONS.....	25
4.1. Article 1. "Comparison between CHADS ₂ and CHA ₂ DS ₂ -VASc score in a stroke cohort with atrial fibrillation"	29

4.2. Article 2. “CHA ₂ DS ₂ -VASc score and prognosis in ischemic strokes with atrial fibrillation”.....	37
5. SÍNTESIS DE RESULTATS I DISCUSSIÓ.....	47
5.1. Comparació entre l'escala CHADS ₂ i CHA ₂ DS ₂ -VASc.	49
5.1.1. Característiques de la nostra població.....	49
5.1.2. Pretractament amb antitrombòtics d'acord al seu risc.....	50
5.1.3. Comparativa de distribucions de les escales.....	51
5.2. La utilitat de la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc en determinar el pronòstic en ictus isquèmics amb fibril·lació auricular.....	53
5.2.1. Puntuacions obtingudes en la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc en una cohort de pacients amb FA prèviament a l'ictus o AIT.....	53
5.2.2. Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc i pronòstic.....	53
5.2.3. Pretractament amb anticoagulants i el seu efecte sobre la severitat de l'ictus.....	54
5.3. FA paroxística (FAp) de debut en pacients amb ictus isquèmics aguts.....	56
5.3.1. Incidència de FAp en una cohort d'ictus isquèmics.....	56
5.3.2. Comparativa dels pacients d'acord a la detecció d'una FAp.....	58
5.3.3. Creació d'un model predictiu de risc de debut de FAp.....	59
6. CONCLUSIONS.....	61
7. BIBLIOGRAFIA.....	65
8. ANNEX.....	75
8.1. Investigació addicional: “New-onset paroxysmal atrial fibrillation diagnosis in ischemic stroke patients”.....	77

8.2. Escales.....	95
8.2.1. Escala modified Rankin Scale.....	95
8.2.2. Escala del National Institute of Health Stroke Scale.....	96

ÍNDIX D'ABREVIATURES

MCV: Malalties cerebrovasculars

CI: Cardiopatia Isquèmica

AIT: Accident Isquèmic Transitori

OR: odds ratio

FA: Fibril·lació Auricular

ACO: Anticoagulants Orals

RR: Risc Relatiu

ICC: Insuficiència Cardíaca Congestiva

MVAP: Malaltia Vasculat Arterial Perifèrica

FAp: Fibril·lació Auricular paroxística

mRS: modified Rankin Scale

UI: Unitat de Ictus

ECG: Electrocardiograma

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale.

TC: Tomografia Computeritzada

RM: Ressonància Magnètica

ACO-Infra: Anticoagulació dosis Infra-terapèutiques

ACO-T: Anticoagulació en rang Terapèutic

FRCV: Factors de Risc Cardiovasculars

ACO: Anticoagulants Orals

IC: Interval de Confiança

vs: versus

ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Els ictus isquèmics: definició, epidemiologia i classificació.

Les malalties cerebrovasculars (MCV) englobades dins de les malalties circulatòries, representen la primera causa de mort global a Espanya (responsables del 30.3 de cada 100 defuncions al nostre país). Si es desglossen les malalties circulatòries, la cardiopatia isquèmica (CI) ocupa el primer lloc, encara que amb un descens del 0.2 respecte a dades de l'any anterior. Seguidament trobem les MCV, amb un augment d'un 2.3% respecte al 2012. Si analitzem la malaltia circulatòria per sexes, la CI és la primera causa de mortalitat en homes, en canvi la MCV ho és en dones. (Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2013. <http://www.ine.es/prensa/np830.pdf>).

Segons l'Organització Mundial de la Salut les MCV o ictus són la primera causa de discapacitat física en persones adultes i la segona causa de deteriorament cognitiu (1).

Tot i que cada cop se'n coneix més al respecte, pel que fa a la prevenció primària i secundària, s'espera que en els propers anys, la incidència continuï augmentat, donat sobretot a l'envelliment progressiu de la població.

L'ictus (equivalent al terme anglès "stroke") es defineix com un trastorn sobtat de la circulació cerebral. La seva forma de presentació més freqüent són els isquèmics, que representen el 80-85% de tots els ictus, que produeixen una reducció en l'aport de flux sanguini, provocant una alteració transitòria (Accident Isquèmic Transitori o AIT) o definitiva del funcionament d'una o diverses regions cerebrals, sent la seva conseqüència final l'infart cerebral. És una malaltia altament heterogènia i complexa, amb una heredabilitat estimada del 37.9% (2).

Els ictus isquèmics permeten diverses classificacions. Si atenem la seva presentació clínica, segons la classificació de Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) trobem: els TACI (*Total Anterior Cerebral Infarction*), PACI (*Partial Anterior Cerebral Infarction*), LACI (*LAcunar Cerebral Infarction*) i POCI (*Posterior Cerebral Infarction*) (3). Ara bé, si atenem la seva etiologia, segons la classificació TOAST (4), els podem classificar en:

cardioembòlic, aterotrombòtic, lacunar, inhabitual o bé indeterminat, perquè l'estudi no s'ha finalitzat, perquè tot i un estudi exhaustiu no s'ha pogut establir-ne la causa o perquè coexisteixen dues o més causes majors. Més recentment, s'ha introduït l'escala SSS-TOAST que permet una classificació més acurada, mitjançant la introducció de les dades en un algoritme informatitzat (CCS-TOAST), que dona una etiologia com a possible, probable o evident (5).

La classificació etiològica un cop s'ha produït l'ictus té una gran importància sobretot des d'un punt de vista de prevenció secundària, a part de pronòstica i de recurrència. Estudis previs han demostrat que els ictus d'etiologia aterotrombòtica s'associen a un elevat risc de recurrència, amb una OR 2.9 de recurrència dins els primers 30 dies comparat amb la recurrència dels cardiembòlics OR 1 i de 0.2 dels ictus lacunars (6).

En relació amb el pronòstic, els ictus cardioembòlics on la font embolígena és el cor solen ser els més severos, normalment associats a una elevada mortalitat (7). Tot això, juntament amb que són una de les etiologies d'ictus més freqüents, fa que requereixin ser estudiats amb més deteniment.

1.2. Ictus cardioembòlics: Fibril·lació Auricular.

Els èmbols que surten de les cavitats cardíques fins a obstruir artèries intracraneals, solen ser grans, per lo que acaben produint ictus massius. De fonts d'embolisme cardíac se n' han descrit diverses, amb un risc embòlic associat. Un exemple de classificació, publicada en una revisió al 2003, és la que es representa en la taula 1 (8).

Taula 1. Fonts cardioembòliques i risc d'embolisme.

ALT RISC	BAIX O RISC INDETERMINAT
Auricular Fibril·lació auricular Flutter auricular mantingut Síndrome del sinus malalt Trombo auricular esquerre Trombo en apèndix auricular Mixoma en ventricle esquerre	Auricular Foramen oval permeable Aneurisma de septe auricular Auto-contrast auricular
Valvular Estenosi mitral Vàlvula protèsica Endocarditis infecciosa Endocarditis no infecciosa	Valvular Calcificació de l'anell mitral Prolapse valvular mitral Estenosi aòrtica calcificada Fibroelastoma Lambi's excrescències gegants
Ventricular Trombo en ventricle esquerre Mixoma en ventricle esquerre Infart de miocardi anterior recent Miocardiopatia dilatada	Ventricular Segment ventricular acinètic/discinètic Cardiomiopatia subaòrtica hipertròfica Insuficiència cardíaca congestiva

Però la font més important d'ictus cardioembòlic és sens dubte la fibril·lació auricular (FA). No només és la causant de la meitat de tots els ictus cardioembòlics, sinó que a més a més, és l'arítmia cardíaca més freqüent (9).

S'estima que el 20% de tots els ictus es produeixen com a conseqüència d'una FA; aquest percentatge augmenta fins al 25% en pacients amb edats superiors als 80 anys (10).

És especialment remarcable que la prevalença de la FA continua augmentant. En treballs realitzats a finals del segle XX i primers anys del XXI, les estimacions sobre la prevalença de la FA parlaven de xifres entre el 0.5 i el 1% en la població general (11), però la percepció dels professionals era que aquesta xifra podia haver-se incrementat en els darrers anys. Estudis recents mostren que la prevalença de la FA en la població

adults europeus s'ha doblat, amb uns rangs de 1.9% fins a 2.9%, respecte a les xifres de fa una dècada (12–14). A Espanya, les dades apunten que la prevalença en persones de més de 40 anys pot ser superior al 4% (15).

La incidència també augmenta. *Chugh et al* demostren que la ràtio d' incidència global de FA estratificada per sexe en 2010 (ràtio en homes 77.5 /100 000 persones-any i dones 59.5) s'incrementa comparat amb 1990 (ràtio en homes 60.7 i dones 43.8) (16).

La prevalença i la incidència de la malaltia s'incrementen amb l'edat. Pel que fa al sexe, la FA es produeix més freqüentment en homes com hem senyalat prèviament, però donada la major longevitat de les dones, són elles les que representen el gruix real de la malaltia.

Donat que a més a més la prevalença de la malaltia, segons estimacions poblacionals, es seguirà incrementant donat l'envelliment progressiu de la població (17), diversos autors parlen de que la FA assolirà magnituds endèmiques en els propers anys, representant un verdader problema de salut per als sistemes sanitaris de països desenvolupats i en vies de desenvolupament (14,18).

1.3. Tipus de Fibril·lació Auricular i manifestacions clíniques.

La majoria de les societats cardiovasculars classifiquen les FA segons el seu patró temporal, en els següents grups: paroxística, si l'episodi té una durada inferior o igual als 7 dies i s'autolimita; persistent, aquells amb una durada superior als 7 dies o bé que no s'autolimiten; i la permanent, com aquella en la que tots els esforços per restaurar el ritme sinusal han estat infructuosos (19). S'ha de tenir en compte que aquestes definicions, que tenen certa ambigüitat i que han estat modificades en els diferents estudis, han nascut d'un consens entre especialistes, més que d'estudis experimentals o electrofisiològics (20).

Respecte a la relació entre els patrons temporals de FA i risc d'ictus, els diferents estudis donen resultats no concloents. Un estudi recent amb una cohort antiagregada, sí

ha trobat associació del patró temporal de FA com a factor predictor independent de risc d'ictus, associant-se a un risc d'ictus/tromboembolisme sistèmic dos cops superior en pacients amb patró persistent/permanent versus paroxíctic, després d'ajustar per altres factors de risc independents. Suggereixen, d'acord als seus resultats, que en aquells pacients amb baix risc de tromboembolisme ($CHA_2DS_2-VASc = 1$), es podria tenir en compte el patró de la FA a l'hora de decidir si iniciar o no anticoagulants orals (ACO). I conclouen també que els pacients d'alt risc ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$) han d'estar anticoagulats independentment del patró de la FA (21). En un altre estudi molt recent, si bé també detecten que de forma global, les formes permanents de FA s'associen a un major número d'esdeveniments tromboembòlics, un cop ajustat per l'ús de ACO i per les variables de la escala CHA_2DS_2-VASc , els pacients tenen un risc similar (22). Tanmateix, sembla que la història natural de la FA és de progressar, d'episodis infreqüents i curts a formes permanents (9). Cal insistir que, a dia d'avui les guies donen una resposta clara envers aquesta qüestió: l'elecció del tractament antitrombòtic no ha d'estar condicionada pel patró temporal de FA (19).

Estudis observacionals de pacients ingressats en hospitals com a conseqüència d'una FA demostren que la forma més freqüent és la permanent, que es presenta en el 40-50% dels pacients. Seguida de les paroxístiques i les persistents (entre 20-30% ambdues) (23,24). Però hi ha un percentatge alt de pacients asimptomàtics, en els que la FA no s'ha detectat, el que probablement infraestima la prevalença real de la malaltia sobretot en les seves formes no permanents (23).

La FA no sol ser una patologia estàtica, sinó que generalment comença per un patró paroxíctic i acaba en una forma permanent. Sembla que aquest pic de conversió es més alt en el primer any després del diagnòstic (25).

Pel que fa a les manifestacions clíniques més freqüents de la FA trobem: les palpitations (42-55%), l'astènia (15-49%), dispnea (24-49%) i l'angina (10-20%). Però

freqüentment aquesta arítmia pot cursar de forma silent i es diagnosticada de forma incidental. Els pacients asimptomàtics representen el 25% dels casos (14), encara que alguns estudis parlen de percentatges més elevats (26). En alguns casos, aquestes formes asimptomàtiques de FA es detecten com a conseqüència d'alguna complicació que se'n deriva, com un debut d'insuficiència cardíaca o un ictus isquèmic (27).

Es ben coneguda l'associació entre la FA i un risc augmentat d'ictus, que n'és la complicació més discapacitant, associada a una elevada morbi-mortalitat (28). Pacients amb FA tenen un risc d'ictus, ajustat per edat, 5 cops superior a la població sana, independentment del patró de FA (10). També s'ha de destacar aquí el paper dels anticoagulants i que amb el seu ús cada cop més sistemàtic ha fet créixer de forma molt destacable el número absolut d'ictus isquèmics (14,29), sense incrementar-se la proporció d'hemorràgies intracraneals.

1.4. Evolució de les escales clíniques i risc embòlic.

Però tot i així, el risc de patir un ictus degut a una FA no és el mateix per tots els pacients afectats per aquesta arítmia. El risc absolut varia entre un 3 i un 4% per any de forma global, però aquest risc pot arribar a multiplicar-se per 5 depenent de l'edat del pacient i de la presència o no d'altres comorbiditats (30).

Aquestes taxes de riscos d'ictus s'han obtingut clàssicament dels braços controls (sense tractament antiagregant ni anticoagulant) de grans assajos clínics dissenyats per provar tractaments antitrombòtics en la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics en pacients amb FA no valvular. De la revisió de 7 d'aquests estudis, el "Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group" va poder identificar els factors de risc independents més associats a patir un ictus en pacients amb FA, que són: l'edat avançada (increment del risc de 1.5 per cada 10 anys), la hipertensió arterial (increment 2 vegades el risc), la diabetis mellitus (increment 1.7 vegades del risc) i el haver patit un embolisme previ (ja sigui ictus isquèmic, AIT o un embolisme sistèmic; increment 2.5 vegades del risc) (30).

En una revisió sistemàtica més recent han trobat que el sexe femení (Risc Relatiu (RR): 1.67) i la insuficiència cardíaca congestiva (ICC) (RR: 1.85) eren factors de risc d'ictus en 1 tercera part dels estudis revisats (31,32). Aquesta darrera patologia, que sovint coexisteix amb la FA i que cadascuna d'elles predispesa fortament a l'altra (33), ha generat sovint controvèrsia, donat que no ha demostrat ser-ho de forma independent en tots els anàlisi multivariants. Però escales com la CHADS₂ (34), la del American College of Chest Physicians (ACCP) (35) i la més recent CHA₂DS₂-VASc la incorporen entre les seves variables.

La malaltia vascular arterial perifèrica (MVAP) (22% increment de risc de tromboembolismes) i CI (9% increment de risc), entre d'altres, han sorgit també com predictors independents d'esdeveniments cardioembòlics, en un estudi de cohort suec de FA (36).

Sabent que el risc d'ictus o de patir altres embolismes perifèrics no és homogeni, al llarg dels anys s'han anat publicant diverses escales que tenen per objectiu ajudar a estratificar el risc d'ictus i establir una guia en quant a les indicacions terapèutiques de prevenció primària i secundària. S'han publicat més de 15 escales de estratificació de risc. Al 2001 es publica l'escala CHADS₂ (Acrònim: Congestive heart failure 1 punt, Hipertensió 1 punt, Age/edat ≥ 75 anys, Diabetes Mellitus 1 punt i Stroke/ ictus o AIT previ 2 punts), la més utilitzada clàssicament en el nostre medi (34). Al 2010, Lip i col·laboradors publiquen l'escala CHA₂DS₂-VASc (37). Aquesta escala, que té una puntuació amb un rang de 0 a 9, ofereix informació sobre el risc de patir un esdeveniment tromboembòlic per cada punt de l'escala, com es mostra en la taula 2

Taula 2. L'escala CHA₂DS₂-VASc per determinar el risc d'ictus en pacients amb FA (37).

Factor de Risc	Puntuació	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Ràtio d'esdeveniments tromboembòlics (38)
<u>C</u> ongestive heart failure/ ICC	1	0	0
<u>H</u> ipertensió	1	1	1.3
<u>A</u> ge/ Edat ≥ 75 anys	2	2	2.2
<u>D</u> iabetes mellitus	1	3	3.2
<u>S</u> troke/AIT previ	2	4	4
<u>V</u> ascular diseases (antecedents de infart de miocardi, malaltia vascular perifèrica o placa aòrtica complicada)	1	5	6.7
<u>A</u> ge/Edat 65-74 anys	1	6	9.8
<u>S</u> exe (dona)	1	7	9.6
		8	6.7
		9	15.2
Puntuació màxima	9		

Les guies de la Societat Europea de Cardiologia recomanen anticoagulants orals en homes amb un CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 i per dones CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (perquè les guies europees no reconeixen el sexe femení com un factor de risc per ell mateix). Les guies americanes recomanen anticoagulació amb CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 pels dos grups (39).

Però la decisió d'anticoagular com a prevenció primària o secundària d'un esdeveniment tromboembòlic ha de tenir en compte el risc de patir un ictus isquèmic i el risc de complicacions hemorràgiques. Per aquest risc també s'han desenvolupat diverses escales d'estratificació de risc hemorràgic, la recomanada per les darreres guies és l'escala HAS-BLED (40).

1.5. Detecció de Fibril·lació Auricular després d'un ictus isquèmic o accident isquèmic transitori.

La FA, tot i ser l'arítmia cardíaca més freqüent, en les seves formes asimptomàtiques o paroxístiques pot suposar un autèntic repte diagnòstic. Com ja hem comentat prèviament, un 20% dels pacients amb un ictus isquèmic tenien una FA ja coneguda.

Però, una proporció important de pacients que han patit un ictus podrien tenir una FA paroxística (FAp) o bé asimptomàtica que prèviament no havia estat diagnosticada. La gran importància d'establir un correcte diagnòstic etiològic està amb relació al elevat risc de recurrència que associen els ictus cardioembòlics per FA, sobretot si al no diagnosticar-la, hem relegat a aquests pacients a un grup de tractament amb antiagregants clarament inefectiu.

