



ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

Eulàlia Muria Subirats

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

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

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



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

EULÀLIA MURIA SUBIRATS



TESIS DOCTORAL

2021

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

Eulàlia Muria Subirats

TESIS DOCTORAL

Dirigida por

Dr Roger Jesús Plà Farnós

Dr Josep Lluís Clua Espuny

Programa de Doctorado en Biomedicina



**UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI**

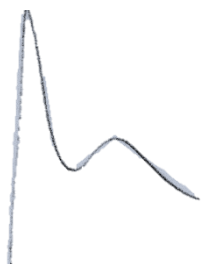
Reus 2021



HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado “**Estratificación del riesgo de Fibrilación auricular en pacientes de alto riesgo cardiovascular**”, que presenta **Eulàlia Muria Subirats** para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de **Ciencias Médicas Básicas** de esta universidad.

Reus, 10 de Marzo de 2021

El/los director/es de la tesis doctoral



Josep Lluís Clua Espuny



Roger Jesús Plà Farnós

A Jesús, mis padres, mi hermana y mi abuela

AGRADECIMIENTOS

A Josep Lluís Clua, que me generó inquietud por la investigación, lleva años liderando este proyecto y es un modelo para todos nosotros.

A Roger Jesús Plà, que junto a Josep Lluís, han hecho posible este proyecto.

A Maria Blasco, Juan Ballesta y Blanca Lorman, por su contribución al proyecto y por ser los mejores compañeros que podía tener.

A José Fernández y los compañeros de la Unitat de Suport a la Recerca por su apoyo.

A Jesús Carot por el soporte técnico en la información y comunicación.

A la Gerencia y Dirección de Atención Primaria de las Terres de l'Ebre por apostar por la investigación.

A l'Acadèmia de les Ciències Mèdiques i de la Salut, por entregarme el premio al Mejor proyecto de Recerca de les Terres de l'Ebre 2020 y el Mejor poster en las 37 Jornades Mèdiques de les Terres de l'Ebre 2021 y a la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria por otorgarme la Beca Isabel Fernández 2020 de ayuda para la realización de tesis doctorales (Anexo 3, 4 y 5).

Y por último, a mi familia por todo el soporte durante estos años, sin ellos no habría llegado a ser quien soy.

Esta tesis doctoral consiste en un compendio de artículos publicados en revistas internacionales con un factor de impacto y cuartil importantes. El primer artículo fue publicado en *International Journal of Environmental Research and Public Health* y el segundo artículo en *Vascular Health and Risk Management*.

ÍNDICE

0. Índice	11
1. Listado de abreviaturas	14
2. Índice de figuras	19
3. Índice de tablas	23
4. Resumen	26
5. Introducción	31
5.1. Marco teórico	32
5.2. Antecedentes	35
5.2.1. Epidemiología de la hipertensión arterial	35
5.2.2. Epidemiología de la diabetes mellitus	36
5.2.3. Epidemiología de la fibrilación auricular	37
5.3. Que es la fibrilación auricular?	38
5.3.1. Definición de la fibrilación auricular	38
5.3.2. Diagnóstico de la fibrilación auricular	38
5.3.3. Fisiopatología de la fibrilación auricular	39
5.3.4. Clasificación de la fibrilación auricular	41
5.3.5. Factores de riesgo de la fibrilación auricular	42
5.3.5.1. La hipertensión arterial como factor de riesgo	43
5.3.5.2. La diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo	45
5.3.5.3. Historia natural de la fibrilación auricular	46
5.3.6. Presentación clínica y complicaciones de la fibrilación auricular	47
5.3.7. Tratamiento de la fibrilación auricular	47
5.3.7.1. Manejo de los factores de riesgo y comorbilidades	47
5.3.7.2. Tratamiento anticoagulante para la prevención del riesgo embólico	48
5.3.7.3. Control de la frecuencia cardíaca	50
5.3.7.4. Control del ritmo con cardioversión	50
5.3.7.5. Prevención de recurrencias de la fibrilación auricular	50
5.3.8. Cribado de la fibrilación auricular	51
5.3.8.1. Realidades y dudas	51

5.3.8.2.	Herramientas de cribado	53
5.3.8.3.	Cómo debería realizarse el cribado activo de la fibrilación auricular?	59
5.3.8.4.	Riesgos y beneficios del cribado	61
5.3.9.	Escalas de riesgo de fibrilación auricular	63
5.3.10.	Relación entre fibrilación auricular, ictus y demencia	69
5.4.	Problematización	72
5.4.1.	Magnitud del problema de la fibrilación auricular	72
5.4.2.	Motivos para detectar individuos de alto riesgo de fibrilación auricular	74
5.4.3.	Por qué el estudio de la fibrilación auricular en las Terres de l'Ebre?	75
6.	Hipótesis	80
6.1.	Hipótesis del primer artículo	81
6.2.	Hipótesis del segundo artículo	81
7.	Objetivos	83
7.1.	Objetivos principales	84
7.2.	Objetivos secundarios	84
8.	Material y Métodos	86
9.	Resultados	96
9.1.	Primer artículo	97
9.2.	Segundo artículo	109
10.	Resumen de resultados	121
11.	Discusión	135
12.	Conclusiones globales	143
12.1.	Conclusiones principales	144
12.2.	Conclusiones secundarias	144
13.	Líneas futuras	146
14.	Bibliografía	149
15.	Anexos	166

1. LISTADO DE ABREVIATURAS

ACODs	Anticoagulantes orales de acción directa
AFRICAT	Atrial Fibrillation Research in Catalonia
AIT	Accidente isquémico transitorio
AP	Atención primaria
ARA-II	Antagonista del receptor de la aldosterona
AUC	Área bajo la curva
AVK	Anti-vitamina K
BP/PPG	Presión arterial/Pletismografía
CIE-11	Clasificación Internacional de Enfermedades
CV	Cardioversión
DCL	Deterioro cognitivo leve
DI	Densidad de incidencia
DM	Diabetes mellitus
E-CAP	Programa informático usado en atención primaria en Catalunya
ECG	Electrocardiograma
EHRA	European Hearth Rhythm Association
EPCCS	European Primary Care Cardiovascular Society
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
ESUS	Ictus de origen desconocido
FA	Fibrilación auricular
FC	Frecuencia cardíaca

HC3	Historia clínica compartida de Catalunya
HIQA	Health Information and Quality Authority
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
ICC	Coefficiente de correlación intraclase
ICS	Instituto Catalán de la Salud
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
INR	Índice internacional normalizado
IP	Índice pronóstico
IQR	Rango intercuartílico
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
lpm	Latidos por minuto
NNS	Número necesario a cribar
OAC	Anticoagulación oral
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica

PCC	Paciente crónico complejo
PR	Intervalo PR del ECG
QT	Intervalo QT del ECG
RCPE	Royal College of Physicians of Edinburg
SAFE	Stroke Alliance for Europe
SEMFYC	Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria
TE	Terres de l'Ebre
TTR	Tiempo en rango terapéutico
VVV	Variabilidad visita a visita
WHF	World Healthcare Forum

2. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Evolución de los grupos de población estimados en la Unión Europea 25 para el período 1950-2050.	32
Figura 2: Prevalencia global de FA en el mundo.	34
Figura 3: ECG típico de la FA.	39
Figura 4: Fisiopatología de la FA.	40
Figura 5: Clasificación de la FA según su duración y presentación.	41
Figura 6: Historia natural de la enfermedad.	46
Figura 7: Tratamiento de la FA.	48
Figura 8: Dispositivos de cribado.	53
Figura 9: Porcentaje de detección de FA con ECG y holter.	58
Figura 10: Dispositivos usados en pacientes asintomáticos con alto riesgo de FA.	58
Figura 11: Dispositivos disponibles para monitorización en pacientes con ictus isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT) reciente.	59
Figura 12: Cribado de la FA propuesto por la AF-SCREEN.	60
Figura 13: Número de pacientes con FA y proporción de tratamiento anticoagulante durante el estudio.	62
Figura 14: Incidencia de ictus isquémico entre 76-80 años, antes y después del cribado de FA.	62
Figura 15: Región de las Terres de l'Ebre.	88
Figura 16: Porcentaje por sexo de población total y FA.	123
Figura 17: Porcentaje estratificado en grupos de edad de población total y FA.	123

Figura 18: Porcentaje estratificado por peso de población total y FA.	124
Figura 19: Porcentaje estratificado en grupos de frecuencia cardíaca de población total y FA.	124
Figura 20: Porcentaje estratificado en valores de CHA ₂ DS ₂ VASc de población total y FA.	125
Figura 21: Densidad de incidencia (DI) de FA total y por sexo para cada uno de los valores de la escala CHA ₂ DS ₂ VASc.	127
Figura 22: Densidad de incidencia (DI) de FA total y por sexo para la edad.	128
Figura 23: Densidad de incidencia (DI) de FA total y por sexo para el peso ≤ 89 kg vs. > 90 kg.	128
Figura 24. Densidad de incidencia (DI) de FA total y por sexo para la frecuencia cardíaca estratificada en 3 grupos.	129
Figura 25. Función para predecir FA en 5 años de seguimiento.	130

3. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Factores de riesgo de FA.	42
Tabla 2: Escala de riesgo de ictus en pacientes con FA (CHA ₂ DS ₂ VASc) y tasa anual de ictus por año.	49
Tabla 3: Escala de riesgo de sangrado HASBLED.	49
Tabla 4: Recomendaciones de cribado de FA según la ESC.	61
Tabla 5: Riesgos y beneficios del cribado de FA.	61
Tabla 6: Escalas de riesgo de FA disponibles.	63
Tabla 7: Densidad de incidencia y letalidad del ictus en Europa.	72
Tabla 8: Índice de envejecimiento por comarcas. Catalunya 2018 (Idescat 2019).	76
Tabla 9: Variables de la tesis doctoral.	91
Tabla 10: Características basales de los pacientes con y sin FA del primer artículo.	122
Tabla 11: Características basales de los pacientes con y sin FA del segundo artículo.	125
Tabla 12: Factores pronóstico independientes asociados a la incidencia de FA en 5 años.	126
Tabla 13: Densidad de incidencia de FA acorde con la escala CHA ₂ DS ₂ VASc por sexo.	127
Tabla 14: Densidad de incidencia de FA e ictus acorde con el cuartil de riesgo y sexo.	131
Tabla 15: Distribución de los casos acorde el cuartil de riesgo.	132

4. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La fibrilación auricular (FA) es una de las arritmias más frecuentes a nivel mundial y su prevalencia se duplicará en los próximos años. Es imprescindible detectar FA de forma precoz antes de que se produzca un ictus, para evitar consecuencias peores. Actualmente, se dispone de pocas escalas de riesgo para detectar FA.

OBJETIVOS: Desarrollar un score clínico para estratificar el riesgo de sufrir FA entre pacientes diabéticos e hipertensos y aplicarlo posteriormente a población general. También, evaluar este score clínico de riesgo de FA y su relación con la incidencia de ictus isquémico y la prevalencia de deterioro cognitivo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, comunitario y multicéntrico en las Terres de l'Ebre, el primero de 8.237 pacientes diabéticos e hipertensos y el segundo de 46.706 pacientes ≥ 65 años en la población general. En el primer estudio se realizó una regresión de Cox para identificar predictores de FA y con estos se creó una escala de riesgo de FA por cuartiles. Esta fórmula posteriormente se aplicó a la población del segundo estudio.

RESULTADOS: Los predictores de riesgo de FA fueron: CHA₂DS₂VASc (HR 1,57 IC95% 1,16-2,13, $p = 0,003$), edad (HR 1,07 IC95% 1,05-1,09, $p < 0,001$), peso (HR 1,03 IC95% 1,02-1,04, $p < 0,001$), frecuencia cardíaca (HR 0,98 IC95% 0,97-0,99, $p = 0,001$) y sexo femenino (HR 0,55 IC95% 0,37-0,82, $p = 0,004$). Con estos se creó la escala de riesgo de FA. El grupo de mayor riesgo de FA del primer artículo se caracterizó por una mayor edad ($85,95 \pm 6,03$, $p < 0,001$), proporción de mujeres (85,2%, $p < 0,001$), densidad de incidencia (DI) de FA (22,5 / 1.000 personas / año), DI de ictus (3,5 / 1.000 personas / año), mortalidad total (22,7%, $p < 0,001$) y por un NNS más bajo (9). El grupo de mayor riesgo de FA del segundo artículo se caracterizó por una mayor edad ($87,5 \pm 7,4$, $p < 0,001$), proporción de mujeres (78,2%, $p < 0,001$), DI de FA (17,0 / 1.000 personas / año), DI de ictus (3,8 / 1.000 personas / año), deterioro cognitivo (16,4%, $p < 0,001$) y por un NNS más bajo (19).

CONCLUSIONES: Este modelo de estratificación del riesgo permite discriminar aquellos pacientes con mayor riesgo de FA en cinco años de seguimiento que están asociados a una mayor incidencia de ictus y prevalencia de deterioro cognitivo.

INTRODUCCIÓ: La fibril·lació auricular (FA) es una de les arítmies més freqüents a nivell mundial i la seva prevalença es duplicarà en els pròxims anys. Es imprescindible detectar FA de forma precoç abans de que es produeixi un ictus, per tal d'evitar conseqüències pitjors. Actualment, es disposa de poques escales de risc per detectar FA.

OBJECTIUS: Desenvolupar una escala clínica per estratificar el risc de FA entre pacients diabètics i hipertensos, aplicant-la posteriorment a població general. També, avaluar aquesta escala de risc de FA i la seva relació amb la incidència d'ictus isquèmic y la prevalença de deteriorament cognitiu.

MATERIALS I MÈTODES: Estudi observacional, comunitari i multicèntric a les Terres de l'Ebre, el primer de 8.237 pacients diabètics i hipertensos; el segon de 46.706 pacients ≥ 65 anys en la població general. Al primer estudi es va realitzar una regressió de Cox per identificar predictors de FA i amb aquests es va crear una escala de risc de FA per quartils. Aquesta fórmula posteriorment es va aplicar a la població del segon estudi.

RESULTATS: Els predictors de risc de FA van ser: CHA₂DS₂VASc (HR 1,57 IC95% 1,16-2,13, $p = 0,003$), edat (HR 1,07 IC95% 1,05-1,09, $p < 0,001$), pes (HR 1,03 IC95% 1,02-1,04, $p < 0,001$), freqüència cardíaca (HR 0,98 IC95% 0,97-0,99, $p = 0,001$) i sexe femení (HR 0,55 IC95% 0,37-0,82, $p = 0,004$). Amb aquests es va crear una escala de risc de FA. El grup de major risc de FA del primer article es va caracteritzar per major edat ($85,95 \pm 6,03$, $p < 0,001$), proporció de dones (85,2%, $p < 0,001$), densitat d'incidència (DI) de FA (22,5 / 1.000 persones / any), DI d'ictus (3,5 / 1.000 persones / any), mortalitat total (22,7%, $p < 0,001$) i per un NNS més baix (9). El grup de major risc de FA del segon article es va caracteritzar per major edat ($87,5 \pm 7,4$, $p < 0,001$), proporció de dones (78,2%, $p < 0,001$), DI de FA (17,0 / 1.000 persones / any), DI d'ictus (3,8 / 1.000 persones / any), deteriorament cognitiu (16,4%, $p < 0,001$) i per un NNS més baix (19).

CONCLUSIONS: Aquest model d'estratificació del risc permet discriminar aquells pacients en major risc de FA en cinc anys de seguiment que estan associats a una major incidència d'ictus i prevalença de deteriorament cognitiu.

INTRODUCTION: Atrial fibrillation (AF) is one of the most frequent arrhythmias worldwide and its prevalence will double in the next years. It is essential to detect AF early before a stroke occurs, to avoid worse consequences. Currently, few risk scales are available to detect AF.

OBJECTIVES: To develop a clinical score to stratify the risk of suffering AF among diabetic and hypertensive patients and subsequently apply it to the general population. Also, evaluate this clinical AF risk score and its relationship with the incidence of ischemic stroke and the prevalence of cognitive impairment.

MATERIAL AND METHODS: Observational, community and multicenter study in Terres de l'Ebre, the first study of 8,237 diabetic and hypertensive patients and the second of 46,706 patients ≥ 65 years in the general population. In the first study, a Cox regression was performed to identify predictors of AF and with these a risk scale for AF was created by quartiles. Later, this formula was applied to the population of the second study.

RESULTS: Risk predictors for AF were: CHA₂DS₂VASc (HR 1.57 95%CI 1.16-2.13, $p = 0.003$), age (HR 1.07 95%CI 1.05-1.09, $p < 0.001$), weight (HR 1.03 95%CI 1.02-1.04, $p < 0.001$), heart rate (HR 0.98 95%CI 0.97-0.99, $p = 0.001$) and female sex (HR 0,55 95%CI 0.37-0.82, $p = 0.004$). With these, the AF risk scale was created. The highest risk group for AF in the first article was characterized by older age (85.95 ± 6.03 , $p < 0.001$), proportion of women (85.2%, $p < 0.001$), incidence density (ID) of AF (22.5 / 1,000 people / year), ID of stroke (3.5 / 1,000 people / year), total mortality (22.7%, $p < 0.001$) and lower NNS (9). The highest risk group for AF in the second article was characterized by older age (87.5 ± 7.4 , $p < 0.001$), proportion of women (78.2%, $p < 0.001$), ID of AF (17.0 / 1,000 people / year), ID of stroke (3.8 / 1,000 people / year), cognitive impairment (16.4%, $p < 0.001$) and lower NNS (19).

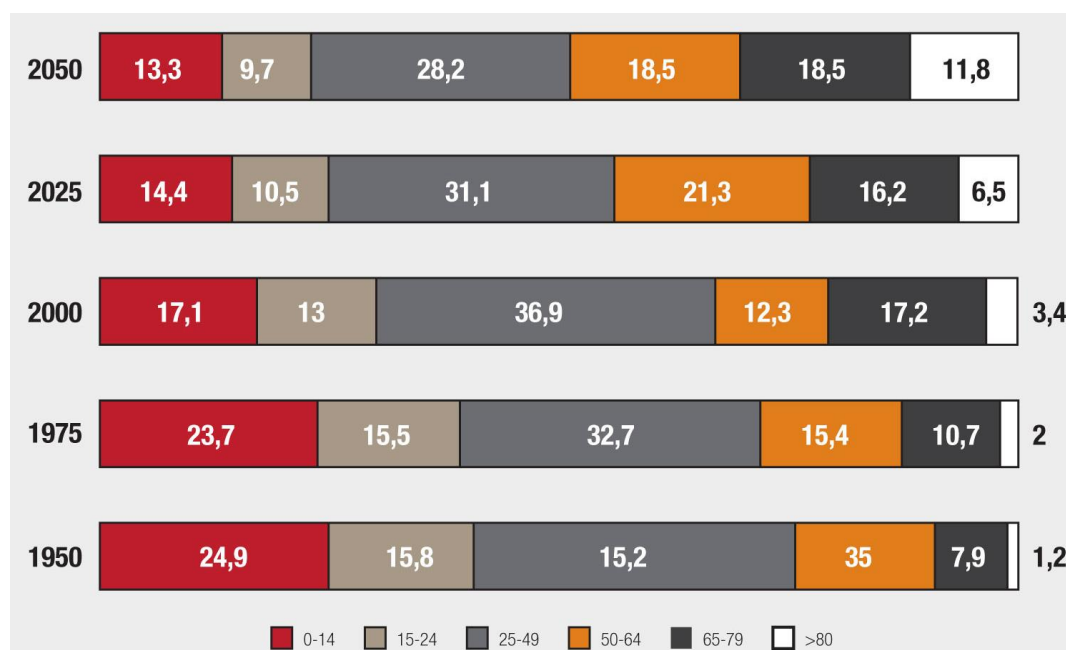
CONCLUSIONS: This risk stratification model makes it possible to discriminate those patients with a higher risk of AF in five years of follow-up who are associated with a higher incidence of stroke and higher prevalence of cognitive impairment.

5. INTRODUCCIÓN

5.1. Marco teórico

El envejecimiento de la población es más rápido en la actualidad que en las décadas previas. Entre 2015 y 2020, la proporción de población mundial con más de 60 años de edad pasará de 900 millones hasta 2.000 millones de personas, lo que representa un aumento del 12% al 22%. Un incremento similar también se observará en Europa con un progresivo aumento de la población mayor de 65 años (Figura 1) [1], al igual que en España, donde se prevé que en 2050, las personas mayores de 65 años representarán más del 30% de la población total [2].

Figura 1: Evolución de los grupos de población estimados en la Unión Europea 25 para el período 1950-2050 [1].



El incremento en la esperanza de vida y, en algunos países, la baja tasa de natalidad están originando un crecimiento acelerado en el porcentaje de personas mayores, que tiene como consecuencia un aumento del envejecimiento de la población. El incremento de la esperanza de vida se debe a la mejora en la calidad de vida y fundamentalmente a los avances en la ciencia médica que se han producido en las últimas décadas. Este cambio demográfico también va asociado a un incremento de las patologías crónicas cardiovasculares, entre ellas destacan la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus

(DM) y la fibrilación auricular (FA), que generan importantes problemas de salud, siendo objeto de esta tesis doctoral [2].