Les guies europees i americanes actuals recomanen 24 hores de monitorització electrocardiogràfica en pacients que han patit un ictus isquèmic/AIT, en els que es sospita de la presència d'una FA subjacent, però reconeixen que la durada ideal de monitorització i/o el millor mètode diagnòstic, no ha estat determinat (41,42). Per tant, la decisió d'ampliar la cerca o no, depèn a dia d'avui del criteri del metge responsable.

Però hi ha evidència recent de què o bé seleccionant millor als pacients (els de més edat o amb ictus criptogènics) o bé amb períodes de monitorització més llargs poden incrementar-se les proporcions de deteccions de FA oculta. La xifres de detecció de una FA després de patir un ictus isquèmic/AIT ha donat lloc a resultats molt heterogenis en els diferents estudis, com a conseqüència d'una gran variabilitat en els criteris de selecció dels pacients i les eines diagnòstiques utilitzades, com mostren les dades de la taula 3. En un meta-anàlisis recent, i del que parlarem amb més detall posteriorment, parlen de proporcions de detecció de FA de gairebé un 25% en pacients amb ictus isquèmic/AIT (43).

Taula 3. Resum percentatges de detecció de FA en pacients amb ictus isquèmic/AIT segons eines diagnòstiques obtingudes de diversos estudis.

Eines diagnòstiques	Característiques de la població	Percentatge de detecció de FA (95%IC)	
Unitat d'ictus	No seleccionats	5.5 (4.2-6.9)*	
	Seleccionats (criptogènics)	15.0 (7.0-25.0)*	
Holter 24 hores	No seleccionats	5.0 (2.0-9.0)*	
	Seleccionats	10.7 (3.4-21.5)*	
Monitorització > 48 hores:	No seleccionats	14.1 (1.5-36.4)*	
	Seleccionats	14.7 (10.7-19.3)*	
<ul style="list-style-type: none"> • No invasiva: <ul style="list-style-type: none"> · Holter 7 dies · Telemetria externa 21-dies · Telemetria externa 30-dies • Invasiva: <ul style="list-style-type: none"> · Holter implantable subcutani 	Seleccionats		
			12.7 (8.6-17.9) (45)
			17.3 (11.8-23.7) (46)
			15.7 (11.7-20.2) (47)
	Seleccionats	8.6 (5.2-12.7) (48)	

* Resum dels estudis inclosos en el metanàlisis de Kishore (44).

Algunes de les preguntes que queden obertes i en debat en relació a aquest tema, són:

1. Quins són els pacients amb més risc de tenir una FA paroxística oculta?
2. Quin és el temps de monitorització correcte?
3. Quins són els mètodes diagnòstics més eficients per a poder diagnosticar-la?

2. HIPÒTESI I OBJECTIUS

2.1. Hipòtesi de treball.

Les escales clíniques per pacients amb FA tenen utilitat clínica més enllà de la prevenció primària de l'ictus cardioembòlic.

2.2. Objectius:

1. Analitzar si l'escala CHA₂DS₂-VASc identifica millor que la clàssica CHADS₂ el risc previ d'ictus en pacients amb FA que han patit un primer ictus isquèmic.
2. Valorar si l'escala CHA₂DS₂-VASc aporta informació pronòstica en pacients amb ictus cardioembòlics.
3. Crear un model clínic de risc de FAp en pacients amb ictus isquèmic sense FA coneguda.

3. METODOLOGIA

L'Hospital Universitari del Mar és l'únic hospital públic de referència per una població de 330.000 habitants i que inclou tres districtes de la ciutat de Barcelona. Des de gener de 2005 fins a l'actualitat, tots els pacients que són valorats consecutivament en el nostre hospital per un neuròleg amb la sospita clínica inicial d'ictus, tant si ingressen en el nostre servei com si no, són introduïts en un registre prospectiu que rep el nom de BASICMAR. Des de l'any 2005 fins el 2009 fou subvencionat amb una beca FIS PI051737 i compta amb el suport de la Red de Investigación Cardiovascular (RIC) del Instituto Carlos III (Retics).

3.1. Subjectes.

Pel primer estudi s'afegeixen pacients d'una base preexistent, des de 2003 a 2005 (prèvia a la creació del BASICMAR), fins a octubre del 2011. Per aquest estudi, dels 2437 pacients consecutius valorats amb un ictus isquèmic, 771 tenien una FA ja coneguda. Foren exclosos aquells que ja havien patit un ictus isquèmic o AIT previ (n=85), pacients amb alt grau de discapacitat prèvia valorat mitjançant l'escala modified Rankin Scale (veure annex) (mRS > 3) (n=54) per tal d'evitar un biaix en la valoració de la tromboprolifaxis prèvia, pacients amb història de valvulopatia (n=33) i pacients amb història prèvia de tromboembolisme diferent del cerebral, com el embolisme pulmonar o la embòlia a artèria perifèrica (n=10). Per tant, la cohort final inclou 589 pacients.

Pel segon article, des de gener de 2005 a març del 2011 es valoren 453 pacients registrats amb un ictus isquèmic o AIT, amb FA i amb un mRS previ < 3, dels que s'exclouen únicament 14 pacients (8 per història de recanvi valvular i 6 pacients per pèrdua de seguiment). Així doncs, la cohort final és de 439 pacients.

Pel que fa a la investigació addicional, que inclou el període des de gener de 2007 a desembre de 2014, es valoren 3184 pacients consecutius amb diagnòstic final d'ictus o AIT, no obstant se n'exclouen: aquells que no foren ingressats a la Unitat d'Ictus (UI) (n=1131), pacients amb un estudi incomplet o que no s'ha pogut fer el seguiment als 3

mesos (n=132), ictus de etiologia inhabitual (n=78) i pacients amb FA prevalent ja coneguda i, així mateix, ictus de etiologia cardioembòlica per una causa diferent de la FA (n=505). Queda una cohort de 1338 pacients, d'aquesta es fa un nou diagnòstic de FA en 237 (17.7%) individus, però en 98 la FA, tot i que no era coneguda, ja es diagnosticava en el primer electrocardiograma (ECG) que realitzàvem al pacient a la seva arribada a urgències, durant la valoració hiperaguda del ictus/AIT. Donat que en aquest treball ens proposem estudiar la incidència de FAp, no podem descartar en aquests pacients una FA prevalent no diagnosticada, per aquesta raó són exclosos dels posteriors anàlisis. Finalment la cohort estudiada està formada per 1240 individus.

3.2. Processos diagnòstics.

Tots els pacients amb sospita inicial d'ictus són valorats a la seva arribada al nostre Centre per un neuròleg, generalment en un Box especialment reservat per patologia severa. Aquest realitza una anamnesi, una exploració física general i neurològica. S'estableix la severitat inicial de l'ictus mitjançant l'escala del NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) (veure annex) (49). Es prenen constants vitals que inclouen: la pressió sanguínia, freqüència cardíaca, glicèmia i temperatura. Es sol·licita una analítica sanguínia bàsica (ionograma, funció renal, hemograma i hemostàsia), es realitza un ECG, una radiografia de tòrax i un TC cranial. Així mateix, a tots els pacients se'ls realitza un estudi vascular, que inclou un angio-TC o un estudi dúplex o doppler de troncs supra aòrtics. Segons el pacient i la severitat de l'ictus, es decideix ingrés a la Unitat d'Ictus per ser monitoritzats durant un mínim de 24 hores. Sinó són donats d'alta a domicili per completar l'estudi ambulatoriament.

Per completar estudi etiològic de l'ictus es realitza segons el pacient i a criteri del neuròleg vascular responsable, totes les exploracions complementàries necessàries: eco-cardiograma, RM cranial, analítiques amb perfil de risc trombòtic, Holter 24 hores, Holter 7 dies o Holter subcutani implantable.

L'etiologia definitiva del ictus, segons les categories TOAST, s'estableix a l'alta, en la visita de 3 mesos o bé, en el moment en el que l'estudi es considera finalitzat (4).

3.3. Variables.

Les dades demogràfiques i els factors de risc cardiovasculars s'obtenen dels pacients, els cuidadors o els registres mèdics previs a l'ingrés. Els factors de risc es recullen d'una manera estructurada, com s'exposa a continuació: hipertensió arterial (evidència de com a mínim dues determinacions de tensió arterial $> 140/90$ mmHg, registrats en dies previs a l'ictus, el diagnòstic d'una metge o la presa de fàrmacs hipotensors); diabetis mellitus (diagnòstic mèdic previ, ús de medicació o debut durant l'ingrés: HbA1c > 6.5 mg/dl o dues determinacions de glicèmia en dejú superiors a 200mg/dl); dislipèmia (diagnòstic mèdic previ, ús de medicació, concentracions de colesterol total > 220 mg/dl, colesterol LDL > 130 mg/dl, o triglicèrids > 150 mg/dl); fumador (com a variable dicotòmica); bevedor (consum d'alcohol en l'actualitat > 40 gr/dia) ; història prèvia d'ictus o AIT; CI (haver patit un infart de miocardi, una angina de pit, tractament coronari endovascular o una cirurgia coronària de bypass); ICC (definida en els estudis 1 i 2 com a història prèvia d'insuficiència cardíaca i/o fracció d'ejecció del ventricle esquerre $< 35\%$). En l'estudi addicional, definim la ICC com aquells pacients que han patit alguna descompensació prèvia. MVAP que inclou aquells pacients amb història de claudicació intermitent, trombosis arterial i tractament endovascular o quirúrgic en les extremitats inferiors, aorta abdominal o toràcica.

Seguint les guies clíniques actuals, s'ha definit la FA com l'absència de ones p en el ECG amb una resposta ventricular irregular, en ECG previs o durant l'ingrés. Pel darrer estudi es re- classifiquen en paroxístiques aquelles en les que disposem d'un ECG dels pacients a l'arribada en ritme sinusal i com a mínim un episodi enregistrat de FA posteriorment, o bé durant el ingrés per l'ictus o AIT, o bé a l'alta hospitalària.

Les puntuacions en les escales CHADS₂ i l'escala CHA₂DS₂-VASc amb les que treballem en els estudis són les puntuacions en el moment previ a l'ictus.

Es registren també per als mencionats estudis, el tractament antitrombòtic previ a l'ictus, i es classifiquen en 4 categories: aquells que no en reben cap, els que reben tractament antiagregant, els pacients anticoagulats però que a la seva arribada a urgències es troben en rang infraterapèutic o INR < 2 (ACO-Infra) o els pacients anticoagulats, que a la seva arribada es troben en rang terapèutic, és a dir, INR ≥ 2 (ACO-T).

A l'apartat material i mètodes de cada article s'explica amb més deteniment la selecció de pacients i els anàlisis estadístics emprats en cadascun dels articles.

3.4. Anàlisis estadístics.

Les variables categòriques, presentades com a números reals i percentatges, van ser analitzades amb els tests de *Chi-quadrat*. D'altra banda, les variables contínues, s'expressen com a mitges amb desviació estàndard i s'analitzaren amb el test de *t-Student*, quan seguien una distribució normal. Si no era així, aquestes variables contínues es presenten com a medianes i quartils 25-75, i s'analitzaren emprant l'*U de Mann-Whitney*. Pel primer article, es dugué a terme un anàlisi univariant i bivariant, en els que comparàvem les característiques basals del grup de pacients amb FA coneguda amb les d'aquells en els que el diagnòstic de FA es va fer en el moment del ictus. La significació estadística es va establir en un valor $p < 0.05$. Posteriorment, es realitzà una reclassificació dels pacients des de la puntuació que obtenien amb l'escala CHADS₂ a la puntuació que obtenien aplicant la nova escala CHA₂DS₂-VASc.

En el segon treball, els anàlisis univariant i bivariant presentats es realitzaren comparant les dades demogràfiques, els FRCV, el pretractament amb antitrombòtics i la severitat de l'ictus actual, d'acord a l'evolució pronòstica del ictus, comparant així els que als 3 mesos tenien un bon pronòstic amb aquells que presentaren una mala evolució clínica (mRS ≥ 3). S'inclogueren en el subseqüent anàlisi multivariant aquelles variables que

assolien una significació estadística de $p < 0.01$ i el pretractament antitrombòtic. L'anàlisi multivariant de regressió logística per determinar el pronòstic, realitzada sense l'escala CHADS₂ ni les variables incloses en la escala CHA₂DS₂-VASc, per tal d'evitar col·linealitat, va incloure l'escala CHA₂DS₂-VASc, tabaquisme actiu, severitat de l'ictus i el pretractament antitrombòtic. Es realitzà un segon anàlisi multivariant de regressió logística excloent-ne la severitat de l'ictus.

Per últim, ens vam proposar descriure la incidència de FAp des de l'ingrés a la UI fins a la visita als 3 mesos. Es presenta un anàlisi uni/bivariant en el que ens proposàvem buscar associacions entre la FAp incident i les dades demogràfiques, els FRCV i la severitat del ictus. Aleshores i seleccionats aquells amb una significació $p < 0.05$ i positivament associats al debut de FAp, s'introduïren en un model multivariant de regressió logística binaria. Basant-nos en els coeficients b, obtinguts en aquest anàlisi, es desenvolupa un model de predicció de risc, de debutar amb una FAp en els 3 mesos posteriors a l'ictus, d'acord a unes variables clíniques que es poden obtenir al moment de la valoració inicial del pacient a urgències.

Els anàlisis estadístics es van dur a terme amb el programa SPSS per Windows.

3.5. Aspectes ètics.

Tots els pacients signen un consentiment informat, que ha estat aprovat pel Comitè Ètic Local, per no només l'emmagatzematge de dades clíniques en la base, sinó també per l'extracció de sang i més recentment la recollida de les neuroimatges realitzades.

4. CÒPIA DE LES PUBLICACIONS

Els resultats d'aquesta recerca han donat lloc a tres treballs, 2 d'ells publicats:

Primer article:

Comparison between CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc score in a stroke cohort with atrial fibrillation.

Segon article:

CHA₂DS₂-VASc score and prognosis in ischemic strokes with atrial fibrillation.

El contingut del primer i segon article consta en el cos d'aquesta secció.

Per veure el contingut de la investigació addicional veure Annex, apartat 8.1.

4.1. Article 1.

Comparison between CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc score in a stroke cohort with atrial fibrillation. Eva Giralt-Steinhauer, Elisa Cuadrado-Godia, Ángel Ois, Jordi

Jiménez-Conde, Ana Rodríguez-Campello, Carolina Soriano-Tárraga i Jaume Roquer.

Eur J Neurol. 2013 Apr;20(4):623-8.

Impact Factor (2013): 3.852 (Q1 Clinical Neurology)

Comparison between CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc score in a stroke cohort with atrial fibrillation

E. Giralt-Steinhauer^a, E. Cuadrado-Godia^b, Á. Ois^b, J. Jiménez-Conde^b,
A. Rodríguez-Campello^b, C. Soriano^b and J. Roquer^b

^aNeurovascular Research Group, IMIM-Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona; and ^bNeurovascular Research Group, Neurology Department, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, Spain

Keywords:

anticoagulation, atrial fibrillation, CHA₂DS₂-VASc, CHADS₂, stroke

Received 22 December 2011

Accepted 23 May 2012

Background and purpose: In patients with atrial fibrillation (AF), stroke risk stratification schemes have been developed to optimize antithrombotic treatment. The CHADS₂ score is frequently used but has limitations. The CHA₂DS₂-VASc score improves risk prediction. Our objectives are to describe CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc score distribution in a cohort of patients with AF and first-ever ischemic stroke (FIS) and to identify differences in embolic risk stratification.

Methods: Our cohort included 589 patients with FIS, previous modified Rankin score ≤ 3 , and non-valvular AF. We recorded demographic data, vascular risk factors, and antithrombotic pre-treatment. The CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores were calculated according to clinical status before stroke onset.

Results: In 186 (31.6%) patients, AF was previously unknown. Of patients with known AF and CHADS₂ ≥ 2 ($n = 320$), only 103 (32.2%) were taking anticoagulants; more than half of these patients had an INR < 2 . The CHADS₂ score placed 142 (24.1%) patients in the low-intermediate risk (score ≤ 1) category compared to 21 (3.6%) with CHA₂DS₂-VASc, $P < 0.001$. Applying CHA₂DS₂-VASc reclassified 121 (85.2%) subjects in the CHADS₂ low-intermediate risk category as high risk (≥ 2), an indication for anticoagulants. Of the 21 patients who suffered a stroke despite their low CHA₂DS₂-VASc score (≤ 1), 7 (33.3%) reported alcohol overuse, and 6 (28.5%) had a concomitant stroke etiology.

Conclusions: About 25% of FIS, patients with AF had a CHADS₂ score ≤ 1 . Despite the high CHADS₂ score of our population, few patients received the recommended antithrombotic treatment according to their thromboembolic risk. Using the CHA₂DS₂-VASc schema significantly increased the percentage of patients indicated for anticoagulation.

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia and is associated with a five-fold increase in risk of stroke [1]. In the elderly, this cardiac rhythm disorder represents the most important single cause of ischemic stroke (IS). In addition, these IS cases are more severe, with a high mortality rate [2]. The absolute stroke risk in patients with AF is extremely heterogeneous. Multiple risk stratification schemes have been developed in recent years with the aim to identify the best antithrombotic treatment. Despite high variability between the scores, all guidelines recom-

mend that patients in the high-risk category should be treated with anticoagulation. Several studies have shown large relative IS risk reductions in patients treated with adjusted-dose warfarin (62%) over aspirin (22%) [3]. Beyond its well-established benefit for stroke prevention [4], effective oral anticoagulation (OAC) therapy markedly reduces stroke severity and short-term mortality [4,5]. Despite the efficacy of OAC in stroke prevention, at-risk patients are still clearly undertreated [6].

The CHADS₂ score is probably the most often used stratification scheme because of its simplicity [7]. Unfortunately, a large proportion of patients [8] are classified as having intermediate risk, for which either antiplatelet or anticoagulation treatment could be recommended, which generates uncertainty for their physicians.

Correspondence: E. Giralt-Steinhauer, Neurology Department, Hospital del Mar/Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain (tel.: +0034932483235; fax: +0034932483236; e-mail: 96714@parcadesalutmar.cat).

The CHA₂DS₂-VASc score improves risk prediction [9] and is also a useful prognostic tool in stroke patients [10]. This new score includes more variables (i.e. sex) and gives a double score for advanced age or previous transient ischemic attack (TIA) or IS (Table 1).

The objectives of our study are to describe the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc score distribution of a large cohort of first-ever ischemic stroke (FIS) patients with non-valvular AF and their antithrombotic pre-treatment, looking for changes in treatment recommendation if the new schema had been applied. Second, we focused on those patients who suffered a stroke despite a previous determination of low or intermediate thromboembolic risk.

Methods

From January 2003 through October 2011, 2437 consecutive patients with a diagnosis of IS or TIA, assessed by a neurologist and fulfilling World Health Organization criteria [11], were registered in Basic-Mar, an ongoing prospective registry of IS/TIA at the IMIM-Hospital del Mar [12].

Of these, 771 had AF but we restricted our analysis to 589 patients presenting with a first IS/TIA and non-valvular AF (previously known or newly diagnosed during admission). We excluded patients with prior IS/TIA ($n = 85$) and those who were highly dependent for activities of daily living (modified Ran-

kin Score > 3), with the aim to avoid bias related to antithrombotic prophylaxis ($n = 54$).

Furthermore, we did not include patients with concomitant valvular disease, defined as previous diagnoses of severe mitral or aortic valve diseases or heart-valve repair or replacement ($n = 33$). Finally, we excluded patients with a prior thromboembolism other than IS, such as peripheral artery embolism or pulmonary embolism ($n = 10$).

Following CC/AHA/ESC clinical guidelines, AF was defined as the absence of P waves in the electrocardiogram (EKG), with the isoelectric line being replaced by irregular high-frequency oscillations (f waves), and wholly irregular ventricular response; this was based on EKG results during admission or in previous medical reports. In addition, echocardiographic data were available for 304 patients (51.6%). All patients had a complete neurovascular study that included at least one of following explorations: a continuous extracranial or pulsate intracranial Doppler study, carotid duplex, CT angiography, and/or MRI-angiography. Stroke subtypes were categorized using the Trial of ORG 10171 in acute stroke treatment (TOAST) classification [13].

Demographic data (age, sex, current smoking, and consumption of > 40 g alcohol/day) and information on vascular risk factors and antithrombotic treatment before admission were obtained from patients, their caregivers, or previous medical records using a standardized data collection methodology. Risk factor

CHADS ₂ acronym	Score	CHA ₂ DS ₂ -VASc acronym	Score
Congestive heart failure	1	Congestive heart failure/LV dysfunction (EF < 35%)	1
Hypertension	1	Hypertension	1
Age ≥ 75 years	1	Age ≥ 75 years	2
Diabetes mellitus	1	Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA	2	Stroke/TIA/thromboembolism	2
		Vascular disease ^a	1
		Age 65–74	1
		Sex (Female)	1
Maximum score	6	Maximum score	9
Total score	Recommended treatment [7]	Total score	Recommended treatment [15]
0 Low risk	Aspirin	0 Low risk	None
1 Intermediate risk	Aspirin or warfarin	1 Intermediate risk	Warfarin rather than aspirin
>1 High risk	Warfarin	>1 High risk	Warfarin

Table 1 Details of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores

LV, left ventricle; EF, ejection fraction; TIA, transient ischemic attack. ^aDefined as prior myocardial infarction, complex aortic plaque, or peripheral artery disease.

assessment included arterial hypertension (evidence of at least two elevated blood pressure measurements, systolic > 140 mmHg or diastolic > 90 mmHg, recorded on different days before stroke onset, a physician's diagnosis, or use of medication); diabetes (diagnosis or medication); hyperlipidemia (diagnosis, medication, serum cholesterol concentration >220 mg/dl, LDL cholesterol >130 mg/dl, or serum triglyceride concentration >150 mg/dl); current smoking habits; coronary artery disease (CAD), that is, prior myocardial infarction, angina pectoris, percutaneous coronary intervention, or coronary artery bypass surgery; previous history of congestive heart failure (CHF) or left ventricular ejection fraction <35%; and peripheral arterial disease (PAD), which includes previous history of intermittent claudication, arterial thrombosis, and percutaneous or surgical intervention in the thoracic, abdominal aorta, or lower extremity vessels. A vascular disease variable was created according to the CHA₂DS₂-VASc author's definition, and scored as one point in patients with CAD and/or PAD.

We recorded antithrombotic treatment before admission, categorized into four groups: none, antiplatelets, subtherapeutic anticoagulation if initial INR <2, and INR ≥2. One patient taking both OAC and antiplatelet therapy was assigned to the anticoagulation group. The CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc score were calculated for each patient according to clinical status before stroke onset.

Statistical analysis was performed with the SPSS software package 19.0 (IMIM-Hospital del Mar, Barce-

lona, Spain). Continuous variables were expressed as mean and standard deviation, and categorical data as real numbers and percentages. Univariate analysis compared patients with previously known and unknown AF. Differences in proportions were analyzed with the chi-squared test. We used the *t*-test for continuous variables or Mann-Whitney *U*-test when normal distribution was difficult to assume. Significance was set at *P* < 0.05 (two-tailed test). Written informed consent was obtained from each study participant.

Results

The final cohort was 589 patients, 374 (63.5%) of whom were women. The mean age was 79.06 (SD 8.89), with 439 (74.5%) patients aged 75 years or older. Hypertension was the most frequently reported thromboembolic risk factor in our cohort (78.4%). The AF was previously unknown in 186 (31.6%). The demographic data and vascular risk factors distribution are presented as a comparison between patients with known AF and those who were unaware of their diagnosis (Table 2). Patients with a silent arrhythmia were significantly younger (*P* = 0.006). The only other significant difference was a higher prevalence of CHF and CAD in the known AF group. Using the CHADS₂ scheme, the most frequent score was 2 (41.3%), and the most frequent CHA₂DS₂-VASc score was 4 (32.4%).

In relation to antithrombotic treatment in the 403 patients with previously diagnosed AF, we would highlight that 96 (23.8%) patients received no anti-

Table 2 Demographic data and vascular risk factors comparing patients with known and unknown AF

Demographic data and vascular risk factors	Total cohort <i>n</i> = 589	Known AF <i>n</i> = 403	Unknown AF <i>n</i> = 186	<i>P</i>
Median age, years	79.06 [8.887]	79.74 [8.827]	77.58 [8.86]	0.006
Female sex	374 (63.5)	255 (63.3)	119 (64)	0.927
Current smoking	65 (11)	44 (10.9)	21 (11.3)	0.888
Alcohol overuse	52 (8.8)	38 (9.4)	14 (7.5)	0.533
Hypertension	462 (78.4)	321 (79.74)	141 (75.8)	0.332
Diabetes	192 (32.6)	128 (31.8)	64 (34.4)	0.571
Hyperlipidemia	236 (40.1)	162 (40.2)	74 (39.8)	1
CHF	161 (27.3)	133 (33)	28 (15.1)	<0.001
CAD	136 (23.1)	114 (28.3)	22 (11.8)	<0.001
PAD	52 (9)	40 (9.9)	13 (7)	0.281
CHADS ₂ ^a	2 (2–3)	2 (2–3)	2 (1–3)	0.002
CHA ₂ DS ₂ -VASc ^a	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3–5)	<0.001
Antithrombotic pretreatment				
None	239 (40.6)	96 (23.8)	143 (76.9)	<0.001
Antiplatelets	230 (39)	187 (46.4)	43 (23.1)	
OAC	120 (20.4)	120 (29.8)	0 (0)	

CHF, congestive heart failure; PAD, peripheral arterial disease; CAD, coronary artery disease; OAC, oral anticoagulants; AF, atrial fibrillation. Figures in brackets represent standard deviation; values in parentheses are percentages. ^aCHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc as median values and quartile values q1–q3 in parentheses.

thrombotic treatment before admission, 187 (46.4%) were taking antiplatelet drugs, and only 120 (29.8%) of those with known AF were receiving anticoagulants, but 68 (56.7%) of them had an INR <2. Considering only those 320 patients with a previously known AF and CHADS₂ ≥2, 103 (32.2%) received anticoagulation therapy, but 52 (53.4%) patients were not achieving an INR within the therapeutic range (≥2). We reviewed the medical charts of the remaining 217 patients with a known arrhythmia and CHADS₂ ≥2, high-risk patients who should have started OAC but had not received adequate antithrombotic treatment. Only 34 (15.7%) had any formal contraindication for OAC, such as cancer, predisposition to falls, previous intracranial hemorrhage, gastrointestinal bleeding, or history of peptic ulcer, severe liver or kidney disease, anemia, alcohol overuse (>40 g alcohol/day), or very recent severe head trauma. In 16 (7.3%) patients, acenocoumarol had been prescribed, but was stopped because of compliance problems, perceived difficulty in monitoring anticoagulation levels, or a patient's personal decision. Two patients had stopped OAC therapy after a cardioversion. In the remaining 167 (77%), no explanation was found for the lack of anticoagulation.

The CHADS₂ score placed 142 (24.1%) patients in the low-intermediate risk (score ≤ 1) category compared to 21 (3.6%) with CHA₂DS₂-VASc, *P* < 0.001. Applying CHA₂DS₂-VASc reclassified 121 (85.2%) subjects in the CHADS₂ low-intermediate risk category as high risk (≥2), an indication for anticoagulants. Using CHA₂DS₂-VASc, only 4 (0.7%) patients remain in the lowest risk category (score = 0), and 17 (2.9%) in the intermediate risk category (score = 1). Table 3 presents the score distribution for each instrument.

Of the 21 patients in the low-intermediate CHA₂DS₂-VASc risk category (score ≤ 1), 11 patients had previously known AF, but only one patient was taking anticoagulants. A high incidence of alcohol overuse was found in this group (33.3%). In 6 (28.5%) patients, a second concomitant stroke etiology was found. Table 4 summarizes patient characteristics.

Discussion

In a high proportion of our patients, silent AF was first diagnosed owing to an IS. Therefore, we would emphasize the need to improve AF detection in the general population, because of the severity and mortality of this stroke subtype [4, 5].

Previous studies have shown that in daily clinical practice anticoagulation has been substantially underused in eligible patients with AF, particularly amongst the elderly [6]. Although the 2001 ACC/

Table 3 Distribution of the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores

CHADS ₂ score	n (%)	CHADS ₂ redistribution to CHA ₂ DS ₂ -VASc score	CHA ₂ DS ₂ -VASc	n (%)
0	29 (4.9)	→0 4 (13.8) →1 13 (44.8) →2 12 (41.4)	0	4 (0.7)
1	113 (19.2)	→1 4 (3.5) →2 43 (38.1) →3 59 (52.2) →4 7 (6.2)	1	17 (2.9)
2	243 (41.3)	→2 3 (1.2) →3 48 (19.8) →4 155 (63.8) →5 37 (15.2)	2	58 (9.8)
3	161 (27.3)	→3 2 (1.2) →4 29 (18) →5 101 (62.7) →6 29 (18.1)	3	109 (18.5)
4	43 (7.3)	→5 5 (11.6) →6 26 (60.5) →7 12 (27.9)	4	191 (32.4)
			5	143 (24.3)
			6	55 (9.3)
			7	12 (2.0)

Bold values represent the CHADS₂ score redistribution applying the CHA₂DS₂-VASc score.

AHA/ESC guidelines recommend the use of anticoagulation in high-risk patients (CHADS₂ ≥2), only 103 (32.2%) of the 320 patients with previously known AF and high thromboembolic risk were taking an anticoagulant, and less than half of this subgroup had an appropriately controlled INR. Furthermore, of the remaining 217 in this high-risk category only, 34 (15.7%) had a major contraindication for OAC. The vast majority simply had not received the recommended antithrombotic treatment.

Moreover, about 25% of our patients with IS with AF have a low-intermediate risk according to the CHADS₂ score. Although the CHADS₂ score distribution in our total AF population is unknown, a previous population study of a single-center Mediterranean cohort [14] reported that 50.7% of patients with AF had a CHADS₂ score of 0–1. This points out the importance of accurate stroke risk calculation in this category, which includes half of the AF population and a significant proportion of patients with IS. Therefore, using the CHA₂DS₂-VASc score would increase the recommended anticoagulation from 75.9% to 96.4% of this population.

We would emphasize that 121 subjects (85.2%) stratified as low-intermediate risk (score ≤ 1) using the CHADS₂ scheme were reclassified by CHA₂DS₂-VASc into its high-risk category, leaving only 4

Table 4 Characteristics of stroke patients with a previous CHA₂DS₂-VASc 0–1

CHA ₂ DS ₂ -VASc	Known atrial fibrillation	Age/sex	Risk factor	Other pathologies	Antithrombotic pretreatment	TOAST
0	Yes	57/male	None	Alcohol overuse	None	C
0	Yes	53/male	None	Alcohol overuse	None	C
0	Yes	63/male	None	None	Antiplatelets	C
0	No	53/male	None	HIV+ HTP	Antiplatelets	C
1	Yes	71/male	Age	Alcohol overuse and bladder tumor	Antiplatelets	U: C + S
1	Yes	69/male	Age	Alcohol overuse	None	U: C + L
1	Yes	57/female	Sex	Alcohol overuse and HCV	None	C
1	Yes	66/male	Age	Hypertrophic cardiomyopathy	Anticoagulants	C
1	Yes	61/male	HTA	Alcohol overuse	Antiplatelets	C
1	Yes	60/male	HTA	None	Antiplatelets	U: C + S
1	Yes	63/male	CHF	Lymphoma, chemotherapy	None	U: C + O
1	No	65/male	Age	None	None	C
1	No	73/male	Age	None	None	U: C + S
1	No	73/male	Age	None	None	C
1	No	64/female	Sex	None	None	C
1	No	62/female	Sex	Hypothyroidism and obesity	None	C
1	No	58/female	Sex	None	None	C
1	No	60/male	HTA	Alcohol overuse	None	C
1	No	63/female	Sex	None	None	C
1	No	65/male	Age	None	None	C
1	No	53/male	PAD	None	None	U: C + L

C, cardioembolism; S, small –artery occlusion; L, large-artery atherosclerosis; O, stroke of other determined etiology; U, stroke of undetermined etiology because two or more causes were identified; HIV, human immunodeficiency virus; HTP, pulmonary hypertension; HCV, hepatitis C virus; HTA, hypertension, CHF, congestive heart failure; PAD, peripheral artery disease.

(0.7%) patients in its low-risk group (score = 0), in which patients could be managed with antiplatelet agents or preferably without antithrombotic therapy. In the validation study, this category did not report any thromboembolic events [9]. The number of patients in the intermediate risk category (CHA₂DS₂-VASc = 1) was dramatically reduced, from 19.2% using CHADS₂ to just 2.9%. Moreover, the new schema recommends anticoagulation over antiplatelet agents in the intermediate risk group [15]. A question arises about this category, in which being women is the only non-major risk factor. The need to start anticoagulation treatment in this group is still being debated. As some authors suggest, another risk factor is probably necessary to begin therapy [15]. It is well established that not all risk factors were equally associated with thromboembolic risk [16].

Moreover, the high presence of alcohol overuse is particularly important in the 21 patients with a CHA₂DS₂-VASc score ≤ 1, most of them without any other risk factor. This supports previous observations that long-term high alcohol consumption may increase

AF risk [17, 18]. We want to emphasize that six cases with IS had undetermined etiology because, following the TOAST stroke classification, two or more causes coexisted. In these six patients, we cannot be sure that AF was the main cause of stroke.

Our study has some limitations. First, the score distribution in our AF population is unknown. Therefore, the score distribution once the stroke has occurred is not equivalent to the proportion of patients at risk in each category. Second, we included patients with concomitant stroke etiologies (i.e. atherothrombotic). However, this better approximates our total population and, furthermore, in validation studies of thromboembolic risk schemes other stroke etiologies were not ruled out.

In conclusion, a significant number of stroke patients with AF are at low-intermediate thromboembolic risk using the CHADS₂ score, a proportion that decreases drastically when the CHA₂DS₂-VASc score is used. In addition, despite a high CHADS₂ score, only a small number of patients in our cohort were anticoagulated prior to suffering a stroke. The CHA₂DS₂-VASc score might have a great impact in

cardioembolic stroke prevention not only by improving risk stratification, also by increasing the number of patients with AF in whom anticoagulation is appropriately recommended.

Acknowledgement

Funded in part by the Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III (Red HERACLES RD06/0009/FEDER).

Disclosure of conflicts of interest

The authors declare no financial or other conflict of interests.

References

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; **22**: 983–988.
2. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, *et al.* Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009; **40**: 235–240.
3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; **146**: 857–867.
4. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, *et al.* Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am J Cardiol* 2010; **105**: 411–416.
5. Hylek EM, Go AS, Chang Y, *et al.* Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1019–1026.
6. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010; **123**: 638–645.e4.
7. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; **285**: 2864–2870.
8. Baruch L, Gage BF, Horrow J, *et al.* Can patients at elevated risk of stroke treated with anticoagulants be further risk stratified? *Stroke* 2007; **38**: 2459–2463.
9. Lip GY, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 2010; **123**: 484–488.
10. Giralt-Steinhauer E, Cuadrado-Godia E, Ois A, *et al.* CHA(2)DS (2)-VASc score and prognosis in ischemic strokes with atrial fibrillation. *J Neurol* 2011; **259**: 745–751.
11. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980; **58**: 113–130.
12. Ois A, Cuadrado-Godia E, Jimenez-Conde J, *et al.* Early arterial study in the prediction of mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; **38**: 2085–2089.
13. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, *et al.* Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999; **53**: 126–131.
14. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, *et al.* Predicting embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: evaluation of the CHADS2 score in a Mediterranean population. *Rev Esp Cardiol* 2008; **61**: 29–35.
15. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; **137**: 263–272.
16. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, *et al.* Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; **342**: d124.
17. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, *et al.* Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 710–713.
18. Kozłowski D, Budrejko S, Lip GY, *et al.* Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart* 2010; **96**: 498–503.

4.2. Article 2.

CHA₂DS₂-VASc score and prognosis in ischemic strokes with atrial fibrillation. Eva Giralt-Steinhauer, Elisa Cuadrado-Godia, Ángel Ois, Jordi Jiménez-Conde, Ana Rodríguez-Campello, Lluís Planellas, Sara Jimena-García, Miguel Ángel Rubio i Jaume Roquer. J Neurol. 2012 Apr;259(4):745-51.