Hay diferencias importantes en los países del Mundo dependiendo de sus ingresos económicos que generan una importante brecha asistencial en el manejo de estas patologías crónicas. Los sistemas de salud de la mayoría de los países no están bien preparados para hacer frente a las necesidades de las personas ancianas, que suelen padecer varias enfermedades crónicas y síndromes geriátricos. Por lo que, es preciso que los sistemas brinden servicios integrados y específicos para los ancianos que les ayuden a conservar sus facultades y atender el aumento de patologías crónicas y sus comorbilidades asociadas [3].

Con independencia del lugar donde viven, las principales causas de muerte en los ancianos son las cardiopatías, el ictus y las neumopatías crónicas. Entre las principales comorbilidades se encuentran el deterioro sensorial, la HTA, la DM, la demencia, los trastornos depresivos y la artrosis [3].

Se conocen diferentes tipos de cardiopatías, entre ellas cabe destacar la FA, que es una de las arritmias más frecuentes a nivel mundial (Figura 2). Se estima que en el mundo hay alrededor de 60 millones de personas que padecen esta enfermedad y está directamente relacionada con el envejecimiento de la población y por lo tanto está incrementando su prevalencia [4]. Se evidenció un aumento progresivo de la FA en el periodo 1990-2010 en todas las regiones del mundo con variaciones geográficas, lo cual tiene importantes implicaciones de salud pública. Este aumento parece estar relacionado con varios factores: envejecimiento de la población sobre todo en países desarrollados, mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular asociados a la FA, mejor supervivencia de pacientes con enfermedades predisponentes y mayores capacidades diagnósticas en la actualidad [5].

Figura 2: Prevalencia global de FA en el mundo [6].



Se conocen diferentes factores de riesgo de FA, entre los principales se encuentran la edad, la DM y la HTA. La DM y la HTA son dos de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial; el 10% de la población mundial padece DM y el 27% padece HTA, además, estas dos enfermedades incrementan con la edad [7].

Juntamente con la FA, la HTA y la DM son dos de los factores de riesgo del ictus, siendo el ictus una de las consecuencias más devastadora de la FA. El ictus es, tras la cardiopatía isquémica, la segunda causa de mortalidad a nivel mundial, y la tercera de discapacidad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se estiman 1 millón de pacientes con FA en la población española, de los cuales 90.000 están sin diagnosticar [8], además, en el 24% de pacientes con un episodio de ictus se les diagnostica una FA desconocida previamente [9]. El hecho de que haya FA sin diagnosticar nos genera un importante problema, ya que no se están previniendo de forma adecuada los ictus futuros. Por lo que este aumento en la prevalencia e incidencia de FA conlleva un aumento de los eventos cardiovasculares, con incremento de las personas que viven con las secuelas del ictus y que necesitan de cuidados especiales. Esto genera una mayor carga para el sistema sanitario, familiares y mayores gastos sanitarios.

Para detectar FA de forma precoz es indispensable el cribado y la FA cumple con las 10 características necesarias para aconsejar el cribado de una enfermedad en la población.

El cribado en medicina es una estrategia aplicada sobre una población para detectar una enfermedad en individuos sin signos o síntomas de esta. Por lo tanto, la intención del cribado es identificar enfermedades dentro de una comunidad de manera temprana [10]. En la actualidad se recomienda cribado en los mayores de 65 a través de la evaluación del pulso y posterior comprobación electrocardiográfica si está arrítmico [4], además, en la actualidad se han propuesto otras formas de cribado que se ampliarán posteriormente en este trabajo [11]. Este cribado tiene como objetivo detectar FA de forma precoz e iniciar el tratamiento adecuado antes de que se produzca un ictus y sus consecuencias. Pero actualmente los resultados de los diferentes tipos de cribado son dispares [1] y la evidencia se dirige hacia el desarrollo de escalas de riesgo para la FA adaptadas a la población, útiles y fáciles de aplicar en la Atención Primaria (AP) [12].

5.2. Antecedentes

La FA se asocia a diferentes factores de riesgo, entre ellos la HTA, la DM, el tabaquismo, la obesidad, la edad, la insuficiencia cardíaca [13]... El hecho de que la HTA y la DM son los factores de riesgo cardiovascular más frecuentemente asociados a la prevalencia de FA, es la razón por la que este proyecto de investigación definió como población diana a pacientes hipertensos y diabéticos simultáneamente y sin diagnóstico conocido de FA inicialmente.

5.2.1. Epidemiología de la hipertensión arterial

La prevalencia mundial de HTA en hombres es del 29,2% y del 24,8% en mujeres, siendo del 65% en los mayores de 60 años. La HTA provoca cada año 7,5 millones de muertes en el mundo, según la OMS el 13% del total de defunciones que se producen a nivel global. Se cree que si en 10 años se logra tratar a la mitad de la población con hipertensión no controlada se podrán prevenir 10 millones de muertes en el mundo debidas a eventos cardiovasculares [7].

La prevalencia europea de HTA en hombres es de 33,1% y 25,6% en mujeres, incrementando esta con la edad. En su forma progresiva de enfermedad cardiovascular, se estima que causa el 42% de todas las muertes anuales en la Región de Europa [7].

La prevalencia española de HTA en hombres es de 27,7% y 18,6% en mujeres, siendo de un 39,2% entre los 65-74 años y aumentando a un 44,15% en mayores de 75 años. En 2015, 1 de cada 4 hombres y 1 de cada 5 mujeres tenían hipertensión. En referencia a la mortalidad, el 2,95% de las muertes en España están directamente relacionadas con la hipertensión, pero este porcentaje aumenta mucho más si se tienen en cuenta las muertes indirectamente relacionadas con la HTA, como las enfermedades cardiovasculares. En el análisis de las causas de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística del año 2015, el único apartado de la mortalidad cardiovascular que permanecía en ascenso era el relacionado con enfermedades hipertensivas [14].

La prevalencia de HTA en mayores de 60 años en las TE es del 66% [15]. Si nos fijamos en la prevalencia de HTA en pacientes con FA esta es del 70,8% [13], siendo del 74,6% en pacientes que han tenido un ictus [9].

5.2.2. Epidemiología de la diabetes mellitus

La prevalencia mundial de DM en hombres es de 9,8% y 9,2% en mujeres, siendo del 10,3% entre los 30-89 años. La OMS estima que la diabetes fue la séptima causa principal de mortalidad en 2016 [7] y los datos de la Federación Internacional de Diabetes estiman que el 10,7% de la mortalidad por cualquier causa entre los 20 y los 79 años en 2017 se debió a la diabetes [16].

La prevalencia europea de DM es de 9,6% en hombres y 8% en mujeres. Se estima que el 15% de las muertes por enfermedad cardiovascular en Europa se deben a niveles altos de azúcar en sangre con una tasa de mortalidad que oscila entre el 8 y el 33 por 100.000 habitantes año [7].

La prevalencia española de DM es de 11% en hombres y 8,8% en mujeres, siendo de un 16,74% entre los 65-74 años y aumentando a un 19,5% en mayores de 75 años. La tasa de mortalidad es del orden de 23 por 100.000 habitantes año [17].

La prevalencia de DM en mayores de 60 años en las TE es del 27% [15]. Si miramos la prevalencia de DM en pacientes con FA es del 26,6% [13], siendo del 29,8% en pacientes que han tenido un ictus [9].

5.2.3. Epidemiología de la fibrilación auricular

Los datos mundiales sobre la prevalencia de FA en población total son del 0,59% en hombres y 0,37% en mujeres, pero se debe tener en cuenta que esta tasa se multiplica por 7 a partir de los 65 años. Esta se prevé que incrementará en los próximos años, ya que en 2010, la incidencia estimada mundial de FA ajustada por edad fue de 78 nuevos casos / 100.000 habitantes / año en varones y 60 nuevos casos / 100.000 habitantes / año en mujeres, cuando en 1990 ambos valores eran unos 16 puntos menos. En 2010, la mortalidad estimada asociada a la FA ajustada por edad fue 1,6 / 100.000 habitantes / año en varones y 1,7 en mujeres, el doble que en las estimaciones de 1990 [18].

Más de seis millones de europeos padecen este tipo de arritmia y se prevé que su prevalencia se duplicará en los próximos 50 años a medida que envejezca la población. En Europa afecta entre el 1,3% al 3,9% de la población, incrementando con la edad hasta el 17,8% en los mayores de 85 años [4]; otros estudios muestran una prevalencia alrededor del 10% [13,19,20]. La densidad de incidencia de FA pasó de 0,5 / 1.000 personas / año antes de los 50 años a 9,7 después de cumplir los 70 años [21], además, se prevé que en Europa la FA incrementará 2,5 veces en los próximos 50 años [4,13,22-24]. En referencia a la mortalidad por FA en Europa en 2017 fue de 5 / 100.000 habitantes / año [25].

En España la prevalencia de FA en la población general mayor de 40 años es del 4,4%, esta es similar en varones y mujeres y se incrementa a partir de los 60 años. Se estiman 1 millón de pacientes con FA en la población española, de los cuales 90.000 están sin diagnosticar [8].

En las TE la prevalencia total de FA en mayores de 60 años es del 10,9% [26]. La prevalencia de FA en pacientes con ictus es del 9,9% y se considera que el 20,1% presentan FA desconocida previamente [9]. La densidad de incidencia de FA en ≥ 65 años en las TE es de 10 / 1.000 personas / año [13] y la mortalidad total en pacientes con FA es del 11,7% [15].

5.3. Que es la fibrilación auricular?

5.3.1. Definición de la fibrilación auricular

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) define la FA como una taquiarritmia auricular caracterizada por la generación de impulsos auriculares rápidos, generalmente > 300 latidos por minuto (lpm), irregulares y descoordinados, que se manifiestan en el electrocardiograma (ECG) por ondas P mal definidas y respuesta ventricular irregular [27].

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Española de Cardiología la definen como una taquiarritmia supraventricular con activación eléctrica auricular descoordinada y, en consecuencia, contracción auricular ineficaz. Las características electrocardiográficas de la FA incluyen intervalos R-R irregularmente irregulares (cuando la conducción auriculoventricular no está alterada), ausencia de ondas P repetidas y activaciones auriculares irregulares [6].

La Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC) define la FA como ECG durante al menos 30 segundos del patrón típico de intervalos R-R totalmente irregulares y ondas P indistinguibles (en algunas derivaciones se aprecia actividad auricular irregular a > 300 lpm) [28].

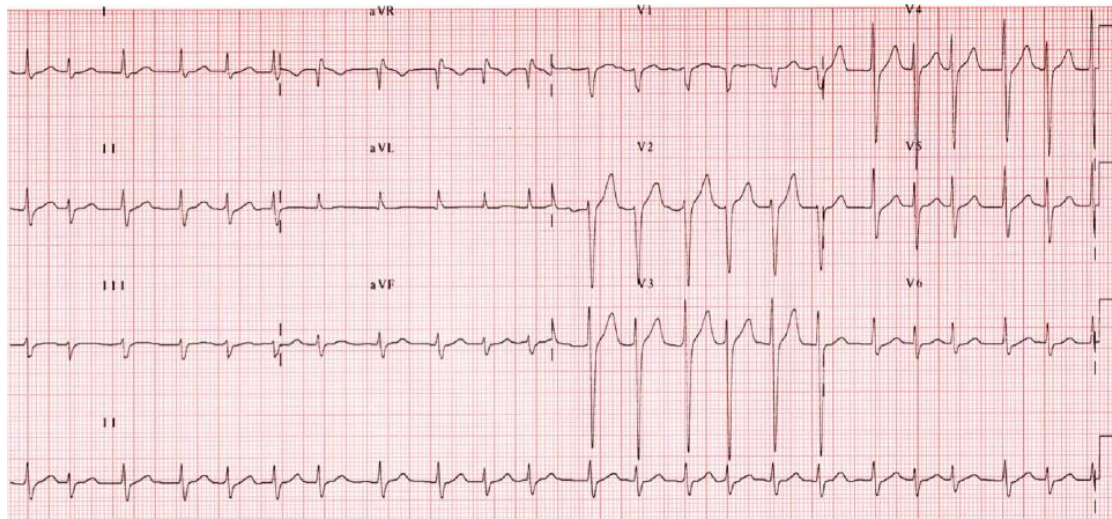
5.3.2. Diagnóstico de la fibrilación auricular

El diagnóstico de la FA requiere la monitorización del ritmo cardiaco mediante ECG que registre el patrón típico de FA con intervalos entre onda R-R totalmente irregulares y ondas P indistinguibles o no definidas (Figura 3). Se acepta por acuerdo que un episodio de al menos 30 segundos es diagnóstico. Puede ayudar en el diagnóstico una historia clínica completa del paciente con los antecedentes patológicos, síntomas, signos... [22]

La forma más fácil de detectar una arritmia es con la toma del pulso de la arteria radial, que se muestra irregular, y posterior confirmación con ECG. Se recomienda el despistaje de la FA con la toma de pulso o con un trazado de ECG en: pacientes mayores de 65 años, sujetos que han sufrido un ictus (monitorización continua de ECG durante al menos 72h después de un ictus) e interrogar a pacientes con dispositivos implantados (marcapasos, desfibriladores automáticos implantables o resincronizadores), sobre la

posibilidad de detectar episodios de arritmias supraventriculares, que siempre requerirán posterior confirmación ECG. En ocasiones si el paciente no está en ese momento en FA puede ser difícil el diagnóstico. En estos casos recurrimos al holter, un aparato que registra la actividad del corazón desde el punto de vista eléctrico durante un periodo prolongado (desde 1 a 7 días) [20,22].

Figura 3: ECG típico de la FA [22].



5.3.3. Fisiopatología de la fibrilación auricular

Cuando aparece la FA, ésta se mantiene por la aparición de múltiples focos de micro-reentrada en la aurícula. Estos focos producen un remodelado eléctrico de la aurícula, que altera sus propiedades electrofisiológicas, acortándose los periodos refractarios auriculares y desorganizándose, lo que favorece el mantenimiento del remodelado de esta. Este mecanismo de remodelado eléctrico es rápido y ocurre en pocos días. En este momento los cambios aún son reversibles.

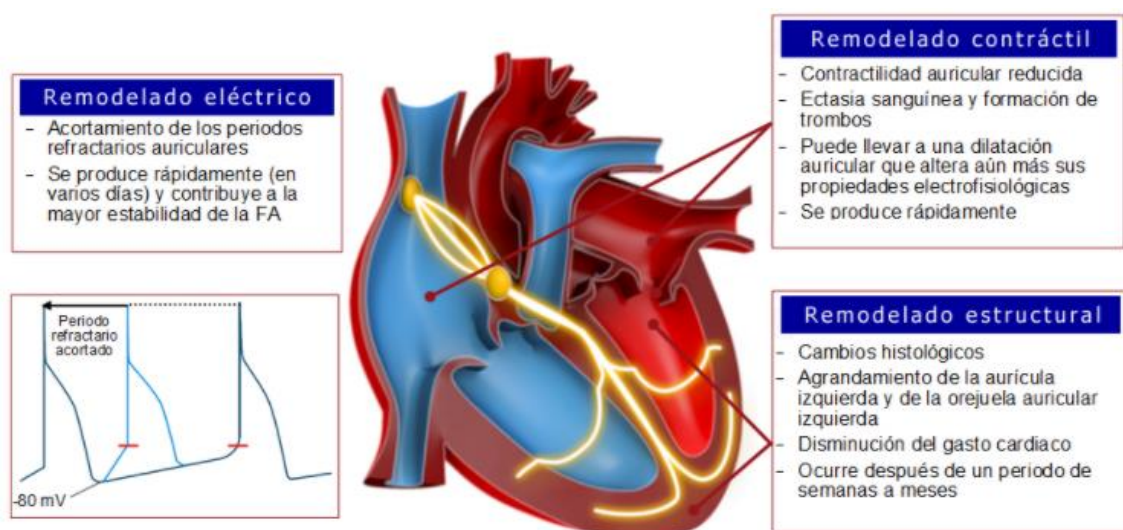
Seguidamente, la aurícula pierde la contracción normal y con el tiempo aparece dilatación auricular, que modifica aún más las propiedades eléctricas y mantiene la arritmia. Con el paso del tiempo aparecen cambios histológicos en la pared de la aurícula produciendo el remodelado anatómico, con fibrosis, y la aurícula izquierda sigue dilatándose. Este remodelado en la aurícula se ha visto influenciado por el estrés, la cardiopatía estructural, la hipertensión y la diabetes, entre otros factores de riesgo.

Los cambios electrofisiológicos en este momento son ya irreversibles. La aparición de FA favorece su reaparición y su mantenimiento, por lo que cuanto antes se pueda actuar sobre ella, más fácilmente podrán evitarse los cambios estructurales de la aurícula izquierda.

Cabe destacar que en pacientes con cardiopatía, sobre todo valvular, la aurícula izquierda está ya dilatada y con fibrosis desde su inicio, por lo que existe una enfermedad de la pared auricular que favorece y mantiene esta FA. Los cambios eléctricos también ocurren, pero tienen menos importancia, dado que ya existen cambios anatómicos previamente. En estos casos es mucho más difícil intentar mantener el ritmo sinusal.

Estos cambios funcionales y estructurales junto con la estasis sanguínea, generan un medio protrombótico, es decir, incrementan la posibilidad de formación de coágulos, desencadenando eventos oclusivos arteriales o venosos. Asimismo, los episodios de FA, aunque sean breves, producen un daño en el miocardio auricular y la aparición de factores protrombóticos que contribuyen a un estado protrombótico generalizado facilitando así los eventos trombóticos (Figura 4) [20].

Figura 4: Fisiopatología de la FA [20].



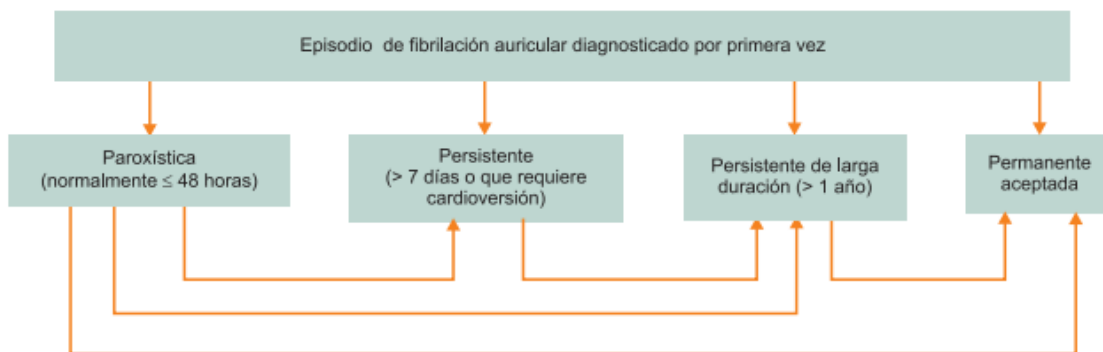
*FA Fibrilación auricular.

5.3.4. Clasificación de la fibrilación auricular

Es necesario clasificar la FA para posteriormente escoger la actitud terapéutica más adecuada en cada paciente. Según la ESC se distinguen cinco tipos de FA teniendo en cuenta su presentación y duración (Figura 5) [20]:

- La FA de novo es aquella que se presenta en el primer momento del diagnóstico.
- La FA paroxística es autolimitada y suele durar menos de 48h, no obstante las que revierten los primeros 7 días también se consideran paroxísticas.
- En la FA persistente el episodio dura más de 7 días.
- La FA persistente de larga duración es aquella que dura más de un año y tiene como objetivo principal el control del ritmo.
- Cuando se acepta que no habrá control del ritmo se considera FA permanente.

Figura 5: Clasificación de la FA según su duración y presentación [20].



En un inicio, se creía que dependiendo de la presentación y duración de la FA el riesgo de desarrollar un ictus era diferente. Pero los estudios indican que la FA paroxística parece asociarse con el mismo riesgo embólico para generar un ictus que la FA persistente o permanente [29]. Por lo que es necesario desarrollar el concepto de “carga de FA” (que se cree que puede estar entre 60 segundos y 6 minutos de ECG con FA) para definir los umbrales en los que la FA se asocia a un mayor riesgo de ictus y a partir de los cuales se debe considerar la decisión de anticoagular, que se considera el tratamiento estándar para disminuir hasta un 70% el riesgo de sufrir un ictus isquémico. El estudio KP-RHYTHM [30] aporta un importante avance en la estratificación de riesgo de los pacientes con FA, nos enseña que la carga o cantidad de FA sí es importante, independientemente de los factores de riesgo asociados. Este estudio podría contribuir

a la decisión de tratar con anticoagulación a pacientes de bajo riesgo de ictus isquémico con episodios de FA mayores de 5 minutos [30].

5.3.5. Factores de riesgo de la fibrilación auricular

El riesgo de FA depende de la edad y está influenciado por factores genéticos y factores clínicos. El impacto de la carga de los factores de riesgo sugiere que una intervención temprana con un correcto control de los factores de riesgo modificables podría reducir la incidencia de FA [12]. Los pacientes con FA suelen tener múltiples factores de riesgo y afecciones subyacentes. Es por esto que el manejo de la FA es cada vez más complejo y necesita un enfoque multidisciplinar. En un futuro una gestión inicial y completa de los factores de riesgo y de las condiciones subyacentes, juntamente con una anticoagulación oral óptima, podría frenar la progresión de la FA y mejorar los resultados de esta [31].