Impact Factor (2012): 3.578 (Q1 Clinical Neurology)

CHA₂DS₂-VASc score and prognosis in ischemic strokes with atrial fibrillation

Eva Giralt-Steinhauer · Elisa Cuadrado-Godia · Ángel Ois ·
Jordi Jiménez-Conde · Ana Rodríguez-Campello · Lluís Planellas ·
Sara Jimena-García · Miguel Ángel Rubio · Jaume Roquer-González

Received: 12 August 2011 / Revised: 12 September 2011 / Accepted: 14 September 2011 / Published online: 8 October 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract The CHA₂DS₂-VASc score was developed to improve stroke risk stratification in atrial fibrillation (AF) patients. We sought to analyze the distribution and prognostic value of the CHA₂DS₂-VASc score in a cohort of ischemic stroke patients with AF. In total, 439 consecutive stroke patients with AF were studied. The CHA₂DS₂-VASc score was calculated according to clinical status before stroke onset.

Poor outcome was defined as a modified Rankin score of 3 to 6 at 3 months. Association between CHA₂DS₂-VASc score and poor outcome was analyzed using logistic regression analysis. In 95.6% of patients, CHA₂DS₂-VASc was >1 and only 41.8% of those with previously diagnosed AF were using oral anticoagulation at the time of the stroke. Poor outcome was found in 53.1% of the patients. In univariate analysis age, female sex, current smoking, previous stroke, CHA₂DS₂-VASc score, and stroke severity were associated with outcome. In multivariate analysis, CHA₂DS₂-VASc score was independently associated with poor outcome [OR 1.36 (95% CI: 1.14–1.62), *P* = 0.001] as well as NIHSS [OR 1.22 (95% CI: 1.17–1.26), *P* < 0.001]. After removing stroke severity, therapeutic anticoagulation was also associated with stroke prognosis [OR 0.45 (95% CI: 0.23–0.86), *P* = 0.016]. Most patients with ischemic stroke and AF have a high CHA₂DS₂-VASc score. Independent of stroke severity, CHA₂DS₂-VASc score is associated with 3-month outcome. Despite all the available information and guidelines, our AF patients are clearly undertreated.

E. Giralt-Steinhauer · E. Cuadrado-Godia · Á. Ois ·
J. Jiménez-Conde · A. Rodríguez-Campello ·
J. Roquer-González
Neurology Department, Neurovascular Research Group,
IMIM-Hospital del Mar., Barcelona, Spain

E. Cuadrado-Godia
e-mail: 94931@parcdesalutmar.cat

Á. Ois
e-mail: 94545@parcdesalutmar.cat

J. Jiménez-Conde
e-mail: 94061@parcdesalutmar.cat

A. Rodríguez-Campello
e-mail: 92269@parcdesalutmar.cat

J. Roquer-González
e-mail: 35826@parcdesalutmar.cat

E. Giralt-Steinhauer (✉) · L. Planellas ·
S. Jimena-García · M. Á. Rubio
Neurology Department, Hospital del Mar.,
Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain
e-mail: 96714@parcdesalutmar.cat

L. Planellas
e-mail: 98372@parcdesalutmar.cat

S. Jimena-García
e-mail: 97511@parcdesalutmar.cat

M. Á. Rubio
e-mail: 97495@parcdesalutmar.cat

Keywords CHA₂DS₂-VASc · Stroke · Atrial fibrillation · Prognosis · Anticoagulation

Introduction

Clinical factors such as age, stroke severity, atrial fibrillation (AF), female sex, diabetes, and congestive heart failure (CHF) have been associated with poor prognosis after an ischemic stroke (IS) [21, 26]. In addition, AF is the main cause of IS in the elderly and is associated with a high mortality and disability rate [12, 17]. Large randomized trials have shown that adjusted-dose warfarin reduces stroke risk by approximately 60% compared with no anti-thrombotic treatment and by 40% compared to antiplatelet

Table 1 CHA₂DS₂-VASc acronym score

CHA ₂ DS ₂ -VASc acronym	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction (EF <35%)	1
Hypertension	1
Aged ≥ 75 years	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/Thromboembolism	2
Vascular disease (prior myocardial infarct, complex aortic plaque and peripheral artery disease)	1
Aged 65–74	1
Sex (female)	1

LV left ventricle, EF ejection fraction

therapy [10, 19]. Nonetheless, most patients with AF are not taking warfarin at the time of first stroke [6].

The recently published CHA₂DS₂-VASc score, developed to improve stroke risk stratification in patients with AF, has proved to more accurately predict stroke risk, even in patients using oral anticoagulation [14].

This new schema includes more variables (e.g., sex) and gives a double score to advanced age or previous history of stroke or TIA (Table 1). The main consequence of applying the CHA₂DS₂-VASc score in the population is the reclassification as high risk of almost 50% of patients classified as having intermediate risk under the previous CHADS₂ scheme, thereby increasing the number of subjects receiving anticoagulation therapy [15].

The aim of the study is to describe the CHA₂DS₂-VASc scoring in a cohort of patients with AF and IS or transient ischemic attack (TIA) registered in our database and to analyze its potential utility as a prognostic tool.

Materials and methods

From January 2005 to March 2011, 453 patients with a previous modified Rankin Score (mRS) <3, acute IS or TIA, and AF were prospectively registered in the BasicMar database [20], an ongoing hospital register of patients with stroke. We excluded only 14 cases, due to a history of cardiac valve replacement ($n = 8$) and lost to follow-up after hospital discharge ($n = 6$). The final cohort was 439 patients. In 282 cases (64.2%), AF was previously known and in 157(35.8%) was diagnosed with the episode of IS. Following CC/AHA/ESC clinical guidelines, AF was defined as the absence of P waves in the electrocardiogram, with the isoelectric line being replaced by irregular high-frequency oscillations (f waves) and wholly irregular ventricular response. We considered AF when it was documented by an EKG, detected during cardiac monitoring or a previous history based on medical reports of paroxysmal AF.

Clinical methodology

A neurologist diagnosed IS and TIA patients, following the World Health Organization definitions.

All patients were studied with cranial computerized tomography (CT). Further neuroimaging using CT or cranial magnetic resonance (MR) was performed during hospitalization in patients with no lesion in the initial CT.

Initial stroke severity was directly assessed at hospital admission by a trained neurologist using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [7].

All patients had a complete cardiac study that included 12-lead ECG, chest X-ray and echocardiography. Anti-thrombotic treatment was started within the first 6 h after stroke onset, following international consensus on neurovascular diseases. Patients with cardioembolic strokes were treated with anticoagulation starting immediately after TIA or minor strokes but postponed up to several weeks after major stroke with significant infarction upon neuroimaging (e.g., more than a third of the MCA territory); antiplatelet therapy was used until anticoagulation could be reintroduced. Existing oral anticoagulation therapy was maintained or stopped using the same criteria. Beginning in 2002, intravenous thrombolytic treatment with recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) was administered based on the European Medicines Evaluation Agency Criteria (SITS-MOST) [28] within the first 3 h after stroke onset; following the results of the ECASS-III trial, the time window for rTPA was extended to 4.5 h in 2008 [9]. After thrombolysis, antithrombotic treatment was started at 24 h.

The CHA₂DS₂-VASc score and CHADS₂ score were calculated for each patient according to clinical status before onset of stroke. Vascular risk factors were obtained from the patient, relatives, caregivers, or previous medical records. Risk factors were collected in a structured questionnaire, as follows: arterial hypertension (evidence of at least two elevated blood pressure measurements, systolic >140 mm Hg or diastolic >90 mm Hg, recorded on different days before stroke onset; a physician's diagnosis; or use of medication); diabetes (a physician's diagnosis or use of medication); hyperlipidemia (a physician's diagnosis, use of medication, serum cholesterol concentration >220 mg/dL, LDL cholesterol >130 mg/dL, or serum triglyceride concentration >150 mg/dl); current smoking habits; previous ischemic stroke or TIA according to medical records; coronary artery disease (CAD), e.g., prior myocardial infarction, angina pectoris, percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery; previous history of congestive heart failure or left ventricular ejection fraction (LVEF) <35%; and peripheral arterial disease (PAD), which includes previous history of intermittent claudication, arterial thrombosis, and percutaneous or surgical intervention in the thoracic, abdominal aorta or

lower extremity vessels. We also recorded age, sex, and antithrombotic treatment at the time of stroke onset, which was categorized into four groups [none, antiplatelets, therapeutic anticoagulation (Th-OAC) if initial INR ≥ 2 , and subtherapeutic anticoagulation (SubTh-OAC) if initial INR < 2]. Data at 90 days after stroke onset were obtained from direct patient examination or phone contact. The endpoint of the study was poor outcome, defined as moderate-to-severe disability or death (mRS 3 to 6) at 90 days.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS 12.0 software package. Categorical variables are expressed as real numbers and percentages and quantitative variables are expressed with means and standard deviations.

We first performed univariate analysis to test the association between the study variables and stroke outcome using *T* test or Mann–Whitney test (when normal distribution was difficult to assume) for continuous variables and Chi-square for categorical variables.

Variables that reached statistical significance ($P < 0.1$) and pretreatment were included in a multivariate analysis using stepwise logistic regression. To avoid collinearity, CHADS₂ and variables already included in the CHA₂DS₂-VASc score were removed. Each antithrombotic pretreatment category (antiplatelets, Th-OAC, SubTh-OAC) was compared with no pretreatment. Because of the strong association between stroke severity and outcome, a second multivariate analysis was undertaken after removing NIHSS score (Table 4). Statistical significance was set at $P < 0.05$. All analyses were two-tailed. Anonymized study data was collected from our clinical protocol, which was approved by the local ethics committee. All patients signed the informed consent.

Results

Patient characteristics and CHA₂DS₂-VASc score

Of the final cohort of 439 patients, 270 (61.5%) were female and 326 (74.3%) were 75 years or older. Final diagnosis was IS in 385 patients and TIA in 54. Only 4.4% of patients in our cohort had a CHA₂DS₂-VASc score ≤ 1 . Distribution of CHA₂DS₂-VASc score with pretreatments and outcome rates is detailed in Table 2. The most frequent scores were 4 (29.2%) and 5 (24.6%).

Of patients with previously known AF, 17.7% were not using any antithrombotic treatment (both of the patients with CHA₂DS₂-VASc = 0 and 28.6% of patients with CHA₂DS₂-VASc = 1), 40.4% were using antiplatelets, and 41.8% were using oral anticoagulants. Notably, only 20.2%

of the total cohort had INR levels within the therapeutic range.

Outcome

Poor outcome was found in 233 patients (53.1%). The univariate analysis is summarized in Table 3. Variables associated with poor outcome were age ($P < 0.001$), female sex [OR 1.57 (95% CI: 1.07–2.32) $P = 0.022$], previous stroke [OR 2.41 (95% CI: 1.39–4.17) $P = 0.001$], stroke severity ($P < 0.001$), previous antithrombotic treatment ($P = 0.011$), CHADS₂ score ($P = 0.012$) and CHA₂DS₂-VASc score ($P = 0.001$).

In the multivariate analysis, CHA₂DS₂-VASc score was found to be an independent predictor of poor outcome [OR 1.36 (95% CI: 1.14–1.62), $P = 0.001$], as was stroke severity [OR 1.22, (95% CI: 1.17–1.26), $P < 0.001$]. Current smoking was included in the model due to a trend in the univariate analysis, but after adjustment in the multivariate model this association did not reach statistical significance.

Removing stroke severity from the analysis (Table 4) did not modify the association between CHA₂DS₂-VASc and stroke outcome [OR 1.29 (95% CI: 1.12–1.49), $P = 0.001$]. Moreover, Th-OAC compared with no antithrombotic treatment appeared as a protective factor for stroke outcome [OR 0.45 (95% CI: 0.23–0.86), $P = 0.016$].

Discussion

The CHA₂DS₂-VASc score may be the most accurate predictor of thromboembolism in AF patients currently available to us [14, 24]. In an effort to assess its predictive value for IS and TIA, our study analyzed the CHA₂DS₂-VASc score of patients diagnosed with AF previous to the IS/TIA registered in our database. We found that most had high scores and that CHA₂DS₂-VASc score is associated with 3-month outcome.

CHA₂DS₂-VASc score in IS patients

As we expected, only 4.4% of our cohort of AF patients with IS/TIA had a CHA₂DS₂-VASc score ≤ 1 , which is mainly due to the older age and high prevalence of female sex, hypertension, diabetes, and CHF in this subtype of the stroke population. This percentage is higher than the 0.6% population risk per year reported in the validation study of the CHA₂DS₂-VASc score; [16] however, we cannot calculate the risk of stroke in this subgroup because the CHA₂DS₂-VASc score distribution in our general

Table 2 Distribution of the CHA₂DS₂-VASc scores in our cohort related to pretreatment and poor outcome

CHA ₂ DS ₂ -VASc score	n (%)	Pretreatment, n (%)	Poor outcome, n (%)
0	2 (0.5)	None 2 (100)	2 (100)
1	17 (3.9)	None 10 (58.8) AP 3 (17.6) SubTh-OAC 1 (5.9) Th-OAC 3 (17.6)	3 (17.6)
2	41 (9.3)	None 27 (65.9) AP 7 (17.1) SubTh-OAC 5 (12.2) Th-OAC 2 (4.9)	19 (46.3)
3	63 (14.4)	None 33 (52.4) AP 17 (27) SubTh-OAC 9 (14.3) Th-OAC 4 (6.3)	30 (47.6)
4	128 (29.2)	None 49 (38.2) AP 53 (41.4) SubTh-OAC 12 (9.4) Th-OAC 14 (10.9)	68 (53.1)
5	108 (24.6)	None 26 (24.1) AP 44 (40.7) SubTh-OAC 20 (18.5) Th-OAC 18 (16.7)	53 (49.1)
6	51 (11.6)	None 8 (15.7) AP 26 (51) SubTh-OAC 10 (19.6) Th-OAC 7 (13.7)	35 (68.6)
7	22 (5)	None 2 (9.1) AP 8 (36.4) SubTh-OAC 4 (18.2) Th-OAC 8 (36.4)	18 (81.8)
8	7 (1.6)	None 1 (14.3) AP 4 (57.1) SubTh-OAC 1 (14.3) Th-OAC 1 (14.3)	5 (71.4)

AP antiplatelets, Th-OAC therapeutic-oral anticoagulation, SubTh-OAC Subtherapeutic-oral anticoagulation

population is not known. Therefore, we can only report the score distribution once the stroke has happened.

Prognostic value

To the best of our knowledge, this is the first study to analyze the usefulness of the CHA₂DS₂-VASc score in predicting stroke outcome. Overall, we found that each point increase in the CHA₂DS₂-VASc scale is associated with a 36% increase in the risk for poor 90-day outcome, independent of stroke severity. Although CHADS₂ schema might also have a prognostic value according to our results we aimed to analyse the most accurate and comprehensive CHA₂DS₂-VASc score [16, 22, 24].

Surprisingly, we found that both patients in the CHA₂DS₂-VASc = 0 category, with a previous unknown

AF, had a bad outcome. Upon further examination, we found that each of these patients had an important comorbidity that was not reflected in the score (e.g., HIV infection and a severe pulmonary hypertension due to chronic obstructive pulmonary disease).

Several factors included in the CHA₂DS₂-VASc score—such as age [2, 3, 11, 13], diabetes [3, 5, 11], CHF [2, 8, 21, 25], and ischemic heart disease [23]—have been previously related with stroke prognosis. Female sex, which for the first time has been included in this risk stratification tool, was associated with higher mortality in strokes due to AF in a previous study from our group [4, 26]. Another variable clearly expected to be associated with prognosis in our study was initial stroke severity [1, 2, 12, 26].

According to our results, CHA₂DS₂-VASc is a useful score to predict not only the risk of IS but also a worse

Table 3 Baseline characteristics of stroke patients and univariate analysis between the study variables and stroke outcome

	Total cohort <i>n</i> = 439	Poor outcome <i>n</i> = 233	Good outcome <i>n</i> = 206	<i>P</i>
Mean age, years	78.71 ± 8.74	81.09 ± 8.23	76.02 ± 8.54	<0.001*
Sex, female	270 (61.5)	155 (66.5)	115 (55.8)	0.022*
Smoking	35 (8)	13 (5.6)	22 (10.7)	0.054*
Hypertension	339 (77.2)	182 (78.1)	157 (76.2)	0.636
Diabetes	137 (31.2)	71 (30.5)	66 (32)	0.724
Hyperlipidemia	147 (33.5)	72 (30.9)	75 (36.4)	0.258
CHF	114 (26)	55 (26.7)	59 (25.3)	0.743
PAD	40 (9.1)	18 (7.7)	22 (10.7)	0.283
CAD	85 (19.4)	43 (18.5)	42 (20.4)	0.609
Previous stroke	71 (16.2)	50 (21.5)	21 (10.2)	0.001*
Stroke severity ^a	6 [3–16]	14 [5–20]	3 [1–6]	<0.001*
CHADS ₂ ^a	2 [2–3]	3 [2–3]	2 [1–3]	0.012*
CHA ₂ DS ₂ -VASC ^a	4 [3–5]	4 [4–5.5]	4 [3–5]	0.001*
Pretreatments ^b				0.011*
None	158 (36)	81 (34.8)	77 (37.4)	
Antiplatelets	162 (36.9)	101 (43.3)	61 (29.6)	
SubTh-OAC	62 (14.1)	28 (12.0)	34 (16.5)	
Th-OAC	57 (13)	23 (9.9)	34 (16.5)	

Age is presented as mean value ± standard deviation. Values in parentheses are percentages

CHF congestive heart failure, PAD peripheral arterial disease, CAD, coronary artery disease, SubTh-OAC subtherapeutic-oral anticoagulation, Th-OAC Therapeutic-oral anticoagulation

* Indicates a statistically significant result

^a Stroke severity represented as NIHSS value, CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASC are expressed as median values and quartile values q1–q3 in brackets

^b Pretreatment of all patients

Table 4 Logistic regression model including variables selected from univariate analysis, after removing stroke severity

Multivariate analysis	OR (95% CI)	<i>p</i>
CHA ₂ DS ₂ -VASC	1.29 (1.12–1.49)	0.001*
Current smoking	0.74 (0.34–1.57)	0.428
Antithrombotic pre-treatment		
Therapeutic anticoagulation	0.45 (0.23–0.86)	0.016*
Subtherapeutic anticoagulation	0.59 (0.32–1.11)	0.100
Antiplatelets	1.18 (0.73–1.90)	0.485

* Indicates a statistically significant result

outcome. This finding could help physicians to choose a more intensive treatment in patients with a recent diagnosis of AF, especially in those with a good quality of life, to avoid further disability and dependency.

Antithrombotic pretreatment

In our series, which excluded previously disabled patients, most cases with previous known AF (*n* = 282) had high

CHA₂DS₂-VASC scores and yet only 41.8% were using oral anticoagulation at the time of the stroke and only 20.2% had appropriate INR levels. Up to 17.7% were not receiving any antithrombotic medication.

Our results agree with previous studies that reported a low proportion of anticoagulation use in patients with a stroke due to AF [6, 19].

A low rate of intervention by the treating physicians, the need to monitor INR, the narrow therapeutic margin, the related drug and lifestyle limitations, and the overall fear of major bleeding could be among the reasons for the extensive underuse of oral anticoagulation therapy in our population [19].

Antithrombotic treatment was not associated with stroke prognosis in the multivariate model. However, after removing initial severity from the analysis, Th-OAC was independently associated with better outcome. This beneficial role reflects its protective effect with respect to the severity of the initial stroke. These findings concur with previous studies that have found a lower stroke severity and mortality in AF patients with therapeutic levels of

anticoagulation, compared with subtherapeutic levels or antiplatelet treatment [6, 18, 27].

Limitations

Some limitations of our study must be mentioned. First, it has the shortcomings of a retrospective study design, but on a prospective identification of consecutive stroke patients. Second, we perform a standardised outcome assessment at 90 days after stroke onset. This analysis does not provide information about long-term functional status.

Conclusions

A high CHA₂DS₂-VASc score reflects an increased risk of IS with poor short-term outcome. Despite the high proportion of CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 at the time of the stroke, patients had been undertreated with oral anticoagulation.

Finally, in patients with AF, the CHA₂DS₂-VASc score is not only useful to stratify the risk of embolic events but also patient prognosis after an IS. This offers to all physicians a robust tool in our efforts to be more proactive in the primary prevention of stroke and other embolic events.

Acknowledgments This study was conducted with support from the Spanish Health Ministry, Instituto de Salud Carlos III, Red HERACLES (RD06/0009. FEDER).

Conflict of interest None.

References

- Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD (1999) Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in acute stroke treatment (TOAST). *Neurology* 53:126–131
- Appelros P, Nydevik I, Viitanen M (2003) Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke* 34:122–126
- Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C (2000) Acute stroke in very old people: clinical features and predictors of in-hospital mortality. *J Am Geriatr Soc* 48:36–41
- Arboix A, Oliveres M, Garcia-Eroles L, Maragall C, Massons J, Targa C (2001) Acute cerebrovascular disease in women. *Eur Neurol* 45:199–205
- Collins TC, Petersen NJ, Menke TJ, Soucek J, Foster W, Ashton CM (2003) Short-term, intermediate-term, and long-term mortality in patients hospitalized for stroke. *J Clin Epidemiol* 56:81–87
- Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, Silver FL, Kapral MK (2009) Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 40:235–240
- Goldstein LB, Samsa GP (1997) Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 28:307–310
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC (2001) Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 32:2559–2566
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, Investigators ECASS (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317–1329
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI (2007) Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146:857–867
- Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RW, Rother J, Buecker-Nott HJ, Berger K, German Stroke Registers Study Group (2004) Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med* 164:1761–1768
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2003) Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 349:1019–1026
- Koton S, Tanne D, Green MS, Bornstein NM (2010) Mortality and predictors of death 1 month and 3 years after first-ever ischemic stroke: data from the first national acute stroke Israeli survey (NASIS 2004). *Neuroepidemiology* 34:90–96
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA (2010) Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 41:2731–2738
- Lip GY, Halperin JL (2010) Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 123:484–488
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ (2010) Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 137:263–272
- Longstreth WT Jr, Bernick C, Fitzpatrick A, Cushman M, Knepper L, Lima J, Furberg CD (2001) Frequency and predictors of stroke death in 5,888 participants in the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 56:368–375
- O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C, Guyatt G, Gould L, D'Uva C, Kapral M, Silver F, Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network (2006) Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol* 5:749–754
- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY (2010) Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 123:638.e4–645.e4
- Ois A, Cuadrado-Godia E, Jimenez-Conde J, Gomis M, Rodriguez-Campello A, Martinez-Rodriguez JE, Munteis E, Roquer J (2007) Early arterial study in the prediction of mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* 38:2085–2089
- Ois A, Gomis M, Cuadrado-Godia E, Jimenez-Conde J, Rodriguez-Campello A, Bruguera J, Molina L, Comin J, Roquer J (2008) Heart failure in acute ischemic stroke. *J Neurol* 255:385–389
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C (2011) Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 342:d124

23. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO (2000) Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 31:1062–1068
24. Poli D, Lip GY, Antonucci E, Grifoni E, Lane D (2011) Stroke risk stratification in a “real-world” elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22:25–30
25. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL (2000) Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* 54:288–294
26. Roquer J, Rodriguez-Campello A, Gomis M, Ois A, Martinez-Rodriguez JE, Munteis E, Jimenez Conde J, Montaner J, Alvarez Sabin J (2006) Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of early death after stroke in women versus men. *J Neurol* 253:1484–1489
27. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, Schwartz R, Goldbourt U, Tsabari R, Koton S, Grossman E, Tanne D (2010) Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am J Cardiol* 105:411–416
28. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G, SITS-MOST investigators (2007) Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 369:275–282

Erratum to: CHA₂DS₂-VASc score and prognosis in ischemic strokes with atrial fibrillation

Eva Giralt-Steinhauer · Elisa Cuadrado-Godia · Ángel Ois ·
Jordi Jiménez-Conde · Ana Rodríguez-Campello · Lluís Planellas ·
Sara Jimena-García · Miguel Ángel Rubio · Jaume Roquer-González

© Springer-Verlag 2011

Erratum to: J Neurol
DOI 10.1007/s00415-011-6259-7

The first affiliation was incomplete. The correct affiliation is:

Neurology Department, Neurovascular Research Group,
IMIM-Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona,
Barcelona, Spain

The online version of the original article can be found under
doi:[10.1007/s00415-011-6259-7](https://doi.org/10.1007/s00415-011-6259-7).

E. Giralt-Steinhauer · E. Cuadrado-Godia · Á. Ois ·
J. Jiménez-Conde · A. Rodríguez-Campello ·
J. Roquer-González
Neurology Department, Neurovascular Research Group,
IMIM-Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona,
Barcelona, Spain

E. Cuadrado-Godia
e-mail: 94931@parcdesalutmar.cat

Á. Ois
e-mail: 94545@parcdesalutmar.cat

J. Jiménez-Conde
e-mail: 94061@parcdesalutmar.cat

A. Rodríguez-Campello
e-mail: 92269@parcdesalutmar.cat

J. Roquer-González
e-mail: 35826@parcdesalutmar.cat

E. Giralt-Steinhauer (✉) · L. Planellas · S. Jimena-García ·
M. Á. Rubio
Neurology Department, Hospital del Mar,
Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain
e-mail: 96714@parcdesalutmar.cat

L. Planellas
e-mail: 98372@parcdesalutmar.cat

S. Jimena-García
e-mail: 97511@parcdesalutmar.cat

M. Á. Rubio
e-mail: 97495@parcdesalutmar.cat

5. SÍNTESI DE RESULTATS I DISCUSSIÓ

Aquest projecte d'investigació ha permès conèixer més sobre la importància de les escales clíniques en relació al ictus i la FA i més concretament sobre l'escala CHA₂DS₂-VASc que ha estat recentment publicada. Ha permès una comparació amb la clàssicament emprada CHADS₂, i conèixer les seves avantatges. A més a més, hem demostrat la utilitat d'aquesta nova escala, per no només determinar el risc d'embolismes, sinó també el pronòstic. Finalment, s'ha dissenyat una escala clínica de risc per identificar una FAp en pacients amb ictus i sense història prèvia de FA.

5.1. Comparació entre l'escala CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc.

Existeixen múltiples escales d'estratificació de risc d'esdeveniments tromboembòlics. Dues de les més emprades en el nostre medi són la clàssica CHADS₂ i la CHA₂DS₂-VASc. Aquestes escales han estat creades sobre cohorts de pacients amb FA no valvular sense tractament antitrombòtic. La peculiaritat d'aquest treball és que nosaltres ens proposem comparar-les en una cohort de pacients amb un primer ictus isquèmic, i determinar en el moment previ a l'íctus la seva puntuació en cadascuna d'elles. D'aquesta manera, se'ns permet avaluar quina classifica més acuradament el risc tromboembòlic i analitzar també el tractament anticoagulant que rebien els pacients en el moment de patir l' ictus.

5.1.1. Característiques de la nostra població.

En aquesta cohort de 589 pacients, la FA debuta en 86 (31.6%) pacients amb el primer ictus/AIT. Pel que fa a diferències destacables entre el grup de pacients amb FA prèviament coneguda i els que no, trobem que els pacients amb FA silent eren significativament més joves ($p= 0.006$), i que aquells amb una FA prèviament coneguda tenien més història de ICC ($p< 0.001$) i CI ($p< 0.001$). Pel que fa a la distribució de puntuacions en les escales CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc prèviament a l'íctus, les més freqüentment trobades són: 2 (41.3%) i 4 (32.4%) respectivament.

5.1.2. Pretractament amb antitrombòtics d'acord al seu risc.

Tenint en compte el tractament antitrombòtic en el grup de pacients amb FA coneguda, volem destacar que 96 pacients (23.8%) no rebien cap tractament antitrombòtic previ. Considerant únicament aquells 320 pacients amb una FA prèviament coneguda i un CHADS₂ ≥ 2, el que representa un subgrup de pacients amb elevat risc tromboembòlic, hem observat que només un 32.3% estaven rebent tractament anticoagulant, i més de la meitat d'aquests pacients (53.4%) tenien un INR en el moment de l'ictus en rang infraterapèutic (INR < 2). Vàrem decidir revisar les 217 històries clíniques d'aquests pacients, que haurien d'haver estat rebent tractament amb anticoagulants orals (ACO). Només en 34 (15.7%) va ser possible identificar una contraindicació formal per a la anticoagulació, com càncer, història d'hemorràgia intracranial prèvia, sagnat gastrointestinal, hepatopatia severa, anèmia, risc de caigudes... entre d'altres. En 16 (7.3%) pacients, els ACO foren prescrits pel metge habitual però es van aturar per diversos motius, i en 2 pacients es van retirar post cardioversió elèctrica. Un dels resultats més rellevants és que en els 167 (77%) pacients restants, no vam trobar cap explicació per la qual el pacient no rebia el tractament antitrombòtic que pel seu risc tromboembòlic es corresponia.

Sobre aquesta qüestió s'ha investigat molt, i ja estudis previs mencionen també les elevades freqüències de pacients amb FA d'alt risc infratractats (entre 35% (50) fins a gairebé el 60% (51)). Molts cops degut a la por a possibles complicacions hemorràgiques, sobretot en pacients d'edats avançades (per sospita de fragilitat vascular, comorbiditats, per alteració de la marxa, por a les caigudes...), no se'ls indica tractament anticoagulant i se'ls recomana iniciar antiagregació. Però es justament en aquesta població en la que el benefici de la anticoagulació per la prevenció d'esdeveniments isquèmics és més elevada (52), i que tot i el risc de complicacions

hemorràgiques (les més temudes les hemorràgies intracraneals), el benefici net del efecte protector dels ACO supera el risc hemorràgic (53). Convé recordar que estudis com el BAFTA, en pacients amb FA i edats superiors a 75 anys que foren randomitzats a una prevenció primària amb warfarina INR 2-3 o bé aspirina, van aconseguir demostrar que el risc d'hemorràgies majors va ser similar en ambdós grups (54).

5.1.3. Comparativa de distribucions de les escales.

Respecte a la comparació entre ambdues escales, l'escala CHADS₂ classifica a 142 (24.1%) pacients en la categoria de risc baix o intermedi (CHADS₂ ≤ 1) comparat amb els 21 (3.6%) de l'escala CHA₂DS₂-VASc, això significa que aquesta nova escala reclassifica el 85% dels pacients que previ al ictus, segons l'escala CHADS₂, es trobaven en una categoria de risc baix o intermedi a una categoria d'alt risc (≥ 2) on aquests pacients haurien d'haver rebut ACO. De fet, utilitzant aquesta nova escala, únicament 4 pacients (0.7%) haguessin quedat en la categoria de baix risc (= 0) en la que els autors recomanen no prescriure cap tractament antitrombòtic. Recordem que en l'estudi de validació de l'escala CHA₂DS₂-VASc, en aquesta categoria no es va produir cap esdeveniment tromboembòlic. I només 17 (2.9%) pacients s'haguessin quedat en la categoria de risc intermedi, en la que es recomana tant anticoagulació com antiagregació, tot i que preferiblement l'anticoagulació (Veure taula 4).

Revisant les característiques d'aquests 21 pacients de risc baix – intermedi (CHA₂DS₂-VASc ≤ 1), destaca un elevat consum d'alcohol (33.3%) i la troballa d'una segona etiologia concomitant al ictus (28.5%).

Taula 4. Redistribució de les puntuacions CHADS₂ a CHA₂DS₂-VASc.

CHADS ₂ puntuació	n (%)	Redistribució de CHADS ₂ a CHA ₂ DS ₂ -VASc	CHA ₂ DS ₂ - VASc	n (%)
0	29 (4.9)	→0 4 (13.8) →1 13 (44.8) →2 12 (41.4)	0	4 (0.7)
1	113 (19.2)	→1 4 (3.5) →2 43 (38.1) →3 59 (52.2) →4 7 (6.2)	1	17 (2.9)
2	243 (41.3)	→2 3 (1.2) →3 48 (19.8) →4 155 (63.8) →5 37 (15.2)	2	58 (9.8)
3	161 (27.3)	→3 2 (1.2) →4 29 (18) →5 101 (62.7) →6 29 (18.1)	3	109 (18.5)
4	43 (7.3)	→5 5 (11.6) →6 26 (60.5) →7 12 (27.9)	4	191 (32.4)
			5	143 (24.3)
			6	55 (9.3)
			7	12 (2.0)

96.4%

Per tant, podem destacar com a resultats, que aproximadament el 25% dels nostres pacients es trobaven en la categoria de risc baix-intermedi segons l'escala CHADS₂, en el moment previ a l'ictus. En un estudi amb cohort mediterrània reportat que gairebé un 51% de la població amb FA tenen puntuacions de 0 a 1 (55). D'aquí la importància de classificar correctament els pacients en aquest grup, que inclouria la meitat de la població amb FA. La indicació de tractament anticoagulant s'hagués incrementat de 75.9% al 96.4%, si l'escala CHA₂DS₂-VASc hagués estat emprada.

Arrel d'estudis com el nostre que obtingueren resultats similars (56,57), les darreres guies tant Europees (2012) (58) com les Americanes (2014) (59) recomanen l'ús d'aquesta escala per la estratificació inicial del risc d'ictus d'un pacient amb FA.

5.2. La utilitat de l'escala CHA₂DS₂-VASc en determinar el pronòstic en ictus isquèmics amb fibril·lació auricular.

L'objectiu principal d'aquest estudi és descriure les puntuacions de l'escala CHA₂DS₂-VASc en una cohort de pacients amb FA i un mRS històric de 0-2, prèviament l'ictus isquèmic o AIT, i analitzar el seu ús com a eina pronòstica.

5.2.1. Puntuacions obtingudes en l'escala CHA₂DS₂-VASc en una cohort de pacients amb FA prèviament a l'ictus o AIT.

La cohort final està formada per 439 pacients, d'edat avançada (on el 74.6% tenen 75 anys o més), on 385 pacients havien patit un ictus isquèmic i 54 un AIT. Només el 4.4% de la nostra cohort de pacients tenien una puntuació CHA₂DS₂-VASc ≤ 1 prèvia a l'esdeveniment. Aquest percentatge és més elevat que el que es va trobar en l'estudi de validació de l'escala, de 0.6%, tot i que no podem donar una xifra de risc d'ictus en aquest subgrup, donat que la distribució de punts de l'escala CHA₂DS₂-VASc en la nostra població de pacients amb FA no és coneguda (37). La puntuació més freqüentment observada fou 4 (en un 29.2%).

5.2.2. Escala CHA₂DS₂-VASc i pronòstic.

Dos-cents trenta tres pacients (53.1%) van tenir un mal pronòstic als 3 mesos (definit com un mRS ≥ 3). Les variables que s'associaren a un pitjor pronòstic van ser: l'edat ($p < 0.001$), el sexe femení ($p = 0.022$), el haver patit un ictus previ ($p = 0.001$), severitat inicial de l'ictus ($p < 0.001$), el tractament antitrombòtic previ ($p = 0.011$) i les puntuacions obtingudes en les escales CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc amb una significació estadística de $p = 0.012$ i $p = 0.001$, respectivament.

En relació amb el pronòstic, i sorprenentment, els dos pacients amb un CHA₂DS₂-VASc = 0, van tenir mal pronòstic als 90 dies de l'ictus (100%). Després de revisar les històries clíniques d'ambdós pacients vàrem constatar l'existència d'una comorbiditat

important no representada en la escala (VIH-SIDA i malaltia pulmonar obstructiva crònica amb hipertensió pulmonar severa).

En quant a l'anàlisi multivariable, on no s'introdueixen les variables ja incloses en l'escala, tant la severitat inicial de l'ictus [OR 1.22, (IC 95%: 1.17-1.26), $p < 0.001$] com l'escala CHA₂DS₂-VASc [OR 1.36 (IC 95%: 1.14-1.26), $p = 0.001$], mostraren ser predictores independents de mal pronòstic de l'ictus.