Se han identificado diferentes factores de riesgo relacionados con la incidencia de FA: edad, obesidad, HTA, DM, tabaquismo, alcohol, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, disfunción tiroidea, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño... (Tabla 1). Entre ellos, la HTA y la DM son dos de los factores más prevalentes asociados a los sujetos de alto riesgo [19,22-24,31] y son los factores más importantes en la mayoría de estudios de riesgo de FA. Además, están incluidos en el CHA₂DS₂VASc (escala de riesgo de ictus en FA) por lo que algunos estudios plantean su uso como predictor de FA en la población general [32,33].

Tabla 1: Factores de riesgo de FA [12].

Factores demográficos	Edad ^{22,34-38} Sexo masculino ³⁵⁻³⁸ Nivel socioeconómico bajo ^{37,38} Etnia caucásica ³⁷
Estilos de vida	Tabaquismo ^{22,35-38} Alcoholismo ^{22,35-38} Sedentarismo ^{36,38} Cafeína ³⁹ Ejercicio de competición ^{22,38}

Factores de salud	Hipertensión ^{19,22-24,31,34-38} Tensión arterial sistólica alta ^{24,31,37} Tensión arterial diastólica alta ^{24,37} Colesterol total alto ^{36,37} Colesterol LDL ^a alto ³⁷ Triglicéridos ³⁷ Diabetes mellitus ^{19,22-24,31,34-38} Prediabetis ³⁶⁻³⁸ Insuficiencia renal ^{22,36-38} Obesidad ^{19,20,23,34-39} IMC ^b ^{35, 35-38} Peso elevado ^{37,38} Altura ³⁸ Apnea del sueño ^{22,36,38} Enfermedad obstructiva crónica ⁴⁰
Enfermedades cardiovasculares	Insuficiencia cardíaca ^{22,34-38} Enfermedad arterial coronaria ^{22,34-36} Miocardiopatía congénita ^{34,36} Valvulopatía ^{22,35,36,38}
Arteriosclerosis subclínica	Calcificación de arterias coronarias ^{36,38} Calcificación carotídea ^{36,38}
Desordenes del ritmo cardíaco	PR ^c largo ^{36,38} Enfermedad del seno ³⁶ Wolff-Parkinson White ³⁶
Factores genéticos	Historia familiar de FA ^d ^{36,38} Alteración del genoma ^{22,36,38} Síndrome del QT ^e largo ³⁶
Inflamación	Proteína C reactiva ^{37,38} Fibrinógeno ³⁷ Disfunción tiroidea ^{22,35-38} Autoinmunidad ^{35,37} Otros biomarcadores ^{36,38}
Otros	Polución atmosférica ³⁷ Sepsis ³⁷ Factores psicológicos ³⁷

^a Lipoproteínas de baja densidad; ^b Índice de masa corporal; ^c Intervalo PR en ECG; ^d Fibrilación auricular; ^e Intervalo QT en ECG.

5.3.5.1. La hipertensión arterial como factor de riesgo

La HTA se define como una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg. Tanto la presión arterial (PA) medida en consulta

como la PA ambulatoria tienen una relación independiente y continua con la incidencia de algunos eventos cardiovasculares como el ictus hemorrágico, ictus isquémico, infarto de miocardio, muerte súbita, enfermedad arterial periférica e insuficiencia renal terminal [41]. La HTA puede ser asintomática, asociada a sintomatología inespecífica (cefalea, dolor torácico...) o debutar como un evento cardiovascular agudo o una complicación cardiovascular crónica [41].

La HTA y la FA no son dos problemas aislados, sino que presentan una clara interrelación, potenciando sus efectos entre sí. Con el paso del tiempo, la HTA provoca una serie de cambios estructurales y funcionales en los cardiomiocitos, produciendo fibrosis e hipertrofia de la capa arterial media, llevando al corazón a una situación de isquemia que favorece la aparición de arritmias. Asimismo, la hipertrofia ventricular izquierda producida por la HTA, aumenta el estrés parietal y produce activación del sistema nervioso simpático, lo que provoca un incremento del automatismo y como consecuencia de las arritmias cardíacas [42,43].

La HTA es uno de los factores de riesgo más importantes para la FA, con una prevalencia de HTA en estos pacientes entre el 50-90%. Los pacientes con HTA tienen 1,7 veces más riesgo de desarrollar FA que los individuos con tensiones normales, además 1 de cada 6 casos de FA está atribuido directamente a la HTA [44,45]. Por lo que la evidencia acumulada relaciona estrechamente la HTA con un aumento del riesgo de aparición de FA y además, hay nueva evidencia sobre la relación entre el aumento prematuro de los valores de PA con un incremento del riesgo de deterioro cognitivo y demencia [41].

La HTA rara vez se produce sola y con frecuencia se agrupa con otros factores de riesgo cardiovascular, como la dislipemia y la intolerancia a la glucosa. Esta agrupación tiene un efecto multiplicador en el riesgo cardiovascular. Para reducirlo es imprescindible el control de la HTA ya que es un factor de riesgo modificable, por lo que juega un papel importante en la prevención de la FA. Para ello disponemos de intervenciones en el estilo de vida (reducción de la sal de la dieta, reducción del consumo de alcohol, realizar actividad física de forma regular, reducción del peso y abandono del hábito tabáquico) y de tratamiento farmacológico con fármacos hipotensores [41].

5.3.5.2. La diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo

El diagnóstico de la DM se establece a partir del punto de corte de la glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl, la glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas del test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g de glucosa o la HbA1c $\geq 6,5$ %. En ausencia de síntomas, debe comprobarse el diagnóstico con una nueva determinación para poder confirmar la enfermedad. No se requiere segunda determinación si se presenta una glicemia al azar ≥ 200 acompañada de síntomas típicos. Se puede presentar asintomática, con síntomas (poliuria, polidipsia, polifagia...) o directamente con una de sus consecuencias. Estas consecuencias de la DM son las relacionadas con el incremento del riesgo cardiovascular, causando cardiopatía isquémica o ictus, nefropatía diabética, retinopatía y neuropatía periférica [46].

La diabetes y prediabetes se asociaron de manera independiente a un mayor riesgo de FA de novo [45], además, hay una clara asociación entre la HTA-DM con la FA [19]. Ya a principios de los años noventa, el Estudio Framingham indico que la DM era un factor de riesgo independiente para la FA con una OR (Odds Ratio) de 1,4 en hombres y 1,6 en mujeres [39]. La DM aumenta un 50% el riesgo de FA y la DM + FA aumentan el riesgo cardiovascular, con más ictus, cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica, además de incrementar la mortalidad. Asimismo, la DM se asocia significativamente con una reducción de la supervivencia en pacientes con FA [47].

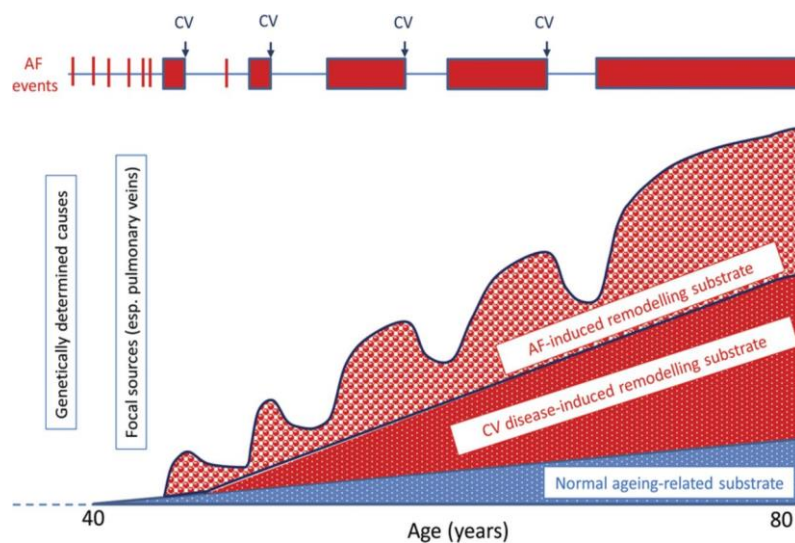
Los mecanismos que relacionan la FA y la DM son diversos. La inflamación que se produce en los pacientes diabéticos podría generar, mantener y perpetuar la FA. Además, la glucosa y la insulina podrían afectar directamente el miocardio de la aurícula, provocando la FA [23]. Por lo que es indispensable actuar sobre los pacientes diabéticos para tener unos valores de glicemia adecuados y así evitar esta arritmia [46].

Al igual que con la hipertensión arterial el tratamiento se basa en una intervención sobre los estilos de vida y tratamiento médico farmacológico con antidiabéticos orales o insulina [44].

5.3.5.3. Historia natural de la fibrilaci3n auricular

Inicialmente la FA se presenta de forma paroxística, pero con el tiempo los episodios de FA son cada vez más largos pasando a ser persistente. Con los años estos episodios se van repitiendo y son cada vez más largos haciéndose permanente. Dependiendo del concepto de “carga de FA” [11,30] aumentará el riesgo de sufrir un episodio de ictus [22].

Figura 6: Historia natural de la enfermedad [48].



*AF Fibrilaci3n auricular; CV Cardioversi3n; CV disease Enfermedad cardiovascular.

En referencia a la evoluci3n natural de la enfermedad (Figura 6), antes de los 40 años de edad, predominan las causas de FA determinadas genéticamente, como las mutaciones y las variantes genéticas (relleno azul). Con el envejecimiento, las causas focales y los sustratos de reentrada debido al proceso de envejecimiento normal se vuelven más importantes y las causas relacionadas con la remodelaci3n inducida por la enfermedad cardiovascular se vuelven más prevalentes. Los diferentes episodios de FA, generan aún más remodelaci3n, aunque esta es parcialmente reversible al cesar la arritmia. Las terapias anti-remodeladoras (control del ritmo cardíaco a través de cardioversi3n eléctrica o con antiarítmicos, tratamiento médico de la HTA y la DM...) se cree que pueden dirigirse contra la remodelaci3n debida a la FA y la enfermedad cardiovascular (relleno rojo) (Figura 6) [48].

5.3.6. Presentación clínica y complicaciones de la fibrilación auricular

Esta arritmia puede ser sintomática o asintomática. Para su clasificación disponemos de la European Heart Rhythm Association (EHRA) [22]:

- Clase 1. Asintomática.
- Clase 2. Aparecen síntomas leves que no afectan las actividades de la vida habitual del paciente.
- Clase 3. La actividad diaria normal no está afectada, pero los síntomas suponen una limitación para el paciente.
- Clase 4. Síntomas más marcados que llegan a afectar la actividad habitual diaria.
- Clase 5. Síntomas incapacitantes sin poder realizar las actividades habituales.

Los síntomas pueden ser muy diferentes. Por ejemplo, la FA silente, se presenta de forma asintomática, diagnosticándose de forma casual. Los casos asintomáticos son 12 veces más frecuentes que los casos sintomáticos, de manera que no son diagnosticadas un porcentaje de hasta un 24% [13,22] pudiendo producir eventos cardiovasculares peores; de ahí, la importancia del diagnóstico precoz.

Cuando se presenta de forma sintomática, puede presentar palpitaciones, dolor torácico, síncope, disnea, ansiedad, mareo o deterioro hemodinámico por bajo gasto cardíaco [6].

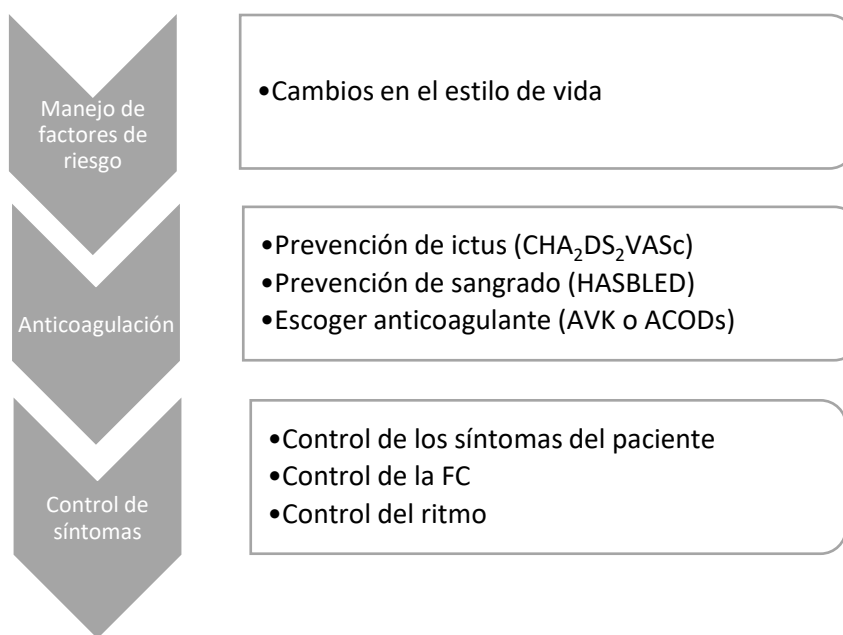
Cabe destacar, por la importante carga que generan sobre el sistema sanitario, los casos que se presentan directamente como complicaciones: ictus (20-30% de los ictus isquémicos), fallo cardíaco (20-30% de las FA), deterioro cognitivo o demencia (HR 1,4-1,6%), depresión (16-20% de las FA), hospitalización (tasa de hospitalización anual del 10-40%) o muerte (incrementada entre 1,5-3,5 veces) [49,6].

5.3.7. Tratamiento de la fibrilación auricular

5.3.7.1. Manejo de los factores de riesgo y comorbilidades

Se debe tener un control adecuado de los factores de riesgo de FA reduciendo la obesidad, el consumo de alcohol o tabaco, incrementando el ejercicio físico, haciendo dieta mediterránea (Figura 7)...

Figura 7: Tratamiento de la FA [6].



*AVK Anti-vitamina K; ACODs Anticoagulantes orales de acción directa; FC Frecuencia cardíaca

5.3.7.2. Tratamiento anticoagulante para la prevención del riesgo embólico

Hay una serie de factores que se asocian con el riesgo tromboembólico y la combinación de estos ha generado escalas de estratificación de riesgo para identificar pacientes candidatos a anticoagulación para así prevenir los eventos tromboembólicos, entre ellos el ictus. En 2009 se propuso la escala CHA₂DS₂VASc (Tabla 2) [50], posteriormente, las guías europeas [20] y las americanas [51,52] recomendaron el empleo de esta escala para la evaluación del riesgo embólico en los pacientes con FA no valvular. Llegaron a la conclusión de que se recomienda la terapia anticoagulante oral en los pacientes con FA no valvular con CHA₂DS₂VASc ≥ 2 ; en el caso de los pacientes con puntuación CHA₂DS₂VASc = 1, se recomienda que la anticoagulación oral debería considerarse; y en los pacientes con CHA₂DS₂VASc = 0 la terapia anticoagulante no está recomendada [50].

Tabla 2: Escala de riesgo de ictus en pacientes con FA (CHA₂DS₂VASc) y tasa anual de ictus por año [50].

Escala CHA ₂ DS ₂ VASc		Puntuación	Tasa de ictus por año (%)	
C	Insuficiencia cardíaca	1	0	0
H	Hipertensión arterial	1	1	1,3
A	Edad > 75 años	2	2	2,2
D	Diabetes Mellitus	1	3	3,2
S	Ictus	2	4	4
V	Enfermedad vascular	1	5	6,7
A	Edad 65-75	1	6	9,8
Sc	Sexo femenino	1	7	9,6
			8	6,7
Puntuación máxima		9	9	15,2

No obstante, la anticoagulación no está exenta de riesgos, sino que se asocia a un incremento del riesgo de hemorragia, con especial atención a la hemorragia intracraneal. Por esto es necesario conocer el riesgo hemorrágico individual antes de iniciar tratamiento antitrombótico. Se han desarrollado varias escalas para evaluar el riesgo hemorrágico, pero la que más se emplea es la escala HASBLED (Tabla 3) [53], ya que es la que presenta mayor poder predictivo de hemorragia intracraneal. En esta escala, una puntuación de 0-1 se considera bajo riesgo, 2 como riesgo moderado y ≥ 3 alto riesgo. Es importante remarcar que una puntuación elevada no es razón para no iniciar o suspender la terapia anticoagulante [54].

Tabla 3: Escala de riesgo de sangrado HASBLED [53].

HASBLED		
H	Hipertensión arterial	1
A	Función hepática o renal anormal	1 o 2
S	Ictus	1
B	Sangrado activo	1
L	INR lábil	1
E	Edad > 65 años	1
D	Fármacos/alcohol	1 o 2
Puntuación		9

En conclusión, el tratamiento anticoagulante ha demostrado de forma consistente una reducción significativa de los eventos embólicos y de la mortalidad. Los anti-vitamina K (AVK) fueron los primeros anticoagulantes empleados en pacientes con FA [55]. Recientemente, los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) han demostrado ser una buena alternativa a los fármacos AVK para la prevención del embolismo [56].

5.3.7.3. Control de la frecuencia cardíaca

El control de la frecuencia se consigue con el uso de betabloqueantes, digoxina, calcioantagonistas o una combinación de estos fármacos. Se asume una frecuencia cardíaca correcta entre 60-110 lpm [20].

5.3.7.4. Control del ritmo con cardioversión

Para la restauración aguda del ritmo sinusal y salir de la arritmia, diferentes fármacos han demostrado ser efectivos. La flecainida y propafenona se usan en los pacientes sin cardiopatía estructural y la amiodarona para pacientes con insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica. También, existe la posibilidad de tratamientos invasivos mediante cardioversión eléctrica en pacientes inestables [20] y más recientemente, la ablación percutánea de la FA [6].

5.3.7.5. Prevención de recurrencias de fibrilación auricular

La estrategia de control de ritmo se valorará en pacientes con recurrencias sintomáticas de FA paroxística o persistente, en quienes se estime que hay probabilidades de éxito al mantener el ritmo sinusal a medio o largo plazo, además esta evita la remodelación. Se pueden emplear flecainida, propafenona, dronedarona, sotalol o amiodarona según las características del paciente [20].

5.3.8. Cribado de la fibrilación auricular

La FA cumple las 10 características de la OMS que justifican su cribado [10]:

1. La condición buscada es un problema de salud importante generando notables comorbilidades, mortalidad y gasto sanitario.
2. Hay un tratamiento aceptado para pacientes con enfermedad reconocida: la anticoagulación, el control de la frecuencia y el ritmo.
3. Hay facilidades para el diagnóstico y tratamiento disponibles gracias a la rapidez de la toma de pulso y realización de un ECG en cualquier centro sanitario.
4. Hay una etapa sintomática latente o temprana reconocible a través de la presentación de síntomas o el cribado por toma de pulso vs ECG.
5. Existe una prueba o examen adecuado, el ECG.
6. El ECG es aceptable para la población siendo rápido y disponible en cualquier centro sanitario.
7. La historia natural de la afección, incluido el desarrollo de enfermedad latente a declarada, se entiende adecuadamente por la fisiopatología de la enfermedad.
8. Hay una política acordada sobre a quién tratar como pacientes descrita en la definición propia de FA.
9. El costo de la detección de casos es económicamente equilibrado en relación con los posibles gastos en la atención médica general, ya que es mucho mejor detectar una FA que su consecuencia directa de ictus.
10. La búsqueda de casos es un proceso continuo, y no un proyecto, establecido en la Atención Sanitaria actual.

5.3.8.1. Realidades y dudas

Numerosas organizaciones han realizado estudios sobre cribado de FA y han propuesto las estrategias de detección oportunista de FA, entre ellas la ESC [6,20], Stroke Alliance for Europe (SAFE) [57], European Heart Rhythm Association (EHRA) [58], Royal College of Physicians of Edinburgh (RCPE) [59], World Healthcare Forum (WHF) [60], European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) [61], Health Information and Quality Authority (HIQA) [62] and AF-SCREEN International Collaboration [63].

Actualmente existen tres cuestiones fundamentales: cómo identificar los individuos de alto riesgo, qué dispositivo y qué estrategia utilizar. Dada la naturaleza paroxística de la mayoría de las FA diagnosticadas, aparece posteriormente la necesidad de responder a cuándo iniciar la anticoagulación en relación a la carga de FA, ya que el rol que juegan los episodios cortos de FA en la patogénesis del ictus permanece incierto [33]. Además, no se sabe si al tratar estos episodios cortos de FA con anticoagulantes descenderá el riesgo tromboembólico [63].

Las estrategias de detección de FA más utilizadas incluyen el cribado oportunista o sistemático de individuos por encima de cierta edad, generalmente ≥ 65 años utilizando un ECG [6,11,58]. El cribado oportunista se realiza en los pacientes que acuden a la consulta por cualquier otro motivo y se les toma el pulso, si se detecta irregular se realiza un ECG. El cribado sistemático se realiza, por ejemplo, enviando una carta de invitación a la población para acudir al centro de salud y realizar un ECG. El cribado oportunista está asociado a costes más bajos que el cribado sistemático, no obstante, los elevados costes de las enfermedades asociadas con la FA justifican las estrategias de cribado [58].

A pesar de los diferentes estudios sobre estrategias para el diagnóstico temprano de FA [64-75] los resultados son dispares: el cribado oportunista vs el cribado sistemático no parecen demostrar evidencias significativas con la no realización del cribado y la evidencia apunta hacia el desarrollo de escalas de riesgo para la incidencia de FA y la utilización de nuevas tecnologías de monitorización en los sujetos de alto riesgo [33, 73, 76-78], así como en aquellos que sufren un ictus [33, 79, 80]. Actualmente, hay un número escaso de estudios que tienen como objetivo la creación de escalas de riesgo para detectar FA, en cambio, se dispone de numerosas herramientas para realizar el cribado de la FA [76, 81-84].