Recollint el més important, convé ressaltar que per cada increment d'un punt en la escala, augmenta un 36% el risc de mal pronòstic als 3 mesos, independentment de la severitat inicial de l'ictus. Aquest estudi fou el primer en determinar la utilitat de l'escala CHA₂DS₂-VASc en la estimació pronòstica, havent-se replicat aquests resultats en estudis posteriors (60,61).

5.2.3. Pretractament amb anticoagulants i el seu efecte sobre la severitat de l'ictus.

Pel que fa al tractament antitrombòtic dels pacients amb FA coneguda ($n=282$) el 95.4% tenien una puntuació en l'escala prèvia a l'ictus ≥ 2 i únicament el 41.8% prenen tractament anticoagulant, dels que només el 20.2% es trobava en rang terapèutic. Fins a un 17.7% dels pacient no rebien cap tractament antitrombòtic.

Tot i aquesta baixa indicació de tractament anticoagulant (que ja hem exposat en el primer treball i ja havia estat reportada en estudis previs (62)), és de sobres conegut l'efecte protector del tractament anticoagulant sobre la severitat de l'ictus cardioembòlic (63,64), que en el nostre treball es replica de forma contundent. En un primer anàlisi multivariant (que inclou l'escala CHA₂DS₂-VASc, la severitat inicial del ictus, el pretractament amb antitrombòtics i el tabaquisme) trobem que el tractament antitrombòtic previ no es relacionava amb el pronòstic. Però en excloure la severitat inicial, tot i no modificar l'associació entre l'escala CHA₂DS₂-VASc [OR 1.29 (IC 95%: 1.12-1.49), $p = 0.001$] i el mal pronòstic de l'ictus, sí que es posa de manifest aquesta associació del

tractament anticoagulant en rang terapèutic i el millor pronòstic als 3 mesos [OR 0.45 (IC95%: 0.23-0.86), $p= 0.016$], a través de l'efecte protector de la anticoagulació sobre la severitat de l'ictus.

5.3. FA paroxística (FAp) de debut en pacients amb ictus isquèmics aguts.

(Veure Annex, 8.1. Investigació addicional).

5.3.1. Incidència de FAp en una cohort d'ictus isquèmics.

El nostre primer objectiu d'aquest treball és conèixer la incidència de FAp de debut en la nostra població de pacients amb ictus isquèmics.

Per descriure aquest procés diagnòstic adaptem l'esquema de cribatge d'un meta-anàlisi recentment publicat, que estratifica en 4 fases seqüencials els mètodes de monitorització cardíaca: fase 1 (urgències) que consisteix en el ECG inicial; fase 2 (intrahospitalària) que inclou la monitorització continua a la Unitat d'Ictus, els ECG seriats durant el ingrés i els Holters realitzats intrahospitalàriament; fase 3 (primer període ambulatori), en el que els autors inclouen els Holters realitzats a l'alta hospitalària; fase 4 (segon període ambulatori) que consisteix en mètodes de monitorització més sofisticats, com per exemple telemetria externa cardíaca mòbil, hollers implantables subcutanis, registres externs, normalment després d'haver realitzat prèviament algun estudi més curt, com un holter de 24-hores (43).

A la seva arribada a urgències, amb el ECG inicial (fase 1) es diagnostica una FA prèviament no coneguda a 98 pacients, el que representa un 7.3% de la cohort final. El valor obtingut en el nostre estudi és molt similar al del meta-anàlisi de *Sposato et al* de 7.7% (IC 95% 5.0-10.8). Vàrem excloure aquests pacients d'anàlisis ulteriors perquè no podem descartar que fossin pacients amb FA persistent o permanent asimptomàtiques que fins aleshores no haguessin estat diagnosticades (FA prevalent).

S'inclouen finalment 1240 pacients amb el diagnòstic final de infart/AIT, sense FA coneguda, amb un ECG obtingut a urgències en ritme sinusal, que ingressen a la UI i que són monitoritzats electrocardiològicament un període aproximadament de 24 hores (recomanació de les guies actuals). D'aquests, en 139 (11.2%) detectem una FAp entre el ingrés i la visita de control a consultes externes als 3 mesos. Parlem d'un patró

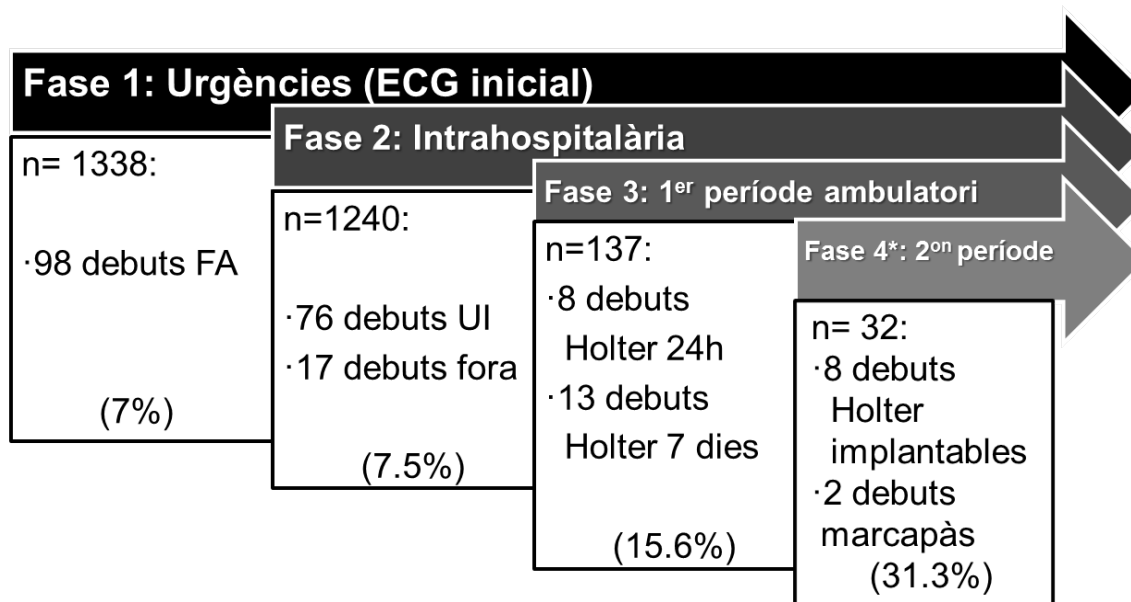
paroxíctic, perquè de tots aquests pacient disposem d'un ECG realitzat a urgències en ritme sinusal. En 76 (54.7%) detectem l'arítmia durant la monitorització cardíaca a la UI i en 17 (12.2%) durant la hospitalització a la sala convencional. Ens platejàvem si el temps de monitorització d'aquests pacients a la Unitat d'Ictus havia estat més prolongat, motiu pel qual vàrem revisar els temps de monitorització de tota la cohort. Efectivament sí vam trobar que en els pacients que debuten amb una FAp tenien de mitjana 3 hores més de registre que els que no (46 hores i 43 hores respectivament, $p= 0.032$). Tot i això, en analitzar la mitjana de temps a la que es produïa el diagnòstic de FA a la UI, vàrem observar que era de 22 hores. Per tant, no podem atribuir aquest percentatge de diagnòstic a un major temps a la UI. Una possible explicació a aquest fet, és que els pacients amb debut de FA solen ser ictus més severos, i amb més complicacions relacionades amb la arítmia de molt recent diagnòstic, fets que poden prolongar la seva estada en la Unitat d'Ictus.

Per tant, el percentatge global de detecció de la FAp en aquesta segona fase és de 7.5%, discretament major al de l'estudi original 5.1% (IC 95% 2.7-6.7). Els 46 pacients restants (33.1%) són diagnosticats entre l'alta hospitalària i la visita als 3 mesos. Alguns d'aquets subjectes són diagnosticats o bé de forma incidental o bé per clínica derivada de l'arítmia. Tenint en compte exclusivament aquells casos en els que es fa una cerca activa de l'arítmia, en la fase 3 (primer període ambulatori) que inclou els Holters 24 hores i 7 dies, detectem 15.6% de noves FAp, que representa una proporció major que el 10.7% (IC 95% 5.6-17.2) del meta-anàlisi de *Sposato*. Per últim, referent a la fase 4, sí hem observat xifres clarament majors (31.1%) que les originals [(16.9% (IC95% 13.0-21.2)]. L'explicació radica en el fet que els nostres pacients en aquesta fase no han estat tan altament seleccionats com en l'estudi original, donat que fins al 2015, no realitzàvem un Holter 24h prèviament a la col·locació del Holter implantable.

Aquests mètodes diagnòstics més sofisticats i innovadors com els monitors externs que es col·loquen amb cintes toràciques i que permeten monitoritzacions continues durant

30 dies (47) o Holters implantats subcutàniament (48), tot i la seva elevada sensibilitat, són mètodes diagnòstics encara cars i no àmpliament disponibles, d'aquí la importància de la correcta selecció dels pacients.

Figura 1. Adaptació del esquema de de cribatge seqüencial de Sposato, i tenint en compte exclusivament aquells debuts en els que es fa una cerca activa de l'arítmia (43).



* En el nostre esquema no tots els pacients de la fase 4 han passat per la fase 3, per això el nostre percentatge de debut en aquesta fase és més alt.

5.3.2. Comparativa dels pacients d'acord a la detecció d'una FAp.

Analitzant les característiques més importants d'aquets dos grups, trobem que els subjectes que debuten amb una FAp són més grans (79 anys *versus* (vs.) 73 anys, $p < 0.001$), són més freqüentment dones (61.2% vs. 38.5%, $p < 0.001$), tenen una major prevalença de ICC (14.4% vs. 3.9%, $p < 0.001$), i pateixen ictus més severos (mediana valor NIHSS 6 vs. 3, $p < 0.001$).

Tenint en conte la detecció d'una nova FAp segons el subtipus d'ictus (TOAST) a l'alta d'urgències, volem remarcar que la nostra és una cohort de pacients no seleccionats. La selecció de pacients més acurada, ictus criptogènics segons la classificació TOAST i el concepte recent de ESUS (*Embolic Strokes of Undetermined Source*) (65) també és un tema d'actualitat i permeten unes proporcions de detecció més elevades. En un metanàlisi recent, es proposa determinar la freqüència de detecció una FA durant una monitorització cardíaca de com a mínim 12 hores en pacients que han patit un ictus isquèmic o AIT. La proporció de detecció de FA global és de 11.5%, però destaquen la gran heterogeneïtat pel que fa a l'inici de la monitorització, durada i mètodes de monitorització emprats, inclús en relació amb la definició de FA paroxística. Van analitzar per subgrups segons si els ictus eren criptogènics (seleccionats) o tots els ictus (no seleccionats). El debut de FA era major en la població seleccionada (13.4%) que en els no seleccionats (6.2%) (66).

Referent a l'escala CHA₂DS₂-VASc, trobem que els pacients amb debut de FAp presentaven puntuacions pre-ictus més elevades que els que no de forma significativa (mediana 4 i 3 respectivament, $p < 0.001$). Aquests resultats apunten (amb cautela, donat que es tracta d'un anàlisi bivariant), com els d'alguns treballs recents, que l'escala CHA₂DS₂-VASc podria ser una eina útil per tal d'identificar aquells pacients amb elevada probabilitat de diagnosticar una FA (67).

5.3.3. Creació d'un model predictiu de risc de debut de FAp.

Com hem exposat prèviament, molts factors de risc cardiovasculars i malalties s'han associat a un increment de risc de patir una FA. Tots ells els hem analitzat, per conèixer la seva relació amb el debut de FAp. Aquells que ens han sortit significativament associats, com són l'edat, el sexe femení, la severitat inicial de l'ictus i l'antecedent de ICC, les hem inclòs en un anàlisi multivariant, mantenint-se totes elles significatives. D'aquest anàlisi multivariant hem obtingut un risc predit, del que hem obtingut una corba

ROC amb una AUC de 0.77. D'aquesta mateixa predicció de risc, hem creat unes figures, que permeten de forma molt senzilla i visual establir en un pacient amb un perfil vascular concret quin és el seu risc de tenir una FAp oculta i de diagnosticar-la en els propers 3 mesos.

El volum tan important de pacients ens ha permès realitzar una validació interna, en la que es repliquen els resultats del cohort original, amb una AUC pràcticament idèntica.

El model permet identificar ràpidament els pacients que es beneficiarien de monitoritzacions més llargues perquè tenen una elevada probabilitat de tenir una FAp.

S'han publicat altres escales per predir debuts de FA, però amb resultats no gaire encoratjadors. Un exemple és l'escala STAF publicada al 2009, que incloïa entre els seus ítems: edat > 62 anys (2 punts); NIHSS \geq 8 (1 punt); dilatació aurícula dreta > 40 mm (2 punts); absència d'estenosis intra o extracraneal simptomàtica \geq 50%, o d'una síndrome lacunar clínica-radiològica (3 punts) (68). Malauradament, en un estudi de validació posterior, no va aconseguir resultats tan optimistes (69). Més recentment, un grup brasiler ha publicat el ASAS score, que inclou 3 variables que són l'edat, la NIHSS inicial i la grandària de l'aurícula esquerra, que calcula la probabilitat de detecció d'una FAp d'acord a aquests 3 paràmetres amb una AUC 0.79. La desavantatge és la necessitat de tenir un ecocardiograma immediatament, fet que tampoc és possible en tots els pacients (70).

6. CONCLUSIONS

D'acord amb els objectius plantejats a l'inici d'aquest treball d'investigació que pretén avaluar l'ús de les escales clíniques en els ictus isquèmics secundaris a fibril·lació auricular, les conclusions són les següents:

- Objectiu 1: Analitzar si l'escala CHA₂DS₂-VASc identifica millor que la clàssica CHADS₂ el risc previ d'ictus en pacients amb FA que han patit un primer ictus isquèmic.

Hem demostrat que existeixen diferències remarcables pel que fa a la classificació de risc entre les dues escales CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc. Per una banda, la clàssica escala CHADS₂ classifica a un 25% dels pacients que posteriorment pateixen un ictus en el grup de risc baix-intermedi (CHADS₂ ≤ 1), una categoria en la que la escala CHA₂DS₂-VASc només hagués deixat a un 3.6%. Dit d'una altra manera, l'escala CHA₂DS₂-VASc hauria re-classificat a un 85% dels pacients a una categoria d'alt risc, on haurien d'haver rebut tractament anticoagulant.

Cal també assenyalar que tot i les elevades puntuacions en l'escala CHADS₂ de la nostra població amb FA coneguda, destaca l'elevat nombre de pacients que no reben el tractament antitrombòtic que correspondria al seu risc tromboembòlic real.

- Objectiu 2: Valorar si l'escala CHA₂DS₂-VASc aporta informació pronòstica en pacients amb ictus cardioembòlics.

L'escala CHA₂DS₂-VASc és una escala no només útil per estratificar el risc de patir un esdeveniment tromboembòlic en una persona amb una FA, sinó també pot predir el pronòstic un cop l'ha patit. Cada increment d' 1 punt en l'escala CHA₂DS₂-VASc s'associa a un increment del 36% de probabilitat de tenir un mal pronòstic als 3 mesos d'haver patit l'ictus.

També es va constatar que el pre-tractament amb ACO en rang terapèutic redueix la severitat clínica inicial dels ictus isquèmics dels pacients amb FA.

- Objectiu 3: Crear un model clínic de risc de FAp en pacients amb ictus isquèmic sense FA coneguda.

La creació d'un model clínic, basat en 4 variables que podem obtenir a l'arribada del pacient a urgències: edat, sexe, història d'ICC i la severitat del ictus, permet calcular la probabilitat de debutar amb una FAp, entre l'ictus i la visita als 3 mesos.

Aquest tipus d'informació és rellevant, donat que la detecció de la FAp pot suposar un autèntic repte diagnòstic. En la nostra cohort de pacients no seleccionats, que ingressen a la UI amb un ECG en ritme sinusal a la seva arribada a urgències, detectem un 11.2% de debuts de FAp en els 3 mesos posteriors a l'ictus. Les guies clíniques actuals recomanen en aquests pacients monitoritzacions electrocardiogràfiques durant 24 hores. No obstant, en vista dels resultats obtinguts, es demostra que la monitorització en la UI resulta insuficient i relegaria a un nombre important de pacients a una prevenció secundària ineficaç amb antiagregants.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke*. 2003;34:122–6.
2. Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, Malik R, Paul NL, Jackson C, et al. Genetic Heritability of Ischemic Stroke and the Contribution of Previously Reported Candidate Gene and Genomewide Associations. *Stroke*. 2012;43:3161-7.
3. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521–6.
4. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.
5. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38:2979–84.
6. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62:569–73.
7. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu J V, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009;40:235–40.
8. Ferro JM. Cardioembolic stroke: An update. *Lancet Neurology*. 2003;2:177–88.
9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.

10. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–8.
11. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–5.
12. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, Asplund K. High Prevalence of Atrial Fibrillation Among Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014;45:2599–605.
13. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: An analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15:486–93.
14. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213–20.
15. Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiology of atrial fibrillation in Spain in the past 20 years. *Rev española Cardiol*. 2013;66:561–5.
16. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:837–47.
17. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114:119–25.
18. 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*. 2013;34:2746–51.
19. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of

- the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guideline. *Circulation*. 2011;123:e269–367.
20. Lubitz SA, Moser C, Sullivan L, Rienstra M, Fontes JD, Villalon ML, et al. Atrial fibrillation patterns and risks of subsequent stroke, heart failure, or death in the community. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000126.
 21. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J*. 2015;36:281–7a.
 22. Inoue H, Atarashi H, Okumura K, Yamashita T, Kumagai N, Origasa H. Thromboembolic Events in Paroxysmal vs. Permanent Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2014; 78:2388-93.
 23. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422–34.
 24. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, Brignoli O, D'Ambrosio G, Maglia G, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian survey of atrial fibrillation management [ISAF] study). *Am J Cardiol*. 2013;111:705–11.
 25. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: Results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2005;149:489–96.
 26. Patten M, Maas R, Karim A, Müller HW, Simonovsky R, Meinertz T. Event-recorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: Subanalysis of the SOPAT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:1216–20.
 27. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: Prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol*. 2000;4:369–82.

28. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520-6.
29. Shroff GR, Solid CA, Herzog CA. Temporal trends in ischemic stroke and anticoagulation therapy among medicare patients with atrial fibrillation: A 15-year perspective (1992-2007). *JAMA Intern Med*. 2013; 173:159-60
30. Group SR in AFW. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69:546–54.
31. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GYH. Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2012;76:2289-304.
32. Dzeshka MS, Lane D a, Lip GYH. Stroke and bleeding risk in atrial fibrillation: navigating the alphabet soup of risk-score acronyms (CHADS2 , CHA2 DS2 - VASc, R2 CHADS2 , HAS-BLED, ATRIA, and more). *Clin Cardiol*. 2014;37:634–44.
33. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Treatment Considerations for a Dual Epidemic. *Circulation*. 2009;119:2516–25.
34. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864–70.
35. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:546S–592S.
36. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-10.
37. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–72.

38. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010;41:2731–8.
39. Huisman M V. Patients with atrial fibrillation and a CHA₂DS₂-VASc score of 1: are they at low or high stroke risk? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1395–7.
40. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010;138:1093–100.
41. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947.
42. Ringleb P a, Bousser M, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V, et al. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008 The European Stroke Organization (ESO) Committee and the ESO Writing Committee Executive. *Stroke*. 2008;25:6855–9.
43. Sposato L a, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:377–87.
44. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520–6.
45. Stahrenberg R, Weber-Krüger M, Seegers J, Edelmann F, Lahno R, Haase B, et al. Enhanced detection of paroxysmal atrial fibrillation by early and prolonged continuous holter monitoring in patients with cerebral ischemia presenting in sinus rhythm. *Stroke*. 2010;41:2884–8.

46. Miller DJ, Khan MA, Schultz LR, Simpson JR, Katramados AM, Russman AN, et al. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Neurol Sci.* 2013;324:57–61.
47. 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.* 2014;370:2467–77.
48. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478–86.
49. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke.* 1997;28:307–10.
50. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006;37:1070–4.
51. Hansen ML, Gadsbøll N, Gislason GH, Abildstrom SZ, Schramm TK, Folke F, et al. Atrial fibrillation pharmacotherapy after hospital discharge between 1995 and 2004: A shift towards beta-blockers. *Europace.* 2008;10:395–402.
52. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FDR, et al. Effect of Age on Stroke Prevention Therapy in Patients With Atrial Fibrillation: The Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke.* 2009;40:1410–6.
53. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med.* 2005;118:612–7.
54. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:493–503.
55. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, Lopez Granados A, et al. Predicting embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: evaluation

- of the CHADS2 score in a Mediterranean population. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:29–35.
56. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GYH. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: A nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012;107:1172–9.
 57. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. Comparison of CHADS2 and CHA2DS2-VAS C anticoagulation recommendations: Evaluation in a cohort of atrial fibrillation ablation patients. *Europace.* 2014;16:195–201.
 58. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012;14:1385–413.
 59. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AGA/ACC(HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e1-76.
 60. Tu HTH, Campbell BC V, Meretoja A, Churilov L, Lees KR, Donnan GA, et al. Pre-Stroke CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores Are Useful in Stratifying Three-Month Outcomes in Patients with and without Atrial Fibrillation collab on behalf of the VISTA collaborators. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36:273–80.
 61. Ntaios G, Lip GYH, Makaritsis K, Papavasileiou V, Vemmou A, Koroboki E, et al. CHADS2, CHA2S2DS2-VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology.* 2013;80:1009–17.
 62. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2010;123:638–645.

63. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby J V, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349:1019–26.
64. O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J, Kearon C, Silva J, Bradley C, et al. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol*. 2006;5:749–54.
65. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13:429–38.
66. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520–6.
67. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, Asplund K. High Prevalence of Atrial Fibrillation Among Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014;45:2599–605.
68. Suissa L, Bertora D, Lachaud S, Mahagne MH. Score for the targeting of atrial fibrillation (STAF): a new approach to the detection of atrial fibrillation in the secondary prevention of ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:2866–8.
69. Horstmann S, Rizos T, Güntner J, Hug a, Jenetzky E, Krumsdorf U, et al. Does the STAF score help detect paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients? *Eur J Neurol*. 2013;20:147–52.
70. Figueiredo M, Rodrigues A, Alves M, Neto M, Silva G. Score for atrial fibrillation detection in acute stroke and transient ischemic attack patients in a Brazilian population: The acute stroke atrial fibrillation scoring system. *Clinics*. 2014;69:241–6.
71. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604–607.
72. Montaner J, Alvarez-Sabín J. NIH Stroke Scale and its adaptation to Spanish. *Neurologia*. 2006;21: 192-202.

8. ANNEX

8.1. Investigació adicional.

NEW-ONSET PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION DIAGNOSIS IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Giralt-Steinhauer Eva, Cuadrado-Godia Elisa, Soriano-Tárraga Carolina, Ois Ángel, Jiménez-Conde Jordi, Rodríguez-Campello Ana, Gómez-González Alejandra, Muiño-Acuña Elena, Subirana-Cachinero Isaac, Roquer Jaume.

ABSTRACT

Introduction- The aims of the present study are to describe the incidence of paroxysmal atrial fibrillation (pAF) in patients with ischemic stroke (IS) or transient ischemic attack (TIA), and to create a risk prediction model, using immediately available clinical data associated with new pAF diagnosis.

Methods- We analyzed data from the BASICMAR stroke register, with 5 inclusion criteria: 1) diagnosis of IS/TIA; 2) no history of AF or structural cardiopathy; 3) Stroke Unit monitoring after normal electrocardiogram in the emergency room; 4) complete etiologic study; and 5) 3-month follow-up. We investigated clinical predictors of pAF detection, we analyzed newly diagnosed pAF according to four cardiac monitoring screening methods and, created a pAF-risk prediction model.

Results- Final cohort included 1240 patients. pAF was diagnosed in 139 patients (11.2%), the majority at the Stroke Unit (54.7%). Multivariate predictors of new-pAF diagnosis during 3-month follow-up after ischemic event were age= 75 years, female sex, history of CHF, and initial NIHSS= 15, with attributable predicted AF risk of 64%.

Conclusions- This risk prediction model can be helpful to estimate the risk of an underlying pAF within 3 months after suffering an IS/TIA, contributing to increase AF detection efforts and in consequence, starting the correct secondary prevention treatment.

INTRODUCTION

Stroke is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide, and correct etiologic classification is critical to choosing the best treatment for secondary prevention. Unfortunately, the cause of approximately 20-30% of all ischemic strokes (IS) remains unknown, even after all available diagnostic tests are done.

Atrial fibrillation (AF), an important IS risk factor (1), is the most common heart arrhythmia encountered in clinical practice (2). However, several studies have shown that up to a 25% of AF episodes are asymptomatic (3,4), and could be only paroxysmally present, often remaining undetected (5). Establishing the presence of AF is of clear clinical importance, due to the enormous preventive potential: oral anticoagulants provide a 40% relative risk reduction in stroke and other major vascular events when compared to antiplatelet therapy (6). Current guidelines for anticoagulation management do not distinguish between patients with symptomatic or asymptomatic AF episodes and between paroxysmal or non-paroxysmal AF, because they are independently associated with an increased risk of stroke. Despite a recent study showing that non-paroxysmal AF is associated with almost twice the rate of stroke/systemic embolism (7), there is wide consensus that anticoagulation should be recommended independently of arrhythmia duration or burden (8).

The optimal diagnostic modality to detect silent paroxysmal AF (pAF) after a stroke is not well established (9). More recent data suggest that a longer electrocardiogram (ECG) monitoring period could increase the detection rate of underlying AF in IS/Transient Ischemic Attacks (TIA) population (10). In a recent meta-analysis, the authors stratified cardiac monitoring methods into four sequential phases of screening. Their primary endpoint was to estimate the proportion of patients with new AF diagnosis after an IS/TIA by sequentially combining cardiac monitoring methods; they found an overall proportion of newly diagnosed AF of 24% (11).

The present study had two aims: 1) To describe the incidence of newly diagnosed pAF in a cohort of patients with IS/TIA and without AF on arrival at the emergency room (ER), during 3-months of follow-up, and 2) To create a risk prediction model, using immediately available clinical data, that could help to identify a patient profile who most will benefit from prolonged cardiac monitoring or implantable cardiac monitoring devices.

MATERIAL AND METHODS

From January 2007 through December 2014, 3184 consecutive patients with a final diagnosis of IS or TIA, assessed by a neurologist, were registered in BASICMAR, an ongoing prospective registry at Hospital del Mar (Barcelona), which serves an urban population of approximately 300,000. Inclusion criteria were: 1) Acute ischemic stroke/TIA; 2) Normal (sinus rhythm) 12-channel ECG on admission; 3) Admitted to our Stroke Unit (SU) for continuous ECG monitoring; 4) Complete vascular study and three month follow-up. Patients presenting with the following criteria were excluded from further analysis: preexistent AF or previous known cardiac pathology such as cardiac valve replacement or severe dilatated cardiopathy with LVEF \leq 35%, stroke of undetermined cause because of incomplete study, or stroke of uncommon cause.

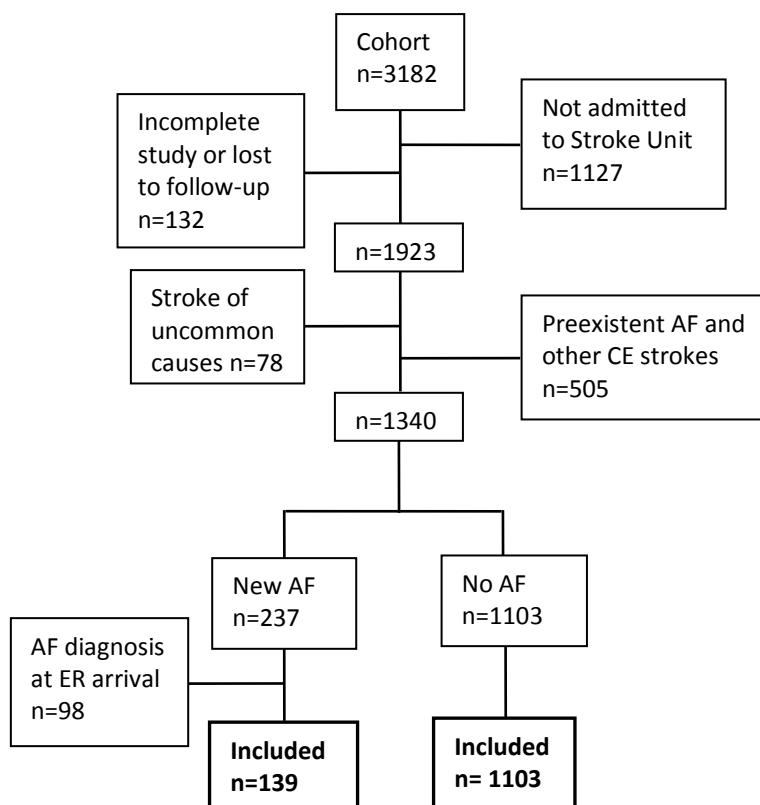
All patients had a complete medical exam, blood test, and ECG in the ER. Stroke severity at admission was assessed by the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (12). We performed a computed tomography (CT) and a complete neurovascular study that included at least one of the following: CT-angiography, intra/extracranial Doppler/duplex studies and/or MRI-angiography. An initial suspected stroke category, following the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification system, was registered before SU admission (13). Following CC/AHA/ESC clinical guidelines, AF was defined as an episode of irregular heart rhythm, without detectable P waves. AF was classified as paroxysmal in those cases in which sinus rhythm was documented at arrival, and at least one episode of AF was registered

afterwards. Age, sex and cardiovascular risk factors were recorded for all patients using a previously published standardized data collection methodology (14). Congestive heart failure (CHF) was defined as past clinical history of heart failure.

Patients were admitted to the SU where they underwent monitoring of neurological status, strict monitoring of serum glucose, blood pressure, and temperature. Continuous cardiac telemetry was displayed on the overhead monitor at bedside and at a central monitor at the nurse station. If any abnormality was observed, the initial diagnosis was confirmed by 12-lead ECG during the episode.

They were transferred to: conventional hospital beds, where cardiac clinical examination and 12-lead-ECGs were performed daily, until discharge. Depending on the decision of the stroke neurologist, patients undergo ambulatory ECG monitoring with the use of 24-hour, 7-day Holter monitor, or, more recently, implantable loop recorders (15). Adapting the screening scheme of a recent published meta-analysis (11), we stratified cardiac monitoring methods into four sequential phases: phase 1 (emergency room assessment), admission ECG; phase 2 (in-hospital stay), continuous inpatient cardiac telemetry or serial ECG; phase 3 (first ambulatory period), ambulatory Holter monitoring methods, like 1 and 7-day Holter recordings; and phase 4 (second ambulatory period), long-term monitoring methods such as implantable loop recorders. Patients with pacemakers were evaluated by cardiologists to detect subclinical atrial tachyarrhythmia. New AF was diagnosed in 98 patients (7.3%), based on admission ECG at ER arrival (phase 1). These patients were excluded from all further analysis, because undiagnosed prevalent non-paroxysmal AF cannot be ruled out (See Figure 1).

Figure 1 Flowchart.



Abbreviations: AF, atrial fibrillation; CE, cardioembolic; ER, emergency room.

A 3-month follow-up visit with an experienced stroke neurologist was scheduled for all patients (the 8% who could not attend the visit received a phone call from a stroke neurologist or a trained nurse), to review primary care reports, hospital clinical history and all complementary tests.

Analysis plan

The first objective was to describe pAF incidence in our cohort and where the diagnosis was made. Our second aim was to develop a risk prediction model for pAF diagnosis within 3 months of index event. We first assessed bivariate associations between incident AF (patients without AF acquiring a new AF diagnosis), risk factors, stroke severity, and CHA₂DS₂-VASc score (16). Continuous variables were expressed as mean

and standard deviation, and categorical data as real numbers and percentages. Differences in proportions were analyzed with the Chi² test. We used the *t* test for continuous variables or Mann-Whitney U test when normal distribution was difficult to assume (age and NIHSS, when used as continuous variable).

Bivariate clinical predictors, significant at the $p < 0.05$ (2-tailed test) level, were entered into a multivariate logistic model, where age (< 65 , $65-74$, and ≥ 75) and NIHSS (≤ 5 , $6-14$, and ≥ 15) were included as categorical variables in order to facilitate interpretation of the model. Binary logistic regression analysis was selected because the model provides a global risk of pAF from SU admission to the 3-month follow-up visit, regardless of the means of detecting the arrhythmia (intensive monitoring in the stroke unit, standard monitoring on conventional station, or detection in ambulatory patients).

Calibration of the multivariate logistic model was assessed with the Hosmer-Lemeshow test. A high *P* value indicates a good fit for the model. Model discrimination was assessed by calculating the area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve and its 95% confidence interval (95%CI). The internal validity of prediction model was evaluated by split-half sample method for the logistic regression model. The split was made once and was random.

On the basis of the b-coefficients of the binary logistic regression model, we developed a risk prediction model, permitting risk calculation according to the variables introduced in the regression analysis. Finally, charts were constructed to represent the risk (shown as percentage) according to each combination of risk factors status. Risk percentages are shown in color, ranging from $< 10\%$ (very low) to $> 30\%$ (high) risk. Such distinctions are arbitrary, considering that no previous data exist (17). Statistical analysis was performed with the SPSS v.19 software package.

The study information was collected from the BASCIMAR protocol, which was approved by the local Medical Ethics Committee. Written informed consent was obtained from each study participant.

RESULTS

- Patients characteristics according to new pAF diagnosis.

A total of 1240 patients with a diagnosis of an IS (81%) or TIA (19%), without previous known AF, were included. An incident pAF after normal ECG in the ER was diagnosed in 139 (11.2%) patients in the 3-months following the ischemic event.

The results of the bivariate analysis of baseline demographics, vascular risk factors, and clinical characteristics related to first detected pAF are summarized in Table 1 and compared to those 1101 patients without detected AF. Those patients are older (79 years vs. 73 years, $p < 0.001$), more often women (61.2% vs. 38.5%, $p < 0.001$), with a higher prevalence of CHF (14.4% vs. 3.9%, $p < 0.001$), and higher initial stroke severity (median NIHSS value 6 vs. 3, $p < 0.001$). There were no other risk factors differences between groups.

Table 1 Bivariate analysis according to new pAF detection at 3-months.

Demographic data/ Risk factors/ Clinical characteristics	New-pAF diagnosis n=139 (11.2%)	No AF patients n=1101 (88.8%)	p
Age, median (q1-q3)	79 (73-83)	73 (62-79)	<0.001*
Female sex, n (%)	85 (61.2)	425 (38.6)	<0.001*
TIA as index event, n (%)	18 (12.9)	217 (19.7)	0.055
Initial NIHSS categories, median (q1-q3):	6 (2-17)	3 (1-6)	<0.001*
·NIHSS ≤5, n (%)	67 (48.2)	786 (71.4)	
·NIHSS 6-14, n (%)	28 (20.1)	221 (20.1)	
·NIHSS ≥15, n (%)	44 (31.7)	94 (8.5)	
Hypertension, n (%)	109 (78.4)	858 (77.9)	0.896
Diabetes, n (%)	43 (30.9)	417 (37.9)	0.111
Hyperlipidemia, n (%)	69 (49.6)	639 (58)	0.059
CHF, n (%)	20 (14.4)	43 (3.9)	<0.001*
CHD, n (%)	21 (15.1)	158 (14.4)	0.811
PAD, n (%)	13 (9.4)	119 (10.8)	0.600
Previous IS/TIA, n (%)	26 (18.7)	217 (19.7)	0.779

*Variables included in the binary logistic regression model with a p-value < 0.05.

Abbreviations: pAF, paroxysmal atrial fibrillation; TIA, transient ischemic attack; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; CHF, congestive heart failure; CHD, coronary heart disease; PAD, peripheral arterial disease; IS, ischemic stroke.

- Duration of monitoring in SU and other diagnostic methods.

In the 139 patients (11.2%) in whom AF was not apparent at stroke presentation, pAF was detected afterwards, in 76 (54.7%) patients during SU monitoring. A significant difference in continuous inpatient cardiac telemetry duration between patients with and without pAF diagnosis was detected (46 hours vs. 43 hours, respectively, $p= 0.032$). In these patients, median time to arrhythmia detection was 22 hours (interquartile range 9-43). In 17 (12.2%) patients, pAF was detected during conventional hospitalization. In this second phase (in-hospital stay), the overall proportion of patients diagnosed with post-stroke pAF was 7.5%.