5.3.8.2. Herramientas de cribado

Figura 8: Dispositivos de cribado [6].



Por orden de aparición en la Figura 8, las estrategias de cribado de las que disponemos en estos momentos son el tensiómetro arterial, el ECG, la toma de pulso, la auscultación cardíaca, tira de ritmo de ECG intermitente realizado por el propio paciente mediante un Smartphone o un dispositivo especial conectable, holter cardíaco, fotopletismograma en Smartphone o Smartwatch, parches ECG continuos, ECG intermitente en el Smartwatch por fotopletismografía semicontinua con notificación rápida de ritmos irregulares, cinturones portátiles para grabaciones continuas, telemetría hospitalaria continua en unidad de ictus o monitor cardíaco implantable [6].

Cada una de estas estrategias tiene sus beneficios y sus inconvenientes. De todas formas, cuando se detecta una FA a través de los dispositivos de presión arterial,

fotopleletismografía u otras herramientas, se debe realizar una confirmación con el ECG. Como consecuencia, si se produce una demora sustancial en la adquisición electrocardiográfica, una FA paroxística puede pasar por alto [63].

Actualmente, se conocen ≥ 100.000 aplicaciones mHealth y ≥ 400 monitores portátiles disponibles, pero se necesita precaución en su uso clínico, ya que muchos no están clínicamente validados [85].

Tensiómetros y ECG

Los tensiómetros oscilométricos automáticos con algoritmos detectan FA comprobando la regularidad del pulso; un ejemplo es el monitor de presión arterial Microlife. Es un método fácil de realizar y rápido que nos permite obtener la PA, la FC y el ritmo de un paciente en un único dispositivo, pero como problemas tenemos el coste actual del dispositivo que hace que no esté presente en todas las consultas. Tiene una sensibilidad y especificidad aproximadamente 80-100% y 89-99% respectivamente [63,86].

El ECG es el “gold standard” para detectar FA presentado bajo coste siendo un método no invasivo y omnipresente en todos los centros de salud, pero como inconvenientes, su corto período de grabación limita la capacidad para detectar FA [63].

Toma de pulso y auscultación cardíaca

El cribado más utilizado por su facilidad de obtención en la consulta es la palpación del pulso o auscultación cardíaca durante una visita, seguido de comprobación con ECG en caso de irregularidad de pulsos o latidos. El inconveniente que presenta este método es el corto período de medición y las pérdidas que pueden aparecer entre la detección de ritmo irregular y la realización del ECG [63].

Tira de ritmo de ECG intermitente realizado por el propio paciente mediante un Smartphone o un dispositivo especial conectable

El uso de Smartwatch o Smartphone es fácil de manejar y poco invasivo, pero no es accesible para toda la población. La tira de ritmo de ECG intermitente realizado por el

propio paciente mediante un Smartphone o un dispositivo especial conectable se puede hacer a través de diferentes dispositivos.

Entre los dispositivos especiales podemos usar MyDiagnostick o Zenicor-ECG que genera un ECG de un solo cable durante un minuto de grabación, que después se puede cargar a un ordenador para su revisión. El dispositivo MyDiagnostick tiene una sensibilidad entre el 80 y 100% y una especificidad del 93-99%, en comparación con la interpretación de ECG por médicos [63,87]. El Zenicor-ECG interpretado por un cardiólogo tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 92% en la detección de FA en comparación con ECG simultáneos de 12 derivaciones interpretados por un cardiólogo [63,88].

También, existen dispositivos accesorios adicionales a los teléfonos Smartphones para registrar ECG. Un ejemplo es el AliveCor que se trata de una tarjeta delgada con dos electrodos de electrocardiografía, que genera un ECG breve de una sola derivación entre 30 segundos a 5 minutos. El trazado se genera colocando los dedos de las manos derecha e izquierda sobre los electrodos. Este rastreo es enviado de forma inalámbrica al Smartphone para su visualización en tiempo real y se analiza mediante un algoritmo automatizado incorporado en la aplicación del teléfono. El algoritmo puede detectar FA en base de criterios de presencia / ausencia de una onda P y la regularidad del intervalo R-R. La sensibilidad es cercana al 70% y la especificidad del 99% comparada con un ECG interpretado por un cardiólogo [63,89].

El Kardia Band es un dispositivo accesorio para el Smartwatch de Apple que registra un ECG de una sola derivación de 30 segundos mientras el paciente lleva puesto el Apple Watch en una muñeca y coloca el pulgar opuesto en el Kardia Band. Este rastreo se almacena y analiza por el mismo algoritmo automatizado. Comparado con el ECG de 12 derivaciones interpretado por electrofisiólogos, el algoritmo automatizado del Kardia Band tiene una sensibilidad y especificidad de 93% y 84%, respectivamente [63,75].

Holter cardíaco

El holter es una monitorización electrocardiográfica continua, normalmente durante 24-48 horas, que se usa para evaluar diferentes tipos de arritmias; posteriormente se

analiza por un cardiólogo. Es un método muy efectivo ya que se registra el ritmo durante un largo período de tiempo, pero puede ser incómodo para el paciente y actualmente hay listas de espera considerables [6].

Fotopleletismograma en un Smartphone o Smartwatch

La fotopleletismografía es una tecnología óptica que detecta FA midiendo y analizando la forma de onda de pulso periférico. Esta tecnología mide la forma de onda de pulso al detectar cambios en la intensidad de la luz, que refleja el volumen de sangre del tejido de la superficie de la piel como la yema del dedo, el lóbulo de la oreja o la cara. La onda del pulso es posteriormente analizada por un algoritmo para detectar FA. Esta tecnología se ha aplicado para su uso con Smartphone, más comúnmente, la cámara del teléfono. Tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 98% para detectar FA en comparación con un ECG de una sola derivación interpretado por dos cardiólogos. La tecnología de fotopleletismografía también se ha aplicado a relojes inteligentes para medir la FC, pero aún no se disponen estudios concluyentes [63,89].

Parches ECG continuos

Un ejemplo de parche cutáneo es el Zio-Path que es un dispositivo de un solo uso, resistente al agua que registra continuamente el ECG por 14 días. Este dispositivo tiene integrado un botón que se presiona al iniciar los síntomas y después de completar la grabación se envía el material para el análisis de posibles arritmias. Como consecuencia de la larga duración de la monitorización, este detecta 60-70% más arritmias que los Holters convencionales, y generalmente, es más cómodo de llevar que los monitores Holter convencionales [63,90].

Cinturones portátiles para grabaciones continuas

Son cinturones de monitorización externa de forma continua durante 2-4 semanas, en los que se analiza posteriormente la información por un cardiólogo. Son dispositivos más cómodos para el paciente que el holter cardíaco, además su largo período de medición permite detectar muchos episodios arrítmicos [6].

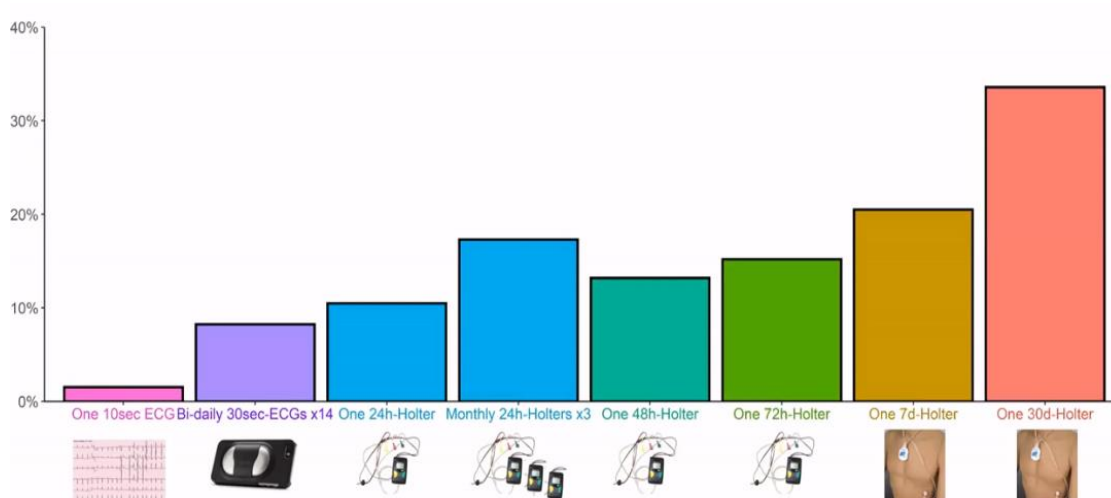
Telemetría hospitalaria continua en unidad de ictus

Un número considerable de FA desconocidas son detectadas con monitorización continua durante largos periodos de tiempo en las unidades de ictus (normalmente durante 72 horas). El paciente está monitorizado externamente durante días y se transmiten los periodos arrítmicos para que un profesional los analice [6].

Monitor cardíaco implantable

La monitorización interna a través de dispositivos implantados como el Loop recorder, es lo más próximo al “gold standard” pero como inconvenientes se muestran el precio y ser un método invasivo. Este dispositivo detecta solo cortas activaciones antes y después de que el individuo lo inicie o por algoritmos automáticos. La sensibilidad para la detección de FA incrementa con el aumento del tiempo en monitorización, siendo la más baja con ECG y la más alta con los dispositivos implantados, como el Loop recorder. Se ha demostrado que el ECG convencional detecta el 1-5% de FA en las personas en riesgo [58], pero la prevalencia real es del 20-35% si usamos un dispositivo implantable. Uno de los últimos estudios realizados con Loop recorder en pacientes ≥ 70 años y con ≥ 1 de los factores de riesgo de HTA, DM, ictus previo o insuficiencia cardíaca a los que se les implanto este dispositivo durante 3 años detecto FA en hasta el 35% de los pacientes (Figura 9). Por lo que se ha planteado la detección de FA con monitorización electrocardiográfica continua usando el Loop recorder para prevenir ictus en los individuos de alto riesgo [91]. En definitiva, estos dispositivos parecen ser la modalidad más viable para los pacientes que necesitan seguimiento durante más de un mes, presentando una sensibilidad entre 96-100% y especificidad entre el 67-97%. [63].

Figura 9. Porcentaje de detección de FA con ECG y holter [91].



*ECG Electrocardiograma; Sec Segundos

Biomarcadores

También, se está planteando el uso de biomarcadores analíticos que serían lo más próximo a la individualización, pero es un método invasivo y con muchos costes [85].

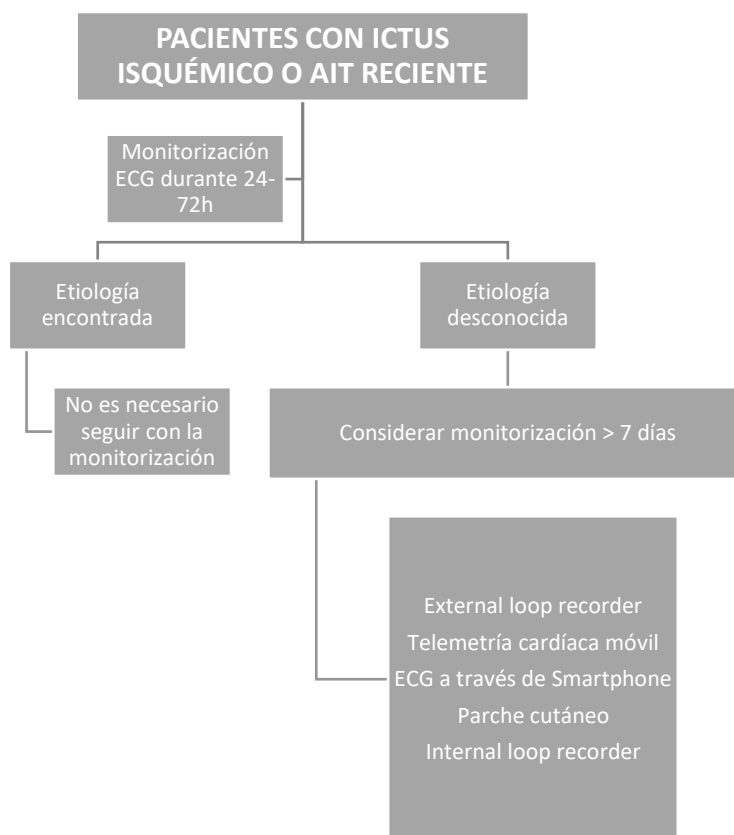
En las siguientes Figuras 10 y 11 se muestran diferentes ejemplos en referencia a cuando usar cada dispositivo.

Figura 10: Dispositivos usados en pacientes asintomáticos con alto riesgo de FA [63].



*ECG Electrocardiograma.

Figura 11: Dispositivos disponibles para monitorización en pacientes con ictus isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT) reciente [63].



*ECG Electrocardiograma.

5.3.8.3. Cómo debería realizarse el cribado activo de la fibrilación auricular?

Para ello, mostramos dos estrategias establecidas por dos grupos de trabajo importantes, el AF-Screen [11] y la ESC [6].

El algoritmo propuesto por la AF-Screen (Figura 12) indica que debemos cribar a aquellos pacientes mayores de 65 años en los centros de salud, las farmacias y en la población general. El cribado se realizará a través de la evaluación del pulso y posterior ECG en el caso de que sea arrítmico, el ECG simple, los dispositivos especiales (Smartwatch, Smartphone...), dispositivos externos o implantables, el holter o la monitorización posterior a un ictus [11].

Figura 12: Cribado de la FA propuesto por la AF-SCREEN [11].



*BP/PPG Presión arterial/Pletismografía; ECG Electrocardiograma; ESUS Ictus de origen desconocido.

La ESC también recomienda el cribado en Atención primaria, farmacias y en la comunidad. En la Tabla 4 se pueden ver las recomendaciones de cribado establecidas por la ESC.

Tabla 4: Recomendaciones de cribado de FA según la ESC [58].

Recomendaciones de cribado de FA ^a	Clase	Nivel
Cribado oportunista de FA ^a con palpación de pulso o tira de ritmo de ECG ^b en ≥ 65 años.	I	B
Interrogar los marcapasos y los desfibriladores automáticos implantables sobre episodios de alto riesgo de FA ^a .	I	B
Cuando se realiza un cribado de FA ^a , se recomienda que: <ul style="list-style-type: none"> Las personas que se sometan a la evaluación sean informadas sobre la importancia de la detección de FA^a. Se organice una plataforma estructurada para los casos con resultados positivos para confirmar el diagnóstico de FA^a y proporcionar una gestión óptima de los pacientes con FA^a confirmada. En un cribado positivo el diagnóstico definitivo de FA^a sólo se establece después de que el médico revise el registro del ECG^b y confirme la FA^a. 	I	B
El cribado sistemático con ECG ^b debería considerarse en individuos ≥ 75 años o pacientes con alto riesgo de ictus.	IIA	B

^a Fibrilación auricular; ^b Electrocardiograma.

5.3.8.4. Riesgos y beneficios del cribado

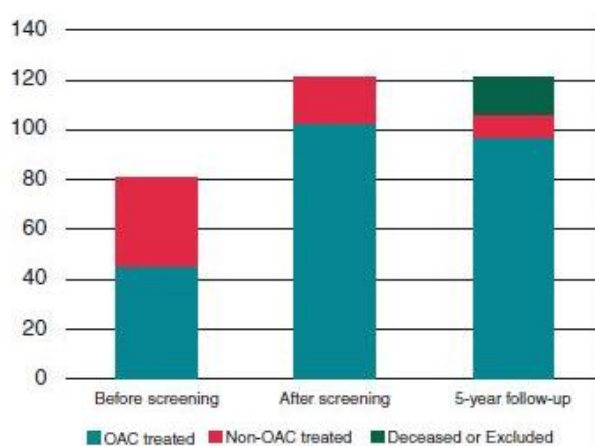
Tabla 5: Riesgos y beneficios del cribado de FA [58].

Riesgos	Beneficios
<ul style="list-style-type: none"> Resultados anómalos pueden causar ansiedad. La mala interpretación del ECG^a puede conducir a un sobrediagnóstico o sobretratamiento. El ECG^a puede detectar anomalías (verdaderas o falsas) que pueden conducir a pruebas invasivas y tratamientos que podrían producir daños potencialmente graves. 	<ul style="list-style-type: none"> Prevención de ictus/embolia sistémica usando anticoagulantes orales en pacientes de riesgo. Prevención/reversión del remodelado eléctrico y mecánico de la aurícula, trastornos hemodinámicos relacionados con la FA^b y de la miocardiopatía inducida por taquicardia auricular y ventricular. Prevención/reducción de la morbilidad, hospitalización y mortalidad asociada a la FA^b. Prevención de las enfermedades asociadas a la FA^b que se descubren y tratan como consecuencia de la detección precoz de la FA^b.

^a Electrocardiograma; ^b Fibrilación auricular.

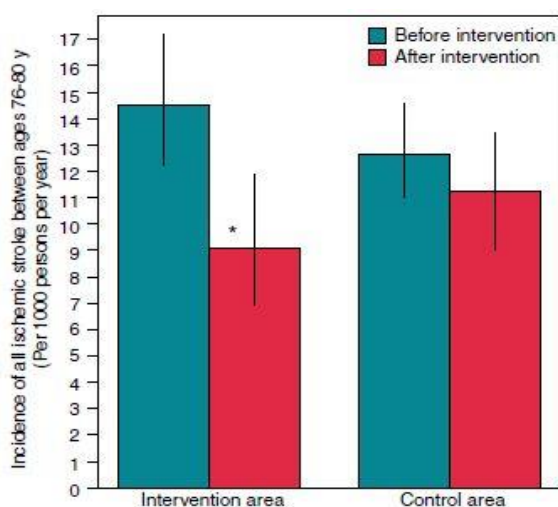
Como ejemplo de los beneficios del cribado de FA, cabe destacar un estudio publicado en 2020 [92]. En este estudio se realizó a todos los participantes un ECG de 12 derivaciones y 2 semanas de registro de ECG intermitente para detectar FA. A las FA detectadas se les aplicó terapia anticoagulante y se les realizó un seguimiento durante 5 años. Como resultados, incremento de forma importante el número de pacientes con FA tratados con anticoagulantes (Figura 13), y esto llevó a una reducción importante de los ictus isquémicos en el área de intervención después del cribado (Figura 14) [92].

Figura 13: Número de pacientes con FA y proporción de tratamiento anticoagulante durante el estudio [92].



*OAC Anticoagulación oral

Figura 14: Incidencia de ictus isquémico entre 76-80 años, antes y después del cribado de FA [92].



5.3.9. Escalas de riesgo de fibrilación auricular

Para detectar los pacientes de alto riesgo son necesarias las escalas de riesgo, pero actualmente, hay un número escaso de estudios que tienen como objetivo la creación de escalas para detectar FA. En la siguiente tabla se presentan las escalas de riesgo encontradas (Tabla 6). Se debe tener en cuenta que antes del planteamiento de este estudio (2017), solo existían cuatro estudios de escalas de riesgo.

Tabla 6: Escalas de riesgo de FA disponibles [12].

Año	Título del estudio	Pacientes	Fórmula aplicada
2009	Development of a risk score for Atrial Fibrillation in the community; The Framingham Heart Study [78]	4.764, 45-95 años	Escala para predecir el riesgo de FA ^a en 10 años
2013	Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction [93]	20.822 mujeres, edad media 50 años	Escala de riesgo de FA ^a con marcadores genéticos
2013	Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF Consortium [94]	18.556, 46-94 años	Escala para predecir el riesgo de FA ^a en 5 años
2016	Usefulness of CHADS ₂ and CHA ₂ DS ₂ VASc scores in the prediction of new-onset atrial fibrillation: a population-based study [81]	1.062.073, ≥ 50 años	Escalas CHADS ₂ y CHA ₂ DS ₂ VASc ^b para detectar FA ^a
2017	Incidence of atrial fibrillation and its risk prediction model based on a prospective urban Han Chinese cohort [95]	33.186, 45-85 años	Escala para predecir el riesgo de FA ^a en 10 años
2018	Risk score for prediction of 10-year atrial fibrillation: a community-based study [84]	150.000, ≥ 50 años	Escala para predecir el riesgo de FA ^a en 10 años
2018	Simple risk model and score for predicting of incident atrial fibrillation in Japanese [96]	96.841, 40-79 años	Escala para predecir el riesgo de FA ^a en 7 años
2020	Development of a risk score for atrial fibrillation in adults with diabetes mellitus (from the ACCORD Study) [97]	9.240, edad media 63 años	Escala de riesgo de FA ^a en 5 años

2020	Artificial intelligence-electrocardiography to predict incident atrial fibrillation: a population-based study [98]	1.936, edad media de 75,8 años	Modelo de inteligencia artificial sobre el ECG ^c para predecir FA ^a
2020	Assessment of a machine learning model applied to harmonized electronic health record data for the prediction of incident atrial fibrillation [99]	2.252.219, edad media 42,9 años	Modelo de aprendizaje automático aplicado a los registros electrónicos de salud para predecir FA ^a

^a Fibrilación auricular; ^b Escala de medición del riesgo de ictus; ^c Electrocardiograma

Development of a risk score for atrial fibrillation in the community; The Framingham Heart Study

Se examinaron 4.764 individuos del Framingham Heart Study de 45 a 95 años. Con la regresión de Cox se buscaron las variables clínicas relacionadas con la incidencia de FA a 10 años. Los análisis secundarios incorporaron datos ecocardiográficos para reclasificar el riesgo de FA de los individuos. Las variables que se asociaron con la FA incidente fueron la edad, el sexo, el soplo significativo, la insuficiencia cardíaca, la presión arterial sistólica, el tratamiento de la hipertensión, el índice de masa corporal y el intervalo PR electrocardiográfico. La incorporación adicional de características ecocardiográficas mejoró mínimamente la estadística. En conclusión, proporcionaron una puntuación para estimar el riesgo de FA con variables de fácil medición en atención primaria [78].

Limitaciones: Añade información ecocardiográfica no siempre disponible en todos los pacientes.

Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction

En este estudio se obtuvo y validó un nuevo modelo de predicción del riesgo de FA a partir de 32 posibles predictores del Estudio de Salud de la Mujer (WHS), sobre una cohorte de 20.822 mujeres sin enfermedad cardiovascular al inicio del estudio, seguidas prospectivamente para FA de novo. Se creó un puntaje de riesgo genético (GRS) compuesto por 12 alelos de riesgo en nueve loci y se evaluó el desempeño del modelo

en la cohorte de validación con y sin el GRS. El algoritmo incluyó variables de edad, peso, altura, presión arterial sistólica, consumo de alcohol y tabaquismo. En la cohorte de validación, este modelo obtuvo un índice C de discriminación de [0,718 (0,684-0,753); $p = 0,001$]. La adición de la puntuación genética al modelo del algoritmo de riesgo de FA de la WHS mejoró el índice C [0,741 (0,709-0,774); $p = 0,001$]. Se concluyó que, entre las mujeres sin enfermedad cardiovascular, este modelo simple de predicción del riesgo que utiliza marcadores fácilmente disponibles identificó a las mujeres en mayor riesgo de FA. La adición de información genética resultó en mejoras modestas en la precisión predictiva [93].

Limitaciones: Es un estudio poco representativo de la población ya que solo se realiza en mujeres. Además, añade información genética no disponible en la mayoría de los casos.

Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium

Se recolectaron datos a nivel individual de 3 grandes cohortes en los Estados Unidos (ARIC, CHS y FHS), incluyendo 18.556 hombres y mujeres de 46 a 94 años, que se combinaron para derivar en modelos predictivos de FA utilizando variables clínicas. Este modelo predictivo simple de 5 años de seguimiento incluyó las variables de edad, raza, altura, peso, presión arterial sistólica y diastólica, tabaquismo, uso de medicación antihipertensiva, diabetes y antecedentes de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca con buenos resultados de discriminación (estadística C 0,765; intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0,748 a 0,781). En conclusión, se predijo adecuadamente la FA en diversas poblaciones de Estados Unidos y Europa gracias a este modelo de riesgo que incluye variables fácilmente disponibles en los entornos de atención primaria [94].

Usefulness of CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc scores in the prediction of new-onset atrial fibrillation: a population-based study

Cohorte de 1.062.073 pacientes de ≥ 50 años sin FA diagnosticada antes del 2012. Se aplicó la escala CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc para cada uno de los participantes y fueron

seguidos hasta finales de 2014 detectando la densidad de incidencia de FA. Se observó que la densidad de incidencia de FA aumentaba con cada punto de incremento de la escala CHA₂DS₂VASc. La Hazard ratio (HR) de FA fue de 1,57 (IC95%, 1,56-1,58) por cada aumento de 1 punto en la puntuación CHA₂DS₂VASc. Los resultados fueron similares para la puntuación CHADS₂. Por lo que se concluyó que las puntuaciones CHADS₂ y CHA₂DS₂VASc están directamente asociadas con la incidencia de FA de novo y tienen un rendimiento relativamente alto para la predicción de la FA [81].

Incidence of atrial fibrillation and its risk prediction model based on a prospective urban Han Chinese cohort

Se incluyeron en esta cohorte un total de 33.186 participantes de entre 45 y 85 años, sin FA previa. Se utilizaron modelos de regresión de Cox para desarrollar el modelo de predicción de FA y se analizó el índice de discriminación del modelo. Se desarrollaron tres modelos de predicción para estimar el riesgo de FA incidente: edad, sexo, antecedentes de enfermedad coronaria e hipertensión como predictores para el Modelo simple; ondas izquierdas de gran amplitud y latidos prematuros agregados para el Modelo de ECG; y la edad, sexo, antecedentes de cardiopatía coronaria y la variabilidad visita a visita (VVV) en PAS y PAD como predictores del Modelo VVV. La calibración de los modelos osciló entre 1,001 y 1,004. Las curvas ROC para cada modelo fueron 78%, 80% y 82% respectivamente. En conclusión, se identificaron predictores de FA incidente y modelos de predicción de FA con variables disponibles en atención primaria [95].

Risk score for prediction of 10-year atrial fibrillation: a community-based study

Se siguieron durante 10 años 150.000 pacientes de ≥ 50 años del Maccabi Healthcare Services, una de las organizaciones de mantenimiento de la Salud en Israel. Se separaron 2 / 3 de la población en la Cohorte de derivación y 1 / 3 en la de Cohorte de validación. Las tasas acumuladas de incidencia de FA para las cohortes de derivación y validación fueron de 5,8% a los 10 años. Se utilizó la regresión multivariante de Cox para estimar los factores de riesgo de FA para derivar en la ecuación de riesgo. Los modelos finales incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, IMC, antecedentes de HTA tratada, PAS

≥ 160 mmHg, enfermedad pulmonar crónica, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca y enfermedad inflamatoria. En conclusión, se proporcionó una puntuación de predicción del riesgo de FA a 10 años para seleccionar pacientes con mayor riesgo, prevenir los factores de riesgo modificables y detectar FA paroxística [84].

Simple risk model and score for predicting of incident atrial fibrillation in Japanese

Se incluyeron 96.841 pacientes de entre 40 y 79 años, durante 2008-2014. Con la regresión de Cox se obtuvo un modelo de predicción de FA a 7 años (Modelo simple) que incluyó las variables de edad, circunferencia de cintura, PAD, consumo de alcohol, FC y soplo cardíaco, con buena discriminación (Estadístico C 0,77). En el modelo de adición se incluyeron las variables del ECG (Modelo añadido) de hipertrofia ventricular izquierda, el agrandamiento auricular y la contracción auricular y ventricular prematura, mejorando significativamente la discriminación general del modelo (estadística C 0,78; IC95%, 0,031-0,099). Las puntuaciones de riesgo derivadas de los dos modelos, respectivamente, mostraron una aproximación de la probabilidad observada y predicha para cada puntuación, de manera que participantes con puntuación 4 o 9 puntos tenían, respectivamente, 1% y 5% de probabilidad prevista de incidencia de FA de novo en 7 años. En conclusión, se desarrolló un modelo de riesgo de FA a 7 años para FA de novo utilizando factores clínicos habitualmente disponibles en atención primaria [96].

Limitaciones: Una de las limitaciones del estudio es la edad, ya que se estudia hasta los 79 años.

Development of a risk score for atrial fibrillation in adults with diabetes mellitus (from the ACCORD Study)

Se estudiaron 9.240 sujetos norteamericanos diabéticos de edad media 63 años. Mediante la regresión de Cox se creó una escala de riesgo de predicción de FA en 5 años de seguimiento en pacientes con DM; el 18% desarrollaron FA. En el modelo de predicción de riesgo, se incluyeron como predictores la edad, el sexo, la raza, el IMC, la insuficiencia cardíaca, la PAD, los triglicéridos, la hemoglobina glicada, la duración de la

DM, el nivel de creatinina sérica y la medicación para la HTA. En conclusión, se creó una escala de riesgo de FA en pacientes diabéticos [97].

Limitaciones: Escala de riesgo de FA exclusivamente para pacientes diabéticos.

Artificial intelligence-electrocardiography to predict incident atrial fibrillation: a population-based study

Este modelo usa algoritmos de inteligencia artificial aplicados a la electrocardiografía y la escala CHARGE-AF para detectar FA. El presente trabajo analiza el potencial de la inteligencia artificial aplicada al ECG (IA-ECG AF) como predictor de episodios futuros de FA en un seguimiento a largo plazo. La IA aplicada al ECG ha demostrado ser una poderosa herramienta a la hora de detectar la marca electrocardiográfica del riesgo latente de FA durante el ritmo sinusal, con datos publicados que hablan de un área bajo la curva (AUC) de 0,87 en el mes siguiente a la realización del ECG. La predicción de riesgo de FA futura se basó en un único resultado del modelo IA-ECG AF y la escala CHARGE-AF [94] calculados para cada participante en la visita basal. Mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox se analizó el valor pronóstico independiente y la interacción entre el modelo de FA con IA-ECG y la escala CHARGE-AF. Tanto el modelo de IA-ECG (HR 1,76) como la escala CHARGE-AF (HR 1,90) predijeron de forma independiente la FA sin interacción significativa ($p = 0,54$). El estadístico C fue de 0,69 para el modelo AI-ECG, 0,69 para la escala CHARGE-AF y 0,72 para el combinado. Concluyen que tanto el modelo de inteligencia artificial basado en el ECG como la escala CHARGE-AF predijeron de forma independiente la aparición de FA. Sin embargo, la inteligencia artificial permite valorar el riesgo de FA con un único test y sin la necesidad de extracción laboriosa de datos [98].

Limitaciones: dificultad para aplicar los resultados a poblaciones más jóvenes con una menor prevalencia de FA (edad media del estudio 75 años) o con diferentes características a la población sobre la que se deriva.

Assessment of a machine learning model applied to harmonized electronic health record data for the prediction of incident atrial fibrillation

El modelo de aprendizaje automático utilizó 200 características de los registros de salud electrónicos más comunes, incluidas la edad y el sexo. El sobremuestreo aleatorio proporcionó una predicción óptima de FA incidente en 6 meses con un AUC de 0,800 y una puntuación F1 de 0,110. Este modelo funcionó solo ligeramente mejor que un modelo de regresión logística más básico compuesto por factores de riesgo clínicos conocidos para FA, que tenía un AUC de 0,794. Los enfoques de aprendizaje automático para los datos de registros médicos electrónicos ofrecen un método prometedor para mejorar la predicción del riesgo de FA incidente, pero se necesitan más trabajos para mostrar una mejora más allá de los factores de riesgo estándar [99].

Limitaciones: el ser un nuevo modelo de aprendizaje automático que usa datos de los registros electrónicos del paciente, siendo el único estudio que existe, por lo que se necesitan más trabajos.

5.3.10. Relación entre fibrilación auricular, ictus y demencia

La incidencia de demencia se duplicará cada 5,9 años de edad, con un aumento esperado de 75,6 millones para 2030 y 135,46 millones para 2050. De esta manera, la FA y la demencia, solas o en combinación, serán una de las principales cargas sanitarias y económicas de la población europea. Los estudios en la población general han demostrado que un mayor riesgo de FA se relaciona con una mayor puntuación de la escala CHA₂DS₂VASc, mayor incidencia de ictus y con un alto riesgo de deterioro cognitivo como factor de riesgo independiente con o sin antecedentes de ictus. Se conoce que un tercio de las personas con deterioro cognitivo leve (DCL) desarrollarán la enfermedad de Alzheimer 3 años después del diagnóstico de FA. Por lo que la FA confiere de un 40% a un 50% más de riesgo de Alzheimer y de demencia, independientemente de la presencia de ictus [100].

Como ya se ha comentado, hay evidencia de que un mayor riesgo de FA se relaciona con un mayor riesgo de demencia [HR 4,10 IC95% 1,80-9,10] y 2,6 veces mayor riesgo de ictus silente. Estos ictus silentes permanecen sin ser detectados en la mayoría de los

casos, pero con el tiempo pueden conducir o agravar el deterioro cognitivo preexistente [57].

La relación entre FA y demencia es compleja, ya que ambos comparten similitudes epidemiológicas y varios factores de riesgo como edad avanzada, HTA, DM, dislipemia, apnea del sueño, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, obesidad, inactividad física y consumo excesivo de alcohol [101]. Por lo tanto, es pertinente cuestionar si la asociación entre FA y deterioro cognitivo / demencia podría explicarse por una fisiopatología compartida o si la FA está implicada en la vía causal. La asociación entre FA y deterioro cognitivo / demencia parece persistir incluso después de ajustar por factores de riesgo conocidos y es más fuerte en pacientes más jóvenes en comparación con pacientes mayores con una mayor carga de factores de riesgo compartidos, lo que no sería de esperar si la asociación fuera puramente debida a la confusión [102,103].

La FA, el ictus isquémico y la demencia parecen interrelacionados etiopatogénicamente: la FA desconocida está presente en aproximadamente un tercio de los ictus isquémicos y es un factor independiente en el riesgo de sufrir deterioro cognitivo. Así, sola o en combinación, tendrá un gran impacto económico en la salud de la población europea. En cuanto a la fisiopatología, se sugieren diferentes causas en referencia al incremento del deterioro cognitivo en pacientes con FA [100,104-107]:

- a. Hemodinámicas: por reducción del gasto cardíaco e hipoperfusión cerebral, deterioro de la autorregulación compensatoria y descenso del flujo arterial cerebral diastólico.
- b. Inflamación y trombosis: se han relacionado los biomarcadores inflamatorios de riesgo protombótico (interleuquina 6, proteína C reactiva, CD40L, fibrinógeno), de riesgo isquémico (Factor de von Willebrand y el factor de necrosis tumoral α), la elevación del dímero D y los complejos trombina-antitrombina con la FA y posterior evolución a demencia.
- c. El daño vascular cerebral, con hipoxia local, el daño neurológico oxidativo asociado y el aumento de citoquinas inflamatorias, pueden conducir a aumentar la

producción de la proteína precursora del amiloide, que resulta en la enfermedad de Alzheimer.

- d. La isquemia cerebral silente, presente en el 90% de los pacientes con FA, se asocia con una mayor disminución de la función cognitiva.
- e. Volúmenes cerebrales más bajos se observan en personas con FA, con mayor reducción en la materia gris por hipoperfusión cerebral.
- f. Las microhemorragias cerebrales se relacionan con la función cognitiva global.

Uno de nuestros principales objetivos debería ser diagnosticar la FA e iniciar un tratamiento antitrombótico de forma precoz, puesto que episodios sin identificar pueden llevar a producir complicaciones a medio plazo, bien por microembolias cerebrales, bien por alteraciones en la hemodinámica cardiovascular [100].

Varios estudios observacionales, prospectivos y retrospectivos respaldan que la anticoagulación en pacientes con FA puede reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, parece ser que indiferente para los fármacos AVK y los ACODs [75]. Además, la disminución de la calidad del control de la anticoagulación, se ha asociado con un mayor riesgo de demencia [104]. Sin embargo, aún no se ha probado si la anticoagulación reduce el deterioro cognitivo y la demencia en pacientes con FA en base a ensayos aleatorios [108].

Las nuevas prioridades apuntan hacia la identificación de los individuos en alto riesgo de sufrir una FA para evaluar su efectividad en la detección de ictus y deterioro cognitivo. Por lo tanto, se recomienda evaluar anualmente a todas las personas con FA y que todos los pacientes con disfunción cognitiva sean examinados para la FA. En la actualidad, no se conoce el mejor método diagnóstico ni tratamiento aplicados a la FA para prevenir la progresión del deterioro cognitivo, lo que establece la necesidad de investigaciones futuras.

5.4. Problematización

5.4.1. Magnitud del problema de la fibrilación auricular

A pesar de los progresos en el tratamiento de los pacientes con FA, esta arritmia se asocia a un mayor riesgo de ictus, deterioro cognitivo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita y morbilidad [21, 109-112]. Además, es un grave problema de salud pública al generar importantes costes sanitarios [113,114].

La prevalencia del ictus en Europa es del 34% con una tasa de incidencia de 147 por 1.000 personas / año (Tabla 7) y se conoce que la FA aumenta el riesgo de ictus de 3 a 5 veces [115]. Los tromboembolismos cardíacos secundarios a la FA son responsables de 1 / 3 de los ictus isquémicos [116] y se cree que el número de ictus isquémicos relacionados con la FA en personas > 80 años se triplicará en los próximos años (2010-2060) [117]. En muchos pacientes, el ictus puede ser la primera manifestación de una FA y además, estos ictus son más invalidantes y graves, teniendo mayor riesgo de institucionalización, mortalidad y discapacidad que los ictus isquémicos de otras causas. Debemos tener en cuenta, que estos pacientes con frecuencia son mayores que los que presentan un ictus sin FA [118,119], por lo tanto, está claro que los costes generados de la FA están incrementando rápidamente siendo un grave problema de salud [120].

Tabla 7. Densidad de incidencia y letalidad del ictus en Europa [4].

País	Periodo de estudio	Densidad de incidencia	Letalidad
España	2004-2006	116 ♂, 66 ♀	
Portugal	1998-2000 2009-2011	261 203	
Inglaterra	1981-1984 2002-2004	227 162	17,8% 17,2%
Alemania	1995-1996 2009-2010	176 ♂, 130 ♀ 127 ♂, 117 ♀	
Estonia	1991-1993 2001-2003	230 188	30% 26%

Italia	1989	177	31%
	2004-2005	126	19%
	2004-2008	100	16%
Dinamarca	1972-1974	85	
	1989-1990	106	
Francia	1985-1989	81	17,8%
	2000-2006	107	10,0%
Suecia	1983-1985	134	15,4%
	1993-1995	158	15,4%
	2001-2002	144	14,3%
Polonia	1991-1992	111	43%
	2005	129	14,9%

Según un estudio internacional, entre el 2% y el 4% de los pacientes que acudieron a urgencias con FA sufrieron un ictus en el plazo de un año en Europa [121]. Los estudios de cribado también mostraron que entre el 10% y el 66% de las personas con FA eran casos previamente desconocidos [8, 122, 123]. Esto supone que existe un infradiagnóstico y/o déficit de intervención importante en Europa, con lo que unas mejores tasas de detección de la FA podrían suponer mejoras en la prevención primaria [4].

Como consecuencia del envejecimiento de la población europea y la estrecha asociación entre FA y edad cabe esperar un aumento de la prevalencia de FA [117]. Por consiguiente, la FA forma una parte importante de las directrices europeas y la mayoría de las directrices nacionales sobre ictus, tanto en lo que respecta a la prevención primaria como a la secundaria. Junto con la deseada mejora de las tasas de supervivencia, cada vez hay un mayor número de personas que viven con las secuelas de un ictus y necesitan asistencia de apoyo y rehabilitación especializados, lo que conlleva una carga creciente de ictus para las familias, las sociedades y los sistemas sanitarios [4].

Actualmente, no disponemos de técnicas efectivas para el diagnóstico de FA con el objetivo de reducir el riesgo de ictus [18]. De momento, las recomendaciones actuales

se basan en el control adecuado de los factores de riesgo cardiovascular y la rápida detección de FA como factor de riesgo del ictus. Los estudios sobre escalas de riesgo de FA son escasos, por lo que es importante obtener una técnica coste-efectiva y fácil de aplicar en la consulta diaria, con la que poder detectar la FA antes de que se produzca el ictus.

5.4.2. Motivos para detectar individuos de alto riesgo de fibrilación auricular

En Catalunya, cada año hay 13.000 nuevos ictus y 3.800 muertes por el ictus. Se trata de la primera causa de muerte en mujeres y la tercera en hombres. El coste de la factura sanitaria en 2015 a causa del ictus en Catalunya fue de 786 millones de euros [124] y el coste total medio del ingreso hospitalario de una persona con ictus en España es de unos 9.000€. A ello habría que sumarle los costes indirectos debidos a la pérdida de productividad por discapacidad o muerte prematura y otros costes directos no sanitarios o sociales. Todo ello hace que el coste total del ictus se estime en unos 6.000 millones de euros anuales, lo que representa un 5% del gasto sanitario público español [125].

Uno de los objetivos más importante actualmente es detectar la FA de forma precoz antes de que se produzca un ictus, ya que el ictus genera importantes costes sanitarios, incrementa la carga familiar, aumenta la mortalidad y la comorbilidad. Para ello es imprescindible detectar aquellos sujetos de mayor riesgo de FA.

Se han detectado diversos factores de riesgo de FA, entre ellos la DM y la HTA se han postulado como dos de los más importantes, además, aumentan el riesgo de la mayoría de enfermedades cardiovasculares. Por lo que todos los pacientes diabéticos e hipertensos deberían ser cribados para detectar FA de forma precoz. Pero de todas formas, los diferentes métodos de cribado no han demostrado un impacto en la incidencia del ictus y las nuevas estrategias se dirigen a la detección de individuos de alto riesgo cardiovascular.

Un ejemplo de estudio para detectar pacientes de alto riesgo de FA sobre los que aplicar una estrategia de cribado es el STROKESTOP II. En este estudio a los pacientes sin FA conocida se les analizaron los niveles de NT-proBNP y se separaron en bajo riesgo (< 125) o alto riesgo (> 125). A los de bajo riesgo se les realizó un único ECG y a los de alto

riesgo se les ofreció un cribado con ECG extendido (registro intermitente durante dos semanas cuatro veces al día mediante dispositivo Zenicor). En el grupo de bajo riesgo solo un paciente fue diagnosticado de FA. En cambio, en el grupo de alto riesgo se detectó FA en el 4,4% de los pacientes (IC95% 3,7-5,1). En estos pacientes se inició OAC para prevenir un ictus futuro [126]. Por lo que este es un claro ejemplo de la importancia de detectar los pacientes de alto riesgo sobre los que aplicar las medidas de cribado más efectivas para detectar FA, anticoagular al paciente y evitar el ictus y sus consecuencias peores.