The remaining 46 (33.1%) patients were newly diagnosed between hospital discharge and the 3-months follow-up visit (phase 3 and 4). In phase 3 (first ambulatory period), some of these paroxysmal forms of AF were noticed in different forms, such as: routine outpatient clinical exam ($n=4$) and unrelated hospitalization ($n=2$). In some cases, pAF is revealed in the rehab centre ($n=3$), in the ER because of palpitations or during readmission for a new ischemic stroke ($n=6$). Furthermore, regarding ambulatory Holter monitoring, pAF was diagnosed by 1-day Holter in 8 of the 79 recordings performed (10.1%) and in 13 of 58 patients using 7-days Holter (22.4%). The proportion of patients diagnosed with screening methods for pAF in phase 3 was 15.6%. Considering phase 4 (second ambulatory period), the proportion of patients diagnosed by implantable loop recording was in 8 of the 19 (43%). Pacemaker's rhythms were reviewed and new-onset pAF was detected in 2 of 13 (15.4%) patients. In phase 4, the overall proportion of patients diagnosed with pAF was 31.3%.

- Detection of new pAF in stroke subtypes and according to previous CHA₂DS₂-VASc

In our cohort of unselected patients, we explored detection of pAF in different IS/TIA subtypes at ER discharge. Undetermined stroke according to TOAST classification was the more frequent category in both groups (88.5% vs. 42.8% in pAF and non-pAF, respectively) (Table 2). Furthermore, a significantly higher pre-stroke CHA₂DS₂-VASc score was found in patients diagnosed with pAF compared to non-pAF (median 4 vs. 3, $p < 0.001$).

Table 2 Bivariate analysis according to new pAF detection at 3-months.

	New-pAF diagnosis n=139 (11.2%)	No AF patients n=1101 (88.8%)	p
pAF detection:			
· Stroke Unit	76 (54.7)	0 (0)	
· Conventional Unit	17 (12.2)		
· Discharge and 3-months visit	46 (33.1)		
Stroke Unit monitoring, median hours (q1-q3):	46 (33-68)	43 (25-64)	0.032
TOAST at ER discharge:			<0.001
· Undetermined	123 (88.5)	471 (42.8)	
· Lacunar	13 (9.4)	432 (39.2)	
· Aterotrombotic	3 (2.2)	198 (18)	
Previous CHA ₂ DS ₂ -VASc categories, n (%):			<0.001
· 0	0 (0)	47 (4.3)	
· 1	4 (2.9)	117 (10.6)	
· ≥ 2	135 (97.1)	937 (85.1)	

Abbreviations: pAF, paroxysmal atrial fibrillation; ER, emergency room.

- Risk model and internal validation

Based on the results of the bivariate analysis, significant predictors of new-onset pAF in the multivariate analysis included the following: age (OR 1.05 per year, [95% CI: 1.03-

1.08]), female sex (OR 1.69, [95% CI: 1.15-2.49]), initial severity (OR 1.08 for each point in the NIHSS, [95% CI: 1.05-1.11]), and previous history of CHF (OR 2.58, [95%CI: 1.40-4.74]) (Table 3).

Table 3 Multivariate regression analysis of independent predictors for pAF diagnosis

	Odds Ratio	95%CI
Age:		
· < 65 years	Reference	
· 65-74	4.74	2.05-10.97
· ≥ 75	6.72	3.04-14.86
Female sex	1.79	1.22-2.62
Initial NIHSS:		
· NIHSS ≤ 5	Reference	
· NIHSS 6-14	1.32	0.82-2.13
· NIHSS ≥ 15	4.15	2.62-6.57
CHF	2.56	1.39-4.71

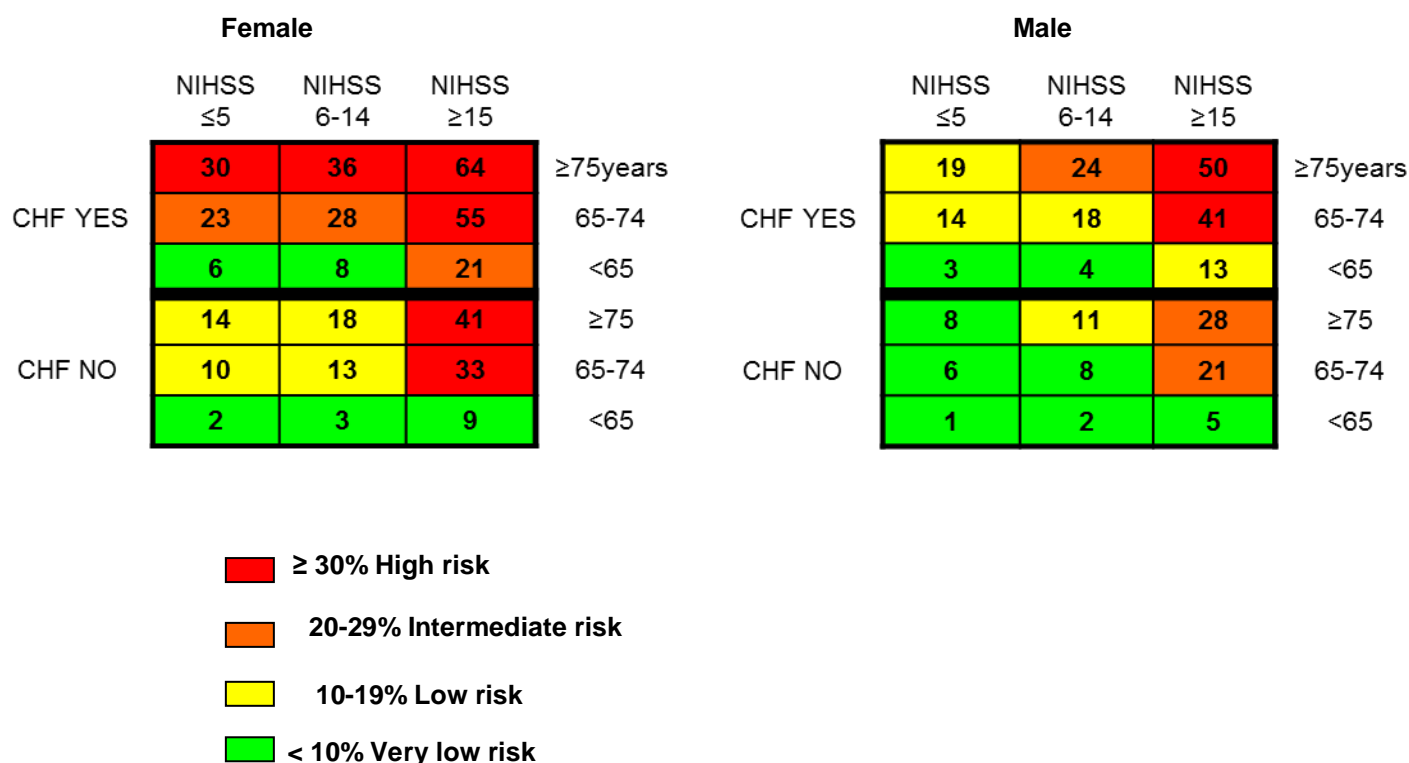
Abbreviations: pAF, paroxysmal atrial fibrillation; CI, confidence interval; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; CHF, congestive heart failure.

Moreover, the Hosmer–Lemeshow test revealed a goodness-of-fit of 10.1, suggesting that the model was well calibrated ($p= 0.259$) and indicating no difference between the observed and predicted risk. The discrimination capability of the model was good, as shown by the ROC curve, with an AUROC of 0.77 (95% CI: 0.73 to 0.81, $p< 0.001$). The predictive model developed in the original cohort was subsequently applied to the validation set, showing a preserved discriminatory ability (AUROC 0.77 (95% CI: 0.72-0.82, $p< 0.001$)).

Additionally, risk models to predict new-onset pAF over a 3-months' time frame after an IS/TIA were generated for women and men (Figure 2), on the basis of the multivariate

analysis of incident AF diagnosis. Each patient's risk factor profile (age, sex, initial stroke severity and previous history of CHF) was entered. As shown in the figure, a woman aged 75 years, with a previous history of CHF, and a severe stroke (e.g. initial NIHSS 19) at ER arrival has 64% predicted risk of pAF detection during the 3-months following the ischemic event. The risk is half as high in the same patient with a minor stroke at presentation in the ER. A man aged 75 years with a severe IS (NIHSS ≥ 15), and a previous history of CHF has a 50% probability of receiving a new-AF diagnosis.

Figure 2 The number in each cell refers to the predicted risk (%) for new diagnosis of pAF within the next 3 months for IS patients according to sex, age, congestive heart failure, and baseline NIHSS categories.



DISCUSSION

In this study we were able to identify 139 patients (11.2%) with new-onset pAF within 3 months of their index event who did not have an AF identified on ECG at admission. The incidence of pAF was relatively high in our cohort of cryptogenic and non-cryptogenic patients, despite the absence of systematic ambulatory cardiac monitoring. It is well established that AF is often underdiagnosed (18). If we consider that nonpermanent AF is more frequent than permanent forms (3), it is likely that AF is the underlying cause of even more “cryptogenic” strokes than previous estimates.

The results of our study are similar to those of prior studies with respect to risk factors related to higher risk of underlying pAF, such as older age, female sex, and previous history of CHF. Strokes were more severe, as expected, in the pAF patients (19).

The identification of pAF in acute IS/TIA is one of the most successful preventive actions to reduce the stroke recurrence rate. Previous studies have shown that long-term ECG monitoring during acute IS/TIA improves the pAF detection rate (9). Therefore, based on the model by Sposato et al, we stratified cardiac monitoring methods retrospectively in 4 phases and found that during in-hospital stay (phase 2), approximately 7.5% of patients with a normal initial ECG were diagnosed with a pAF. We had diagnostic yields similar to the published range from 4 to 7%. Nonetheless, it also seems clear that early recognition efforts should not be limited to SU monitoring (20).

During phase 3 (ambulatory Holter monitoring), about 15.6% of patients in whom previous screening failed to detect pAF were diagnosed, consistently with other studies. Finally, our phase 4 had a higher detection rate, 31% compared to 17% of the original meta-analysis. It is important to highlight that our patients had no previous screening with 1-day Holter prior to the implantation of invasive monitoring methods and therefore were not as highly selected in our cohort as in the original study. The early pAF detection in implantable loop recorders, make us shift towards to perform previously a 1-day Holter, in order to better select the candidates. In any case, although several algorithms

have been evaluated to define the optimum inpatient monitoring duration, and the best method for early pAF detection, the results are still inconclusive (21). However, one thing seems obvious: the harder you look, the more you find.

Moreover, patients with new-pAF detection had significantly higher pre-index event CHA₂DS₂-VAsc scores (no patients with a previous CHA₂DS₂-VAsc score of 0 were found to have a new-pAF, and only 3% had CHA₂DS₂-VAsc score of 1). This result is in line with previous studies, indicating a possible use of this scale to pAF prediction in IS/TIA patients (22).

Our findings lead us to create and validate a risk table using these clinical predictors of pAF. The conditions with the highest attributable risk for pAF in the multivariate analysis were age ≥ 75 years and baseline NIHSS ≥ 15 . Other independent predictors were age between 65 and 74 years, female sex, and a previous history of CHF. This table could potentially permit a simplified approach to pAF prediction, by quick individual assessment of pAF risk in IS/TIA. Using a combination of clinical characteristics may offer an easy way to improve the strategy for diagnosing previously unknown pAF in the acute stroke phase. This would be important because undiagnosed paroxysmal AF may lead to stroke recurrence due to suboptimal secondary prevention. The recent introduction of subcutaneously implantable cardiac devices and remote monitoring technologies has been shown to increase the ability to diagnose asymptomatic AF or pAF (10, 23). Unfortunately, these methods are still expensive, so efforts to improve patient selection are important.

Several scores for predicting risk of stroke or other thromboembolic events after an AF diagnosis have been developed and are currently in use (e.g. CHA₂DS₂-VAsc score (16)). What happens in the opposite situation? The risk of pAF in stroke patients is clearly not homogeneous, and is not well established. The clinical use of pAF risk stratification schemes, to improve detection strategies is very limited (24, 25).

Some limitations of our study should be acknowledged. First, this is an observational study: ambulatory ECG monitoring to detect AF was not performed in all patients. This lack of standardization, after hospital discharge, makes it highly possible that we did not detect all silent AF patients. Second, we could not discard the length of time to pAF detection as a potential confounding factor that could be related to other complications, such as higher stroke severity related to cardioembolic stroke. Third, since this study was carried out at a single stroke centre, the use of this prediction model in daily clinical practice would be more appropriate for patients who resemble the study cohort in their clinical factors. The model will need further validation.

In summary, our study provides data on incident pAF diagnosis in patients with a diagnosis of IS/TIA and proposes a simplified risk estimation that is easy to obtain from 4 clinical parameters: age, sex, previous history of CHF, and stroke severity at acute phase. We believe that greater efforts are needed to improve AF diagnosis and optimize secondary stroke prevention.

Acknowledgments

Supported in part by Spain's Ministry of Health (Instituto de Salud Carlos III FEDER/RD12/0042/0020). Elaine M. Lilly provided assistance in the English translation and copyediting of the manuscript.

Authors are grateful to Ms Tello, Cabañero, and Franco for data management assistance.

Conflicts of interest statement

The authors have reported no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology*. 2003;22:118–23.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–8.
3. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422–34.
4. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, Brignoli O, D'Ambrosio G, Maglia G, Grimaldi M, Ermini G. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol*. 2013; 111:705-11.
5. Bugnicourt JM, Flament M, Guillaumont MP, Chillon JM, Leclercq C, Canaple S, Lamy C, Godefroy O. Predictors of newly diagnosed atrial fibrillation in cryptogenic stroke: a cohort study. *Eur J Neurol*. 2013;20:1352-9.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
7. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M, Avezum A, Díaz R, Hohnloser SH, Lewis BS, Shestakovska O, Wang J, Connolly SJ. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J*. 2015;36:281-7.

8. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14:1385–413.
9. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357–64.
10. Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478–86.
11. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruíz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:377-87.
12. Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke*. 1997;28:307–10.
13. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.

14. Giralt-Steinhauer E, Cuadrado-Godia E, Ois A, Jiménez-Conde J, Rodríguez-Campello A, Soriano C, et al. Comparison between CHADS2 and CHA2DS2-VASc score in a stroke cohort with atrial fibrillation. *Eur J Neurol*. 2013;20:623–8.
15. Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck K-H, Lebedev D, et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:141–7.
16. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72.
17. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB S. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med*. 2004;23:1631–60.
18. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44:3103–8.
19. Roquer J, Rodríguez-Campello A, Gomis M, Ois A, Martínez-Rodríguez JE, Munteis E, et al. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of early death after stroke in women versus men. *J Neurol*. 2006;253:1484–9.
20. Camm AJ, Corbucci G, Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110:270–6.
21. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520-6.

22. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, Asplund K. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:2599-605.
23. 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*. 2014;370:2467–77.
24. Suissa L, Bertora D, Lachaud S, Mahagne MH. Score for the targeting of atrial fibrillation (STAF): a new approach to the detection of atrial fibrillation in the secondary prevention of ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:2866–8.
25. Horstmann S, Rizos T, Güntner J, Hug a, Jenetzky E, Krumdordf U, et al. Does the STAF score help detect paroxysmal atrial fibrillation in acute stroke patients? *Eur J Neurol*. 2013;20:147–52.

8.2. Escales.

8.2.1. Escala de modified Rankin Scale (71).

Puntuació	Descripció
0	Cap símptoma
1	Cap discapacitat tot i presentar alguns símptomes; capaç de realitzar totes les activitats que realitzava prèviament.
2	Discapacitat lleu; incapaç de fer totes les activitats que realitzava prèviament, però independent per totes les activitats de la vida diària.
3	Discapacitat moderada; necessita alguna ajuda, però és capaç de caminar de forma independent.
4	Discapacitat moderada-severa; incapaç de caminar sense assistència i necessita ajuda per activitats bàsiques.
5	Discapacitat severa; enllitat, portador de sonda nasogàstrica, necessitat de infermeria constant
6	Mort

8.2.2. Escala del National Institute of Health Stroke Scale (72).

1a. NIVELL DE CONCIENCIA		5a. BRAÇ ESQUERRE	
		5b. BRAÇ DRET	
		6a. CAMA ESQUERRE	
		6b. CAMA DRETA	
· Alerta	0	· No claudica (BM 5)	0
· Somnolent	1	· Claudica (BM 4)	1
· Estuporós	2	· Algun esforç contra gravetat (BM 3)	2
· Coma	3	· Sense esforç contra gravetat (BM 2-1)	3
1b. PREGUNTES		· Cap moviment (BM 0)	4
· Respon ambdues correctament	0	7. ATAXIA	
· Respon una correctament	1	· Absent	0
· Incorrecte	2	· Present en 1 extremitat	1
1c. ÒRDRES		· Present en 2 extremitats	2
· Realitza ambdues correctament	0	8. SENSIBILITAT	
· Realitza una correctament	1	· Normal	0
· Incorrectes	2	· Hipoestèsia lleu a moderada	1
2. MIRADA		· Hipoestèsia severa o anestèsia	2
· Normal	0	9. LENGUATGE	
· Paràlisi parcial de la mirada	1	· Normal, sense afàsia	0
· Desviació oculocefàlica	2	· Afàsia lleu a moderada	1
3. CAMPS VISUALS		· Afàsia severa	2
· Sense defectes campimètrics	0	· Afàsia global o mutisme	3
· Quadrantanòpsia	1	10. DISARTRIA	
· Hemianòpsia homònima	2	· Articulació normal	0
· Hemianòpsia homònima bilateral	3	· Disàrtria lleu a moderada	1
4. PARÀLISIS FACIAL		· Disàrtria severa, anàrtria	2
· Moviments normals i simètrics	0	11. EXTINCIÓ	
· Parèsia lleu	1	· Normal	0
· Parèsia parcial	2	· Parcial (només 1 modalitat afecte)	1
· Parèsia severa o paràlisi total	3	· Completa (mes d'una modalitat)	2

Abreviatura: BM, balanç muscular.