No obstante, se necesitan más estudios en referencia a cómo detectar pacientes de alto riesgo de FA, ya sea a partir de escalas de riesgo u otros mecanismos existentes sobre los que poder aplicar un cribado, lo más pronto posible, así como administrar medidas preventivas antes de que aparezca un evento peor.

5.4.3. Por qué el estudio de la fibrilación auricular en las Terres de l'Ebre?

Las TE es una población rural en progresivo envejecimiento diferente al resto de Catalunya en la cual no se disponía de estudios de enfermedades cardiovasculares antes del 2012. Los diferentes indicadores del territorio de estudio reflejan el mayor porcentaje de envejecimiento y dependencia en las TE (Tabla 8), con un índice de envejecimiento superior en el territorio (155) vs Cataluña (119,3) vs España (118,43) [127]. Como ya se ha comentado previamente, la FA está directamente relacionada con el envejecimiento de la población, por lo que consideramos importante realizar un estudio de FA en el territorio más envejecido de Catalunya.

La prevalencia de HTA y DM en mayores de 60 años en las TE es del 66% y 27% respectivamente [15], siendo mayor que en España [14,17]. La prevalencia total de FA en mayores de 60 años es del 10,9% [26], siendo también mayor que en España [8]. En los estudios realizados en las Terres de l'Ebre, se ha objetivado que el 20,1% presentan FA desconocida previamente, el 23,5% de los diagnosticados no reciben tratamiento con anticoagulación oral y además en un tercio de los pacientes la anticoagulación es iniciada después de una complicación vascular [15]. Lo que refuerza la necesidad de

realizar un estudio para detectar los pacientes en alto riesgo de FA sobre los que realizar el cribado para así evitar eventos peores.

Tabla 8: Índice de envejecimiento por comarcas. Catalunya 2018 (Idescat 2019) [127].

	% ≥ 65 años	Índice envejecimiento	Índice dependencia ≥ 65 años	Índice de dependencia global
Metropolità	18,9	122,2	28,8	52,4
Comarques gironines	17,97	108,2	27,5	52,9
Camp de Tarragona	17,39	103,6	26,4	51,9
Terres de l'Ebre	22,34	155	35,3	58,1
Ponent	19,02	121,3	29,1	53,2
Comarques Centrals	19,67	123	30,6	55,4
Alt Pirineu i Aran	20,14	149,3	30,3	50,7
Penedès	17,91	106,8	27,4	53,1
Catalunya	18,79	119,3	28,7	52,7

Des de hace unos años se empezó el estudio de las enfermedades cardiovasculares en el territorio.

El estudio EBRICUS (Epidemiología del primer episodio de ictus: incidencia, abordaje clínico, pronóstico de supervivencia y años potenciales de vida perdidos 2006-2011), permitió conocer cómo se manejaba el paciente con FA en las TE, la prevalencia de FA en población ≥ 60 años, el número de pacientes con FA tratados con anticoagulantes y su TTR ≥ 60% (tiempo en rango terapéutico). En uno de los artículos publicados a partir de este estudio (AFABE) ya se constató que los dos factores de riesgo más importantes para la FA en los pacientes en las TE eran la HTA y la DM, que había un gran número de FA no diagnosticadas y de pacientes no tratados correctamente [13,26].

Posteriormente, se realizó un estudio sobre el circuito asistencial de la FA en el territorio [112] que nos permitió estudiar los costes que generaba la atención del paciente diabético e hipertenso en nuestra zona. Se constataron datos importantes como que el 68,3% de las FA eran diagnosticadas des de la atención primaria, el tiempo medio entre el diagnóstico y el inicio de la anticoagulación era de 41,1 días y que para tener un rango adecuado de INR (2-3) se tardaron 24,5 días. Cabe destacar que de los pacientes que

fueron tratados con anticoagulantes el 32,7% tenían un tiempo en rango terapéutico (TTR) < 60 y el 23,5% de los pacientes con FA no recibieron tratamiento con OAC [112]. Esto nos permitió conocer cómo se estaba tratando la FA en el territorio con el objetivo de evitar un ictus destacando un importante retraso en el inicio de la anticoagulación.

Seguidamente se inició el estudio de la asociación entre FA e Ictus [9] donde se objetivó que en el 24% de pacientes con un episodio de ictus se les diagnosticaba una FA desconocida previamente. Gracias a estos resultados se planteó la necesidad de medidas de cribado de la FA iniciando la campaña a nivel de Catalunya *“Pren-te el pols”*; ya en ese momento se estaba recomendando el cribado de FA a través del pulso a nivel europeo [22]. Esta campaña tenía como objetivos dar a conocer la relación entre tener FA y la posibilidad de padecer un ictus, movilizar las personas ≥ 60 años a tomarse el pulso y generar cultura para que se convirtiese en un hábito. Se consiguió que en población ≥ 60 años fuera un indicador de riesgo y proceso en la pantalla E-CAP (programa informático usado en atención primaria en Catalunya) que actualmente se utiliza de forma activa.

Siguiendo con el cribado, el próximo estudio se centró en comparar el cribado oportunista con el cribado *“case finding”*, sin resultados significativos.

Se participó en las *“Pautas para la armonización del uso de los anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en los pacientes con fibrilación auricular en Cataluña”* que es el protocolo usado para la anticoagulación en Cataluña con tal de evitar un evento tromboembólico [128].

En 2015 se inició la participación activa en el estudio AFRICAT *“Atrial Fibrillation Research in CATalonia: sequential clinic-electro-biological screening among high risk individuals”* con financiación de “La Marató de TV3” [43]. Este estudio integra información clínica, biológica (biomarcadores) y criterios electrocardiográficos, para mejorar la efectividad en el diagnóstico de FA. Las conclusiones provisionales de este estudio muestran resultados prometedores en población de alto riesgo, duplicando el porcentaje de FA conocida.

Además, participamos con la AF-SCREEN en un estudio que relaciona la FA con la demencia. El objetivo de este estudio es explorar la relación entre la FA y la disfunción cognitiva e identificar lagunas de conocimiento, a fin de prevenir o retrasar la aparición del deterioro cognitivo y la demencia asociados con la FA. Dado que el deterioro cognitivo es un precursor de la demencia, existe la oportunidad de identificar tratamientos específicos para la FA que retrasen la trayectoria del deterioro cognitivo y así prevenir la demencia en pacientes con FA [11].

Ante los resultados obtenidos en la participación de los diferentes estudios, consideramos necesario mejorar el cribado de la FA para obtener mejores resultados en su efectividad, tener información sobre qué individuos de alto riesgo cribar, con qué métodos y con qué carga de FA anticoagular.

6. HIPÓTESIS

6.1. Hipótesis del primer artículo

H₀: No existen factores de riesgo pronósticos que identifiquen individuos hipertensos y diabéticos con un mayor riesgo de sufrir una FA.

H₁: Existen factores de riesgo pronósticos que identifiquen individuos hipertensos y diabéticos con un mayor riesgo de sufrir una FA.

6.2. Hipótesis del segundo artículo

H₀: No existen factores de riesgo pronósticos que identifiquen individuos en la población general con un mayor riesgo de sufrir una FA.

H₁: Existen factores de riesgo pronósticos que identifiquen individuos en la población general con un mayor riesgo de sufrir una FA.

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivos principales

- Desarrollar un score clínico para estratificar el riesgo de sufrir una FA entre pacientes diabéticos e hipertensos.
- Investigar la posible relación entre la incidencia de comorbilidad cardiovascular, especialmente ictus isquémico, y los diferentes estratos de riesgo de FA.
- Validar el score clínico obtenido de pacientes con HTA y DM en la población general ≥ 65 años.
- Evaluar el score clínico de riesgo de FA y su relación con la incidencia de ictus isquémico y la prevalencia de deterioro cognitivo en la población general ≥ 65 años.

7.2. Objetivos secundarios

- Identificar las variables clínicas pronósticas relacionadas con la incidencia de FA.
- Identificar la presencia de posibles diferencias según género en la incidencia de FA.
- Identificar la presencia de posibles diferencias en la prevalencia de deterioro cognitivo según el riesgo estratificado de FA.
- Evaluar la posible relación entre el riesgo de FA y la escala Rankin, Pfeiffer y NIHSS.
- Identificar posibles subgrupos de riesgo en los que priorizar la disponibilidad de programas de detección y tratamiento para abordar los factores de riesgo asociados a la incidencia de FA.
- Calcular las tasas de mortalidad por cualquier causa entre subgrupos de riesgo.
- Comparar el modelo clínico obtenido con otros modelos en población mundial, si los hubiera.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Los dos artículos cumplen con los STROBE estándares para estudios de cohortes [129].

Diseño, población de referencia y período de estudio

El *primer artículo* es un estudio observacional, comunitario, muticéntrico y retrospectivo de una cohorte de 8.237 pacientes diabéticos e hipertensos de las TE en el periodo del 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2017. El seguimiento se realizó hasta la muerte del paciente o hasta el final del estudio (31 de diciembre del 2017).

El *segundo artículo* es un estudio observacional, comunitario, multicéntrico y retrospectivo, de la población ≥ 65 años de las TE (46.706) en el periodo del 1 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2018. El seguimiento se realizó hasta la muerte del paciente o hasta el final del estudio (31 de diciembre del 2018).

Ámbito de estudio

Se realizó en atención primaria en la región de las TE. Las TE son un territorio del sur de Cataluña (España) formado por las comarcas del Baix Ebre, el Montsià, la Terra Alta y la Ribera d'Ebre (Figura 15). Su territorio, con 3.308,45 km² representa más del 52% de la superficie de la provincia de Tarragona y más del 10% de la de Cataluña. Está constituido por 52 municipios en los que viven 178.387 habitantes. La población se caracteriza por ser envejecida predominantemente rural, con un 16,11% de la población inmigrante y con un índice de envejecimiento en el territorio de 155 (Idescat 2019) [124]. Des de las zonas rurales hasta el Hospital de referencia pueden haber trayectos de más de 1 hora. Hay once áreas básicas de salud, dos hospitales comarcales (Hospital Comarcal d'Ampostà y Hospital Comarcal de Móra d'Ebre) y un hospital de referencia (Hospital de Tortosa Verge de la Cinta).

Figura 15: Regió de las Terres de l'Ebre [123].



Recogida de datos y fuente de información

Las fuentes de información utilizadas para la recogida de datos de este proyecto fueron:

- Registro Administrativo del Instituto Catalán de la Salud (ICS) del Servicio de Atención Primaria de las TE. Es un registro de todos los pacientes inscritos por el médico de familia y de los datos de la información clínica de atención primaria (E-CAP) y hospitalaria (E-SAP) incluidos datos demográficos, clínicos, síntomas, investigaciones, diagnósticos, comorbilidades, medicación prescrita, derivaciones a atención secundaria o terciaria y estado (vivo / muerto). La base de datos del ICS cubría aproximadamente el 98% de la población de las TE en el momento del estudio.
- Historia Clínica Compartida de Cataluña (HC3) (CatSalut, Departamento de Salud): Conjunto de datos de pacientes de Cataluña, que incluye datos demográficos y clínicos de todos los ingresos hospitalarios y ambulatorios de los hospitales de Cataluña.

Una vez recogidos, se cruzaron los datos de los pacientes entre los diferentes registros para la identificación tanto de posibles duplicidades como perdidas. La información

recogida en este trabajo se introdujo en un ordenador personal con una base de datos específica procediéndose a un control de calidad específico mediante programas que permitieron detectar básicamente errores puramente de transcripción e inconsistencias entre los valores de las variables recogidas. Se realizaron explotaciones trimestrales descriptivas para detectar posibles desviaciones y errores, valores perdidos y obtener un control del estado de investigación. En los ficheros se hizo constar el tipo de variable y la etiqueta, de tal manera que se identificaron con facilidad los posibles datos perdidos.

Criterios de inclusión y exclusión

Primer artículo

En el sistema electrónico E-CAP se define la HTA como la elevación persistente de los niveles de PAS ≥ 140 y / o PAD ≥ 90 mmHg en personas de más de 18 años y se registra con los códigos I10-15. Se define DM2 como glucemia basal ≥ 126 mg/dL o glucemia a las 2 horas del test de tolerancia oral a la glucosa ≥ 200 mg/dL o HbA1c $\geq 6,5\%$ en dos ocasiones; en una sola ocasión si se presenta una glicemia al azar ≥ 200 acompañada de síntomas típicos. La DM se registra con el código E11-14. La FA se define según los criterios de la CIE-11 y se registra con el código I48. El ictus se registra con el código 8B11.

Para los criterios de inclusión, a partir de los códigos de registro HTA y DM se identificó la población diana y seguidamente se incluyeron los pacientes con residencia en el territorio e historia clínica activa en cualquiera de los centros de atención primaria de las TE. El 98,2% de la población censada en las TE dispone de historia clínica activa en cualquiera de los centros de atención primaria del territorio. Todos los centros de atención primaria de nuestra zona son gestionados por el ICS.

En los criterios de exclusión se incorporaron, además de los pacientes que no estaban en los de inclusión, a los que tenían un registro previo de FA ya fuese activo o inactivo y los nuevos diagnósticos que se realizaron a personas trasladadas no residentes en el territorio.

Segundo artículo

Las variables principales se definen según los criterios de la CIE-11. La FA se registra con el código I48, el ictus con el código 8B11 y la demencia con el código 6D80-86.

Para los criterios de inclusión se detectaron pacientes ≥ 65 años con historia clínica activa en cualquiera de los centros de salud del territorio con información accesible a través de la HC3, sin FA previa, con residencia en el territorio y asignación a alguno de los equipos de atención primaria del mismo.

En los criterios de exclusión se incorporaron los pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión.

Variables de estudio

Primer artículo

Se incluyeron variables independientes sociodemográficas (género y edad), de grado de control (peso, talla, IMC, PA, FC, filtrado glomerular y hemoglobina glicada), de hábitos tóxicos (tabaco), clínicas (demencia, hipercolesterolemia, infarto de miocardio, vasculopatía, valvulopatía, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo, insuficiencia renal crónica y neoplasia maligna), tipo y número de fármacos activos (insulina, antidiabéticos orales, beta-bloqueantes, calcio antagonistas, IECA-ARAI y diuréticos) y escala CHA₂DS₂VASc (Tabla 9). Se hizo seguimiento de las distintas variables hasta el *primary outcome* de FA. Como *secondary outcome* se registraron la incidencia de ictus y la mortalidad por cualquier causa.

Todos los casos de FA de novo fueron confirmados por el servicio de Cardiología referente a partir de la revisión de los registros del paciente en la HC3. El ictus fue considerado si la historia clínica del paciente incluía el registro del diagnóstico en los antecedentes clínicos de la HC3. Los dos diagnósticos fueron chequeados por dos investigadores independientes. Si no había coincidencia, se intentaba resolver por revisión del E-CAP en las fechas de registro del ictus y / o por entrevista clínica directa al paciente o familia.

Segundo artículo

Se incluyeron como variables independientes sociodemográficas (género, edad), de

grado de control (peso, IMC, FC, hemoglobina glicada), clínicas (HTA, DM, infarto de miocardio, vasculopatía, valvulopatía, insuficiencia renal), fármacos (estatinas, anticoagulantes), escalas de Charlson, NIHSS, Rankin, CHA₂DS₂VASc y Pfeiffer, registro como Paciente crónico complejo (PCC), número de visitas a AP o hospital y si se institucionalizó en estadio prolongado (≥ 3 meses) (Tabla 9).

Se hizo seguimiento de las distintas variables hasta el primary outcome de FA. Como *secondary outcome* se registraron la incidencia de ictus, la prevalencia de deterioro cognitivo y la mortalidad por cualquier causa.

Todos los casos de FA de novo fueron confirmados por el servicio de Cardiología referente a partir de la revisión de los registros del paciente en la historia clínica compartida (HC3). El ictus y/o la demencia fueron considerados si la historia clínica del paciente incluía el registro del diagnóstico en los antecedentes clínicos de la HC3. Los dos diagnósticos fueron chequeados por dos investigadores independientes. Si no había coincidencia, se intentaba resolver por revisión del E-CAP en las fechas de registro del ictus y/o demencia, o por entrevista clínica directa al paciente o familia. En cada cuartil, los diagnósticos de deterioro cognitivo y demencia se obtuvieron de los diferentes registros disponibles de todos los pacientes en el período de tiempo de seguimiento. Dos investigadores independientes revisaron el registro de ictus y deterioro cognitivo para su confirmación y su gravedad según las escalas NIHSS y Rankin, considerándolos como la incidencia simultánea de FA e ictus cuando la diferencia en el diagnóstico de ambos no fue superior a 30 días. Las puntuaciones de Rankin y NIHSS son las únicas evaluadas en individuos con ictus.

Tabla 9: Variables de la tesis doctoral.

Variables continuas	Unidades	Modelado de la variable
Tiempo de seguimiento	Años	Tiempo medio de seguimiento año / paciente des del inicio al final del estudio
Edad	Años	Edad en el momento de inclusión
Peso	Kg	Media del peso en el tiempo de seguimiento
IMC		Media del IMC en el tiempo de seguimiento
PAS ^a	MmHg	PAS media en el tiempo de seguimiento
PAD ^b	MmHg	PAD media en el tiempo de seguimiento
FC ^c	Lpm	FC media en el tiempo de seguimiento
HbA1c ^d		HbA1c media en el tiempo de seguimiento

CHA₂DS₂VASc		CHA ₂ DS ₂ VASc medio en el tiempo de seguimiento
NIHSS		NIHSS medio en el tiempo de seguimiento
Rankin		Rankin medio en el tiempo de seguimiento
Pfeiffer		Pfeiffer medio en el tiempo de seguimiento
Charlson		Charlson medio en el tiempo de seguimiento
Visitas a AP^e		Número de visitas a AP durante el tiempo de seguimiento
Visitas al hospital		Número de visitas al hospital durante el tiempo de seguimiento
Variables categóricas	Unidades	Modelado de la variable
Género		Condición registrada en la historia clínica
Diabetes mellitus 2	Mg/dL	Glucemia basal \geq 126mg/dL, glucemia a las 2 horas del test de tolerancia oral a la glucosa \geq 200mg/dL, HbA1c \geq 6,5% en dos ocasiones; o glicemia al azar \geq 200 acompañada de síntomas típicos
Insulina		Condición registrada en la receta electrónica
Antidiabéticos orales		Condición registrada en la receta electrónica
Hipertensión	MmHg	Presión arterial \geq 140 / 90mmHg (3 medidas consecutivas)
Beta-bloqueantes		Condición registrada en la receta electrónica
Antagonistas del calcio		Condición registrada en la receta electrónica
IECA-ARA-II^f		Condición registrada en la receta electrónica
Diuréticos		Condición registrada en la receta electrónica
Anticoagulantes		Condición registrada en la receta electrónica
Estatinas		Condición registrada en la receta electrónica
Hipercolesterolemia	Mg/dL	Colesterol total $>$ 250mg/dL
Infarto de miocardio		Condición registrada en ICD-11
Vasculopatía		Condición registrada en ICD-11
Valvulopatía		Condición registrada en ICD-11
Insuficiencia cardíaca		Condición registrada en ICD-11
Tromboembolismo		Condición registrada en ICD-11
Ictus		Condición registrada en ICD-11
Insuficiencia renal crónica	ml/min/1,73 m ²	Filtrado glomerular $<$ 60 ml/min/1,73 m ²
Demencia		Condición registrada en ICD-11
PCC^g		Condición registrada en la historia clínica
Institucionalización		Condición registrada en la historia clínica
Mortalidad		Muerte por cualquier causa en el período de seguimiento

^a Presión arterial sistólica; ^b Presión arterial diastólica; ^c Frecuencia cardíaca; ^d Hemoglobina glicada; ^e Atención primaria; ^f Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina-Antagonista del receptor de la aldosterona; ^g Paciente crónico complejo.

Análisis estadístico

Se hizo un análisis descriptivo mediante media, desviación típica, mínimo, mediana y máximo para las variables continuas y un análisis de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para estudiar la dependencia de las variables categóricas se usó el contraste de la Chi Cuadrado. Para comprobar si las variables continuas se distribuían de forma normal se usó el test de Kolmogórov-Smirnov. Si se encontró normalidad, para la comparación de medias se usó la prueba T de Student-Fisher. En el caso de no normalidad de las variables se usó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Calculamos la tasa de incidencia poblacional por 1.000 personas / año como la relación entre el número de casos de FA aparecidos en el período de estudio. Además, se calculó las tasas de mortalidad (por 1.000 personas / año) por cualquier causa, por sexo, por los que tenían FA y no FA y por ictus y no ictus. Se usó la correlación de Kendall para el riesgo de FA, puntuaciones de Pfeiffer, NIHSS y Rankin, debido a una menor sensibilidad al error bruto y una menor varianza asintótica.

Para la identificación de las variables asociadas al riesgo de FA y medir dicha asociación se utilizó la regresión multivariante de Cox y se calcularon las hazard ratios y sus intervalos de confianza del 95%. Mediante el modelo multivariante de Cox aplicado a las variables significativas de las características basales de la muestra, se identificaron las variables pronósticas con las que se construyó una fórmula matemática denominada índice pronóstico (IP). Este IP se aplicó a toda la población, calculando el riesgo individual de cada paciente, estratificando la población en 4 grupos de riesgo: de menor riesgo (C1) a mayor riesgo (C4). Para cada grupo de riesgo se calculó la tasa acumulada de nueva FA cruda y ajustada por sexo estandarizadas por el método directo TAE, la tasa de incidencia de mortalidad y las curvas de riesgo acumuladas. Para el análisis de supervivencia se usó la curva Kaplan-Meier.

Como validación interna, se realizó una regresión logística multivariada con validación cruzada diez veces para predecir una nueva FA en función de todas las demás variables. Se trazaron las curvas ROC y el AUC para evaluar el poder de predicción del modelo. El

método bootstrap se utilizó con cien interacciones y submuestras con el veinte por ciento de la muestra total. La discriminación se midió mediante el índice C. Para el modelo se calculó el coeficiente de correlación intraclase (ICC) de acuerdo absoluto i el ICC de consistencia, con su IC95%.

Se realizó una validación externa con la población del segundo artículo en el que se aplicó el IP a toda la población, calculando el riesgo individual de cada paciente, estratificando, nuevamente, la población en 4 grupos de riesgo: de menor riesgo (C1) a mayor riesgo (C4). Además, en el segundo estudio se calculó la densidad de incidencia de FA e ictus por 1.000 personas / año y la prevalencia de deterioro cognitivo general y en cada uno de los estratos de riesgo.

Se asumió una significación estadística de 0,05. El análisis fue realizado con IBM SPSS versión 19.0, STATA 14, la hoja de cálculo Excel 2010 y EPIDAT 4.2.

Aspectos éticos

Para este tipo de estudio, no se requiere el consentimiento formal y se eximió el requisito del consentimiento informado de los pacientes antes de la inclusión de sus datos médicos.

La explotación de los datos se realizó de forma anónima de acuerdo a la normativa de protección de datos para la investigación médica de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas posteriores y acorde con la Regulación de la Protección General de Datos en España / Europa 01-02-2017.

El protocolo de investigación del *primer artículo* fue revisado y aprobado por el Comitè d'Ètica del Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) con el número de código P20 / 051 (Anexo 1).

El protocolo de investigación del *segundo artículo* fue revisado y aprobado por el Comitè d'Ètica del Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) con el número de código P18 / 118 (Anexo 1).

9. RESULTADOS

9.1. Primer artículo

Muria-Subirats E, Clua-Espuny JL, Ballesta-Ors J, Lorman-Carbo B, Lechuga-Duran I, Fernández-Saez J, Pla-Farnos R, on Behalf Members of Africat Group. Incidence and Risk Assessment for Atrial Fibrillation at 5 Years: Hypertensive Diabetic Retrospective Cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):E3491. doi: 10.3390/ijerph17103491.

Artículo publicado. Doctoranda como primera autora.

International Journal of Environmental Research and Public Health (ISSN: 1660-4601).

Factor de impacto actual: 2,849; Factor de impacto de 5 años: 3,127.

JCR category rank: Q2 in 'Environmental Sciences' (SCIE); Q2 in 'Public, Environmental & Occupational Health' (SCIE) and Q1 in 'Public, Environmental & Occupational Health' (SSCI).



Article

Incidence and Risk Assessment for Atrial Fibrillation at 5 Years: Hypertensive Diabetic Cohort

Eulalia Muria-Subirats ^{1,*}, Josep Lluís Clua-Espuny ¹, Juan Ballesta-Ors ²,
Blanca Lorman-Carbo ², Iñigo Lechuga-Duran ³, Jose Fernández-Saez ^{4,5,6}, Roger Pla-Farnos ⁷
and on behalf members of AFRICAT Group ⁸

¹ Department of Primary Care, Catalan Health Institute, Institute for Research in Primary Health Care Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol) Rovira i Virgili University, 43500 Tortosa, Spain; jlclua@telefonica.net

² Department of Primary Care, UUDD Terres de l'Ebre-Tortosa, Catalan Health Institute, 43500 Tortosa, Spain; juan.ballesta.ors@gmail.com (J.B.-O.); blancalormancarbo@gmail.com (B.L.-C.)

³ Department of Cardiology, Catalan Health Institute, Hospital Verge de la Cinta, Institut de Recerca Sanitària Pere Virgili (IISPV), 43500 Tortosa, Spain; ilechuga.ebre.ics@gencat.cat

⁴ Unitat de Suport a la Recerca Terres de l'Ebre, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), 43500 Tortosa, Spain; jfernandez@idiapjgol.info

⁵ Unitat de Recerca, Gerència Territorial Terres de l'Ebre, Institut Català de la Salut, 43500 Tortosa, Spain

⁶ Facultat de Enfermeria, Campus Terres de l'Ebre, Universitat Rovira i Virgili, 43500 Tortosa, Spain

⁷ Primary Care Research Group, Department of Medicine and Surgery, Rovira I Virgili University, 43003 Tarragona, Spain; rpla@comt.es

⁸ AFRICAT Research Group, Institute for Research in Primary Health Care Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona, Spain

* Correspondence: eumuria@gmail.com; Tel.: +34-609647638; Fax: +34-977445728

Received: 11 April 2020; Accepted: 14 May 2020; Published: 16 May 2020



Abstract: (1) Background: The link between diabetes and hypertension is mutual and reciprocal, increasing the risks for the development of atrial fibrillation (AF). The main objective was to develop a prediction model for AF in a population with both diabetes and hypertension at five years of follow-up. (2) Methods: A multicenter and community-based cohort study was undertaken of 8237 hypertensive diabetic patients without AF between 1 January 2103 and 31 December 2017. Multivariate Cox proportional-hazards regression models were used to identify predictors AF and to stratify risk scores by quartiles. (3) Results: AF incidence was 10.5/1000 people/years (95% confidence interval (CI) 9.5–11.5), higher in men. The independent prognostic factors identified: age (hazard ratio (HR) 1.07 95% CI 1.05–1.09, $p < 0.001$), weight (HR 1.03 95% CI 1.02–1.04, $p < 0.001$), CHA₂DS₂VASc score (HR 1.57 95% CI 1.16–2.13, $p = 0.003$) and female gender (HR 0.55 95% CI 0.37–0.82, $p = 0.004$). Q4 (highest-risk group for AF) had the highest AF incidence, stroke and mortality, and the smallest number needed to screen to detect one case of AF. (4) Conclusions: Risk-based screening for AF should be used in high cardiovascular risk patients as the hypertensive diabetics, for treatment of modifiable cardiovascular risk, and monitoring AF detection.

Keywords: risk assessment; hypertensive; diabetes; Atrial Fibrillation; stroke; Chronic diseases; cohort study

1. Introduction

The link between diabetes and hypertension is mutual and reciprocal, increasing the risks for the development of atrial fibrillation (AF). The incidence of diabetes mellitus and hypertension is assuming prevailing proportions. In Europe, the prevalence of AF is estimated at 10% for people aged ≥ 60 years, with 20.1% unknown. The prevalence of AF is expected to increase 2.5 times in the next

50 years [1,2] and approximately one-third of ischemic strokes are associated with the presence of AF [3]. The presence of diabetes and hypertension in patients with AF is associated with increased symptom burden and increased cardiovascular and cerebrovascular mortality [1,4], lower quality of life, higher mortality and higher hospitalization rates [5]. Many different cardiovascular risk factors related to the incidence of AF have been identified, but on average, patients with hypertension and diabetes mellitus [6–9] are considered to be at high or very high cardiovascular risk, although their individual residual risk ranges from low to very high. This underlines the need for cardiovascular risk stratification and calls for specific risk-prediction tools for these patients [10,11].

Despite the progress in AF diagnosis and management [4], prevention of stroke remains the cornerstone, because AF may remain undiagnosed until an ischemic stroke occurs. A major gap in stroke prevention is the prevalence of undetected AF in the community. Furthermore, this arrhythmia is associated with an increased risk of cognitive impairment, heart failure, sudden death and cardiovascular morbidity [5]. Consequently, it is a serious public health problem that generates significant health costs [3]. For all this, numerous organizations are advising the opportunistic detection of AF [12] as a strategy for its early diagnosis [13]. However, their results are disparate in effectiveness and the evidence suggests a need for the development of AF incidence risk scores and the use of new monitoring technologies in high-risk subjects [14–18] such as hypertensive diabetics.

The main objective of this study was to develop a multivariate prediction model for AF in a population with both diabetes and hypertension at five years of follow up.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This was a multicenter and retrospective community-based study in general practice, including a cohort of 8237 patients with both diabetes (DM) and hypertension (HTA) without a known diagnosis of AF between 01/01/2013 and 31/12/2017. The follow-up was carried out until the patient's death or until the end of the study. The reporting is compliant with the STROBE checklists standards.

2.2. Setting and Study Population

The study was conducted by 11 primary health care teams (Terres de l'Ebre) and a referral hospital (Figure S1), all managed by the Catalan Institute of Health (ICS). The data were obtained in an anonymized fashion from a computerized database retrospectively provided by the Information and Communication Technology Department from the Minimum Basic Data Set at hospital discharge register (CMBD-HA) using specific International Classification of Diseases (ICD–10) code prefixes for HTA (I10–I15), DM (E11–E14), AF (I48) and ischemic stroke (I60–I69) to principal investigators in a fully de-identified format; and supervised and analyzed according to the General Data Protection Regulation of Europe from 01/02/2017.

The inclusion criteria were people ≥ 18 years old with both HTA and DM diagnosis registered in their clinical record without known AF before the inclusion, residence in the study territory, and active medical history in any of the participating primary care centers. The exclusion criteria are the absence of registration in the medical history or the failure to meet the inclusion criteria. Currently, 98.2% of the population surveyed in the area had an active medical history.

2.3. Research Ethics

The study is part of the AFRICAT project [research Marató TV3: Grant number: 201528-30-31-3. ClinicalTrials.gov ID: NCT03188484] about a sequential screening program in a high-risk population of AF by integrating clinical, electrocardiographic and biological information.

The exploitation of the data was carried out anonymously according to the data protection regulations for medical research of the Declaration of Helsinki.

For this type of study, formal consent is not required and the requirement for the informed consent of patients was waived prior to the inclusion of their medical data in this study.

The research protocol was reviewed and approved by the ethics committee of the Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol with code number 20-051P.

2.4. Study Variables

The primary outcome was the ID (incidence density) of AF and, ID stroke, all causes mortality and number-needed-to-screen for one AF case (NNS) as secondary outcomes.

All cases of new AF were confirmed by a referent cardiologist and/or supported with information from medical charts or other assessments. A stroke during the study period was considered to be present if the medical charts included a stroke diagnosis and it was supported with information from medical charts. Two investigators independently verified clinical diagnosis for AF and stroke (the principal investigator and a local investigator in charge of checking data of cases assigned to primary care center). In case of non-coincidence, they were removed from the analysis.

The following were included as independent variables (Tables S1 and S2): sociodemographic, clinical, cardiovascular comorbidities, type and number of active prescriptions and all included variables in the CHA₂DS₂VASc score. The heart rate was calculated as the average of all registered measures along the study or in the last year before the new AF diagnosis. The electronic medical records database of the ICS includes data from primary care, specialty clinics and hospitalizations along the year previous from the study begin.

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available in the public repository.

2.5. Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to summarize the baseline characteristics (24 variables) (Table 1). The ID rate (per 1000/people/years) of new AF and stroke, odds ratios, mortality rates and NNS, were calculated by population subgroups and risk stratum.

Multivariate Cox proportional-hazards regression models were used to identify predictors, confounding and predictive factors of each event. All variables which have a significant *p*-value ≤ 0.05 at basal differences between groups with/without AF were introduced in the multivariate model considering its clinical significance regardless of its removal by the procedure. A base model including simultaneously age, gender, weight, CHA₂DS₂VASc score, heart rate, diastolic blood pressure, antidiabetic and antihypertensive medication was fitted. All models included these variables and the others were separately added to the base model. A sex interaction was used for these covariates (14 variables) and AF (Table S3).

With the Cox regression coefficients, a mathematical formula was constructed to measure the risk for a new AF: $PI = -0.573 \times \text{gender} + 0.068 \times \text{age} - 0.020 \times \text{heart rate} + 0.029 \times \text{weight} + 0.439 \times \text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ (Figure 1); this formula was called the prognostic index (PI). This PI was a prognostic value associated to AF incidence risk at 5 years: probability of AF per 1000/people/years (Figure 1). The formula was applied to all hypertensive diabetic people managed in the study county (Terres de l'Ebre, Catalonia, Spain). After obtaining a PI value for each included case (8237 cases), it was stratified by quartiles (from Q1 the lowest risk for new AF to Q4 the highest risk for new AF), AF incidence intervals, mortality for all causes and stroke incidence.

Table 1. Baseline characteristics with/without atrial fibrillation (AF).

	No AF ^a	AF ^a	<i>p</i> ^b
<i>N</i> (%)	7809 (94.8%)	428 (5.2%)	<0.001
Average time tracking (years) ($\bar{x} \pm ds$ ^c)	4.89 ± 0.71	4.61 ± 1.08	<0.001
Age (years) ($\bar{x} \pm ds$)	77.83 ± 12.01	81.36 ± 8.59	<0.001
Women <i>n</i> (%)	3856 (49.4%)	178 (41.6%)	0.001
Weight (kg) ($\bar{x} \pm ds$)	81.04 ± 16.18	84.15 ± 16.98	0.005
BMI ^d (kg/m ²) ($\bar{x} \pm ds$)	31.10 ± 5.62	32.12 ± 5.77	0.010
Systolic blood pressure (mmHg) ($\bar{x} \pm ds$)	138.87 ± 14.32	140.02 ± 14.66	0.127
Diastolic blood pressure (mmHg) ($\bar{x} \pm ds$)	76.23 ± 8.65	74.71 ± 8.9	0.001
Hypercholesterolemia <i>n</i> (%)	2237 (28.6%)	128 (29.9%)	0.583
Heart rate (bpm)	75.70 ± 11.45	72.44 ± 10.77	0.001
HbA1c ^e <i>n</i> (%)	7.09 ± 1.26	6.95 ± 1.07	0.035
Myocardial infarction <i>n</i> (%)	185 (2.4%)	6 (1.4%)	0.247
Peripheral vascular disease <i>n</i> (%)	323 (4.1%)	29 (6.8%)	0.013
Valvular disease <i>n</i> (%)	232 (3%)	22 (5.1%)	0.02
Heart failure <i>n</i> (%)	186 (2.4%)	9 (2.1%)	0.87
Thromboembolism <i>n</i> (%)	73 (0.9%)	1 (0.2%)	0.185
CHA ₂ DS ₂ VASc ^f ($\bar{x} \pm ds$)	4.03 ± 0.99	4.26 ± 0.83	0.005
Chronic renal insufficiency <i>n</i> (%)	249 (3.2%)	20 (4.7%)	0.094
Dementia <i>n</i> (%)	203 (2.6%)	7 (1.6%)	0.278
Insulin <i>n</i> (%)	1221 (15.6%)	76 (17.8%)	0.246
Oral antidiabetic's <i>n</i> (%)	5164 (66.1%)	338 (79%)	<0.001
Beta-blockers <i>n</i> (%)	1383 (17.7%)	112 (26.2%)	<0.001
Calcium antagonist's <i>n</i> (%)	1511 (19.3%)	124 (29%)	<0.001
ACE inhibitors-ARBs ^g (%)	5188 (66.4%)	353 (82.5%)	<0.001
Diuretics <i>n</i> (%)	1961 (25.1%)	154 (36%)	<0.001

^a Atrial fibrillation. ^b Student–Fisher *t*-test for continuous variables and Chi square contrast for categorical variables. ^c Standard deviation. ^d Body mass index ^e Glycated hemoglobin. ^f Score for estimating the risk of stroke. ^g Angiotensin-converting enzyme inhibitors-angiotensin receptor blockers.

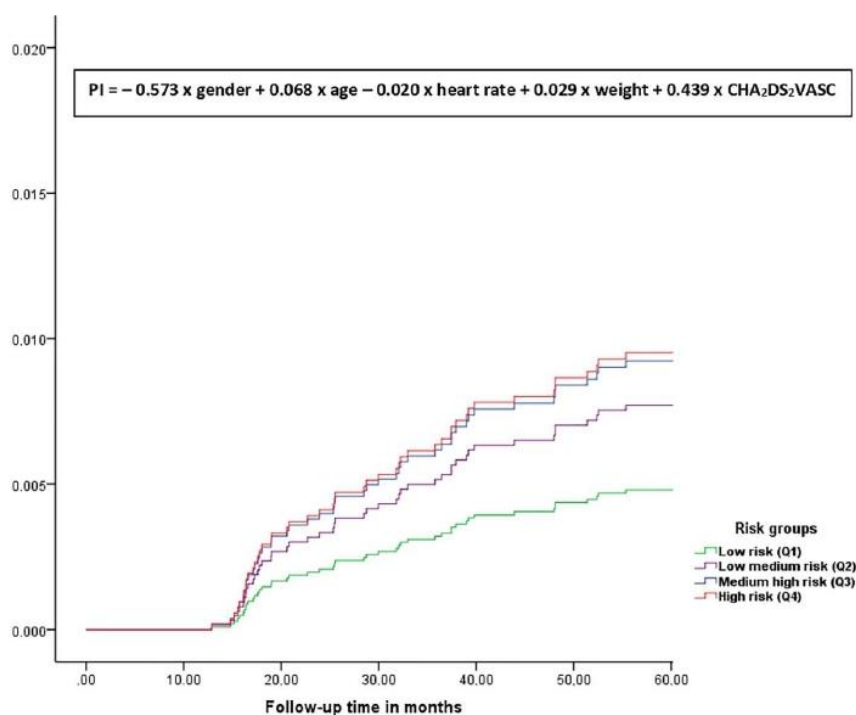


Figure 1. Function for predicting AF risk at 5 years.

We plotted the receiver operating characteristic (ROC) curves and computed the area under the curve (AUC) to assess the prediction power of the models. Calibration was assessed by the shrinkage coefficient and also calculated the D-statistic (a measure of discrimination where higher values indicate better discrimination). To ensure internal validation, we performed a 10-fold cross-validated

multivariate regularized logistic regression to predict new AF based on all other variables significant of the baseline characteristics. Tests were performed with random samples selected with SPSS with 20% of the total cases. Once this was verified, the bootstrap method was used.

Time-to-event analysis was performed using non-parametric methods like the Kaplan–Meier and Log-Rank tests. The analysis was performed with IBM SPSS Statistics 10.0, the Excel 2010 and Stata 14.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics

We included 8237 cases (women 49%) in the baseline study, with an average age of 78.01 ± 11.9 years (women 80.2 ± 11.6 vs. men 75.9 ± 11.8 , $p = 0.017$) and average follow-up time of 4.9 ± 0.7 years. The baseline characteristics are shown in Table 1. The stroke prevalence was higher in patients with HTA/DM and AF (15.3%) than in patients with HTA/DM without AF (0.01%). Females with AF were older and had more vascular comorbidities, especially strokes ($p < 0.001$). The percentage of females with AF (41.6%) was lower than that of males ($p = 0.001$), but their average age ($p < 0.001$) was higher.

The overall AF incidence was 10.5/1000 people/years (95% confidence interval (CI) 9.5–11.5), higher in men than in women (12.21 95% CI 10.74–13.82 vs. 9.04 95% CI 7.76–10.47, $p < 0.001$) with an odds ratio (OR) of 1.35 (95% CI 1.10–1.65, $p = 0.002$). In relation to age, the AF ID rate was higher in men in all age groups <90 years with a men/women OR of 1.45 (95% CI 1.16–1.82, $p = 0.001$); there were differences according to the CHA₂DS₂VASc score (Table 2). A CHA₂DS₂VASc score ≥ 4 was associated with and OR of 1.94 (95% CI 0.29–3.59) for a new AF. The incidence density of a new AF increased progressively up to a score 5 in men and up to 7 in women.

Table 2. AF incidence density according CHA₂DS₂VASc score by gender.

CHA ₂ DS ₂ VASc	Number of Patients	Number of AF	ID ^a Total (95% Confidence Interval, CI)	ID Men	ID Women	<i>p</i> ^b
0	0	0	0	0	0	
1	0	8	0	0	0	
2	693	6	2.31(1.0–4.26)	2.31	0	
3	1533	62	8.21 (6.30–10.53)	10.8	1.05	<0.001
4	2988	183	12.77 (10.99–14.77)	16.09	4.7	<0.001
5	2792	161	12.18 (10.37–14.21)	113.9	1.56	<0.001
6	221	12	11.7 (6.07–20.53)	0	11.7	
7	10	2	40 (4.84–144.50)	0	40	
8	0	0	0	0	0	
9	0	0	0	0	0	

^a Incidence density. ^b Value of statistical significance.

The overall mortality was 26.7% [55.5/1000 people/years (95% CI 53.21–57.88)] without differences between those with/without AF ($p > 0.05$).

3.2. Independent Prognostic Factors for New AF

The adjusted multivariate model (Table 3) identified the following independent prognostic factors associated to risk for new AF: CHA₂DS₂VASc (HR 1.57 95% CI 1.16–2.13, $p = 0.003$), age (hazard ratio (HR) 1.07 95% CI 1.05–1.09, $p < 0.001$), weight (HR 1.03 95% CI 1.02–1.04, $p < 0.001$), heart rate (HR 0.98 95% CI 0.97–0.99, $p = 0.001$) and female gender (HR 0.55 95% CI 0.37–0.82, $p = 0.004$).

Heart rate showed an indirectly proportional relationship with the AF ID rate. The cut off [< 60 vs. > 90] was the point for significant differences in the incidence density of AF: the highest heart rate, the lowest AF incidence: OR 3.58 [95% CI 0.71–6.62] in patients with average heart rate < 60 vs. > 90 bpm; 1.67 [95% CI 1.34–1.87] in < 60 vs. 60–90 bpm; and 0.47 [95% CI 0.16–1.13] in > 90 vs. 60–90 bpm. The incidence of AF was not modified by the use of beta-blockers ($p = 0.433$). In a similar way, those with a weight ≥ 90 kg had a higher AF incidence vs. those with < 90 kg [14.1 (95% CI 11.91–16.75) vs. 9.8 (95% CI 8.7–11.0), $p = 0.003$].

Table 3. Independent prognostic factors related to AF incidence at 5 years.

	HR ^a	95% CI ^b	p ^c
Gender			
Men	1		
Women	0.55	0.37–0.82	0.004
Age	1.07	1.05–1.09	<0.001
Weight	1.03	1.02–1.04	<0.001
Heart rate	0.98	0.97–0.99	<0.001
CHA₂DS₂ VASc	1.57	1.16–2.13	0.003

^a Hazard ratio. ^b 95% confidence interval. ^c Statistical Significance Value.

3.3. Risk Score for New Atrial Fibrillation (AF) (Prognostic Index, PI)

The total risk score ranges from a first quartile (≤ 6.88) as lowest AF risk up to fourth quartile (> 8.39) as highest AF risk (**Figure 1**). The average was 7.55 and 7.71 the median. After calculating the individual score, the subjects were stratified in quartiles according their score. The interquartile range (IQR) was 1.51. The estimated prediction of developing AF at 5 years of follow-up according to the individual risk score was:

1. Q1 (PI ≤ 6.88). Lowest risk group for AF: ID rate 2.95/1000 people/years (95% CI 1.69–4.80).
2. Q2 (PI $6.89 \leq 7.71$). Median-low risk group for AF: ID rate 8.85/1000 people/years (95% CI 6.54–11.70).
3. Q3 (PI $7.72 \leq 8.39$). Median-high risk group for AF: ID rate 15.70/1000 people/years (95% CI 12.47–19.52).
4. Q4 (PI > 8.39). Highest risk group for AF: ID rate 22.45/1000 people/years (95% CI 18.41–27.10).

The highest-risk group for AF (Q4) was characterized by a higher age (85.95 ± 6.03 , $p < 0.001$), proportion of women (85.2%, $p < 0.001$), AF ID rate (22.5/1000 people/years), stroke ID rate (3.5/1000 people/years), total mortality (22.7%, $p < 0.001$) and lowest NNS (6). The AF ID rate was different by sex (women 19.7/1000 people/years vs. men 37.6/1000 people/years, $p < 0.001$) (Table 4). The internal validity of the model showed an AUC of 0.670 (95% CI 0.63–0.70, $p < 0.001$) with a predictive positive value increasing from Q1 (6.2%) to Q4 (42.5%) but with a similar predictive negative value (73.5% vs. 77.3%).

Table 4. Atrial fibrillation and stroke-incidence density according to risk quartile and gender.

ID ^a /1000/People/Years	Q1	Q2	Q3	Q4	All
MEN					
Atrial Fibrillation (95% CI)	3.8 (2.1–6.2)	12.4 (8.9–16.7)	24.4 (18.6–31.4)	37.6 (25.0–54.4)	13.7 (11.6–16.1)
NNS ^b	53	16	9	6	15
Stroke (95% CI)	0.3 (0.0–1.4)	0.9 (0.2–2.6)	1.6 (0.4–4.2)	8.1 (3.0–17.6)	1.3 (0.7–2.2)
WOMEN					
Atrial Fibrillation (95% CI)	0.7 (0.0–3.9)	3.3 (1.3–6.7)	7.4 (4.5–11.5)	19.7 (15.6–24.5)	10.4 (8.6–12.6)
NNS ^b	284	60	27	10	20
Stroke (95% CI)	-	0.5 (0.0–2.6)	0.4 (0.0–2.1)	2.7 (1.4–4.8)	1.3 (0.7–2.2)
IQR ^c limits	≤ 6.88	≤ 7.71	≤ 8.39	> 8.39	
Atrial Fibrillation (95% CI)	3.0 (1.7–4.5)	8.9 (6.5–11.7)	15.5 (12.3–19.3)	22.5 (18.4–27.1)	12.1 (10.7–13.7)
NNS ^b	67	22	13	9	17
Stroke (95% CI)	0.2 (0.0–1.0)	0.7 (0.2–1.9)	1.0 (0.3–2.3)	3.5 (2.1–5.7)	1.3 (0.9–1.9)

^a Incidence density. ^b NNS number-needed-to-screen for one AF case. ^c IQR interquartile range.

Results showed 71.05% of the new strokes occurred among those patients with new AF in the follow-up period of the whole cohort, especially among men included in the Q4 group (4.0/1000 people/years) (Table 4).

4. Discussion

4.1. Main Findings

The proposed model provides clear added value in the identification of those individuals with the highest risk of suffering AF in asymptomatic population as well as about the differences by sex in the distribution of risk of suffering AF and stroke. This may allow identification of a population with specific high-risk features among those patients at higher risk of developing AF, who may subsequently benefit from intensive screening strategies compared to those at lower risk. Given that the scenario was not the performance of a test on a patient but the population screening, the positive predictive value (PPV) will depend on the probability that the individual ends up having an AF. In this way, the likelihood ratio would be more interesting to determine whether the probability of AF diagnosis increases. Previous studies in the general population reported 147 cases (NNS) required for a new AF diagnosis using the opportunistic detection procedure [19] and 10/1000 people/years as estimated incidence [2]. If they are compared with the NNS ($n = 9$) and new AF incidence (22.5/1000 people/years) at Q4 risk quartile from current study, there would be an estimated likelihood enough to use in the hypertensive diabetic population.

The group with highest risk of AF, also had the highest incidence of stroke and mortality, and the smallest NNS to detect one AF case compared to the usual results of population screening [20,21]. The highlight of the study was that the 86% of new AF cases among women occurred in the highest risk group (Q4), and 71% of new strokes occurred among those with new AF. The screening for AF to improve the detection results of new AF cases and intensive modification of risk factors in these target groups should be considered [22,23]. In spite of the total incidence of AF in this cohort of hypertensive diabetic patients not differing from that of the general population [2,24], the NNS together with the two risk factors would be sufficient for targeting screening. In spite of the hypertension and diabetes being recognized as risk factors for cardiovascular diseases, a lower prevalence rate of peripheral vascular disease and congestive heart failure than previous reports [25] was identified. The list of factors associated with their incidence is increasing [6,18,25–27] and their high prevalence as associated comorbidity may play more of a risk role for the incidence of other cardiovascular events such as stroke than being a direct etiologic agent [28]. In any case, the current recommendations [12,26] are just focused on their appropriate control as risk factors and the early approach to AF as an important risk factor for other cardiovascular diseases, especially stroke [1–3].

4.2. Interpretation of the Study Results

Among the risk factors associated with new AF, the heart rate has been associated with the progression of AF [29] independent of rhythm, but not with new AF. However, in patients with heart failure an elevated heart rate was an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes in patients in sinus rhythm, even after adjustment for NT-proBNP but there was no relationship between heart rate and outcomes in AF [30]. Age is one factor that showed a stronger association in women than in men, which could be explained by the greater longevity of women. Older age, especially of women at risk, may condition the prognostic value of the variables included in the different scales. Although, women and men share risk factors for AF, the gender differences for prior cardiovascular disease prevalence are well known [31], but the development of AF in women would require long-term follow-up by differential associations of classical risk factors. The link between obesity and AF has been supported by data from several large cohort studies [32] and the incidence of AF in diabetic subjects was double that of non-diabetic subjects after correction for multiple risk factors, and appears as a potential target for intervention preferable [33] to optimize chances of durable rhythm control.

The women/men ischemic stroke risk ratio varied with risk level and CHA₂DS₂VASc score [34,35]. In men, 80% of new AF occurred in the Q1–Q3 group, and the stroke incidence was significantly higher in Q4. However, 85.9% of new AF cases in women occurred at the Q4 level, while there were no differences in stroke incidence among the risk levels. These differences could be explained by the fact that, with women's gender being protective, the incidence of AF would be conditioned by the presence of a greater number of vascular comorbidities and higher thrombotic risk. The CHA₂DS₂VASc score has been suggested to detect subjects with a risk of new AF and a stroke risk in subjects without AF [12,18,21]. Our results also support CHA₂DS₂VASc as a useful assessment to identify subjects with a high risk of AF; however, their relationship with strokes would differ by gender. These results suggest using the Q4 level in women and Q3/Q4 levels in men as targets in the screening activities.

Regarding the usefulness of risk scales [31,36–38], the inclusion of new prognostic variables, their accessibility from primary care, their prognostic time, and their cost-effectiveness [6] in relation to the main objective should be considered: AF detection vs. prevention ictus. Our study did not use echocardiographic data [23,39] but shows specificities by gender.

In stroke registries, at least one-third of patients with ischemic stroke had either previously identified [3] or newly detected AF at the time of stroke. Therefore, screening of the AF group is very important for stroke prevention. The association with AF is even higher if prolonged post-stroke external or implanted monitoring is performed [40]. The results confirm the concentration of most strokes and their highest incidence in the highest-risk group among men. Clearly, the risk-based screening for the evaluation of AF could help decide not only the best target population, but also which methods work best in initiating the early introduction of oral anticoagulant therapy.

4.3. Strengths and Limitations

The proposed model provides a clear added value in the identification of those individuals with the highest risk of suffering AF and, therefore, monitoring them more effectively to prevent stroke in the real world practice of primary care. All hypertensive patients with diabetes should be screened to identify their risk for AF. The model is based on data likely to be available to the primary physician at any time point without the need for further laboratory testing or imaging studies. Therefore, given that the scenario was not the performance of a test on a patient but population screening, future research is needed by comparing the pre-and post-test probabilities to determine whether the probability of AF diagnosis increases; and directed towards the cost-effectiveness analysis of a protocol that includes the systematic identification of target people at high risk for AF, the modification of risk factors, and the use of echocardiography criteria and biomarkers to define those subjects upon whom specific monitoring should be carried out (to be defined), with the main objective of reducing the incidence of their comorbidities, especially stroke.

Among the limitations, the study was not randomized; potentially, the AF risk estimation may overestimate cardiovascular risk in elderly individuals; and, given that some variables are item present also in the CHA₂DS₂VASc, a collinearity interpretation should be performed for highly correlated variables. Eventually, the results need an external validation.

5. Conclusions

This is a study of clinical records, looking at the incidence of AF and stroke in people with hypertension (HTA) and diabetes (DM). The highest-risk group was characterized by a higher AF ID rate (22.5/1000 people/years), stroke ID rate (3.5/1000 people/years), total mortality (22.7%, $p < 0.001$), and lowest NNS. There was a difference in stroke rate for the AF (15.3%) vs. non-AF (0.01%) patients within 5 years. Risk-based screening for AF should be used as a tool to define the target population and to improve the effectiveness of AF screening methods in hypertensive diabetics, for the treatment of modifiable cardiovascular risk, and monitoring new methodology for AF detection.

6. Patents

There is one patent resulting from this work that is managed by IDIAP Institut de Recerca en Atenció Primària Jordi Gol i Gurina.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/1660-4601/17/10/3491/s1>. Figure S1: Current territory study map, Table S1: Continuous basal variables, Table S2: Categorical basal variables, Table S3. Multivariable-Adjusted by Sex and Interaction for Atrial Fibrillation Risk Factors in the Overall Sample.

Author Contributions: Conceptualization, E.M.-S., J.L.C.-E., J.B.-O., B.L.-C., I.L.-D. and R.P.-F.; Data curation, E.M.-S., J.B.-O., B.L.-C., J.F.-S. Members of AFRICAT Group; Formal analysis, E.M.-S., J.L.C.-E., I.L.-D., J.F.-S., R.P.-F. and Members of AFRICAT Group; Funding acquisition, E.M.-S. and Members of AFRICAT Group; Investigation, E.M.-S., J.B.-O., B.L.-C., R.P.-F. and Members of AFRICAT Group; Methodology, E.M.-S., J.L.C.-E., B.L.-C., J.F.-S. Members of AFRICAT Group; Project administration, J.L.C.-E., I.L.-D. and Members of AFRICAT Group; Resources, J.B.-O., B.L.-C., R.P.-F. and Members of AFRICAT Group; Software, J.F.-S. Members of AFRICAT Group; Supervision, J.L.C.-E., I.L.-D., R.P.-F. and Members of AFRICAT Group; Validation, I.L.-D., J.F.-S., R.P.-F. and Members of AFRICAT Group; Visualization, J.L.C.-E., J.B.-O., B.L.-C. and J.F.-S.; Writing—original draft, E.M.-S., J.B.-O. and B.L.-C.; Writing—review and editing, E.M.-S., J.L.C.-E., I.L.-D., J.F.-S., R.P.-F. and Members of AFRICAT Group. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: The authors wish to thank the research group Ebrictus for providing assistance and support to this manuscript; as well as Jesus Carot Domenech for his technical support from Information and Communication Technology and to the reviewers for their contributions that have made it possible to improve the quality of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. King's College London for the Stroke Alliance for Europe. Atrial Fibrillation. The Burden of Stroke in Europe. Available online: <https://strokeeurope.eu/> (accessed on 1 January 2019).
2. Clua-Espuny, J.L.; Lechuga-Durán, Í.; Bosch, R.; Roso-Llorach, A.; Panisello-Tafalla, A.; Lucas-Noll, J.; López-Pablo, C.; Queralt-Tomas, L.; Giménez-García, E.; Gonzalez-Rojas, N.; et al. Prevalencia de la fibrilación auricular desconocida y la no tratada con anticoagulantes. Estudio AFABE. *Rev. Española de Cardiol.* **2013**, *66*, 545–552. [[CrossRef](#)]
3. Alkhouli, M.; Alqahtani, F.; Aljohani, S.; Alvi, M.; Holmes, D.R. Burden of Atrial Fibrillation—Associated Ischemic Stroke in the United States. *JACC: Clin. Electrophysiol.* **2018**, *4*, 618–625. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Wang, A.; Green, J.B.; Halperin, J.L.; Piccini, J.P. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *74*, 1107–1115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Echouffo-Tcheugui, J.B.; Shrader, P.; Thomas, L.; Gersh, B.J.; Kowey, P.R.; Mahaffey, K.W.; Singer, D.E.; Hylek, E.M.; Go, A.S.; Peterson, E.D.; et al. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70*, 1325–1335. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Welton, N.J.; McAleenan, A.; Thom, H.; Davies, P.; Hollingworth, W.; Higgins, J.P.T.; Okoli, G.; Sterne, J.; Feder, G.; Eaton, D.; et al. Screening strategies for atrial fibrillation: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Heal. Technol. Assess.* **2017**, *21*, 1–236. [[CrossRef](#)]
7. Zethelius, B.; Gudbjörnsdóttir, S.; Eliasson, B.; Eeg-Olofsson, K.; Svensson, A.-M.; Cederholm, J. Risk factors for atrial fibrillation in type 2 diabetes: Report from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetologia* **2015**, *58*, 2259–2268. [[CrossRef](#)]
8. Staerk, L.; Preis, S.R.; Lin, H.; Casas, J.P.; Lunetta, K.; Weng, L.-C.; Anderson, C.D.; Ellinor, P.T.; Lubitz, S.A.; Benjamin, E.J.; et al. Novel Risk Modeling Approach of Atrial Fibrillation With Restricted Mean Survival Times: Application in the Framingham Heart Study Community-Based Cohort. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **2020**, *13*. [[CrossRef](#)]
9. Meyre, P.; Aeschbacher, S.; Blum, S.; Coslovsky, M.; Beer, J.H.; Moschovitis, G.; Rodondi, N.; Baretella, O.; Kobza, R.; Sticherling, C.; et al. The Admit-AF risk score: A clinical risk score for predicting hospital admissions in patients with atrial fibrillation. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2020**. [[CrossRef](#)]

10. Rossello, X.; Dorresteijn, J.A.; Janssen, A.; Lambrinou, E.; Scherrenberg, M.; Bonnefoy-Cudraz, E.; Cobain, M.; Piepoli, M.F.; Visseren, F.L.; Dendale, P.; et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2019**, *26*, 1534–1544. [[CrossRef](#)]
11. Yang, P.; Zhao, Y.; Wong, N.D. Development of a Risk Score for Atrial Fibrillation in Adults With Diabetes Mellitus (from the ACCORD Study). *Am. J. Cardiol.* **2020**, *125*, 1638–1643. [[CrossRef](#)]
12. Saliba, W.; Gronich, N.; Barnett-Griness, O.; Rennert, G. Usefulness of CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores in the Prediction of New-Onset Atrial Fibrillation: A Population-Based Study. *Am. J. Med.* **2016**, *129*, 843–849. [[CrossRef](#)]
13. Ictus: Action Plan in Europe (2018–2030). Ed Stroke Alliance For Europe (SAFE). Available online: <https://eso-stroke.org/action-plan-stroke-europe-2018-2030-2/> (accessed on 24 June 2019).
14. Moran, P.S.; Teljeur, C.; Ryan, M.; Smith, S.M. Systematic screening for the detection of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, *3*, CD009586. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Clua-Espuny, J.L.; Muñoz-Perez, M.A.; Bustamante-Rangel, A. *Stepwise High Risk Individuals Screening for Atrial Fibrillation Using Sequential Clinical-electro-biological Register: The AFRICAT Study (Atrial Fibrillation Research In CATalonia)*; NCT03188484; ClinicalTrials.gov Identifier. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188484?term=africat&draw=2&rank=1/> (accessed on 12 November 2019).
16. Hess, P.L.; Healey, J.; Granger, C.B.; Connolly, S.; Ziegler, P.D.; Alexander, J.H.; Kowey, P.R.; Ruff, C.; Flaker, G.; Halperin, J.L.; et al. The Role of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in the Detection and Treatment of Subclinical Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* **2017**, *2*, 324. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Attia, Z.I.; Noseworthy, P.A.; Lopez-Jimenez, F.; Asirvatham, S.J.; Deshmukh, A.J.; Gersh, B.J.; Carter, R.E.; Yao, X.; Rabinstein, A.A.; Erickson, B.J.; et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: A retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet* **2019**, *394*, 861–867. [[CrossRef](#)]
18. Freedman, B.; Camm, J.; Calkins, H.; Healey, J.S.; Rosenqvist, M.; Wang, J.; Albert, C.M.; Anderson, C.S.; Antoniou, S.; Benjamin, E.J.; et al. Screening for Atrial Fibrillation. *Circulation* **2017**, *135*, 1851–1867. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Ballesta-Ors, J.; Clua-Espuny, J.L.; Gentile-Lorente, D.I.; Lechuga-Duran, I.; Fernández-Saez, J.; Muria-Subirats, E.; Blasco-Mulet, M.; Lorman-Carbo, B.; Alegret, J.M. Results, barriers and enablers in atrial fibrillation case finding: Barriers in opportunistic atrial fibrillation case finding—a cross-sectional study. *Fam. Pr.* **2020**. [[CrossRef](#)]
20. Reinke, F.; Bettin, M.; Ross, L.S.; Kochhäuser, S.; Kleffner, I.; Ritter, M.; Minnerup, J.; Dechering, D.; Eckardt, L.; Dittrich, R. Refinement of detecting atrial fibrillation in stroke patients: Results from the TRACK-AF Study. *Eur. J. Neurol.* **2018**, *25*, 631–636. [[CrossRef](#)]
21. Chan, N.-Y. Systematic Screening for Atrial Fibrillation in the Community: Evidence and Obstacles. *Arrhythmia Electrophysiol. Rev.* **2018**, *7*, 39–42. [[CrossRef](#)]
22. Lowres, N.; Olivier, J.; Chao, T.-F.; Chen, S.-A.; Chen, Y.; Diederichsen, A.; Fitzmaurice, D.A.; Gomez-Doblas, J.J.; Harbison, J.; Healey, J.S.; et al. Estimated stroke risk, yield, and number needed to screen for atrial fibrillation detected through single time screening: A multicountry patient-level meta-analysis of 141,220 screened individuals. *PLoS Med.* **2019**, *16*, e1002903. [[CrossRef](#)]
23. Lip, G.Y.; Banerjee, A.; Boriani, G.; Chiang, C.-E.; Fargo, R.; Freedman, B.; Lane, D.A.; Ruff, C.; Turakhia, M.; Werring, D.; et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest* **2018**, *154*, 1121–1201. [[CrossRef](#)]
24. Vermond, R.A.; Geelhoed, B.; Verweij, N.; Tieleman, R.G.; Van Der Harst, P.; Hillege, H.L.; Van Gilst, W.H.; Van Gelder, I.C.; Rienstra, M. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *66*, 1000–1007. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Einarson, T.R.; Acs, A.; Ludwig, C.; Panton, U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc. Diabetol.* **2018**, *17*, 83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Bernet, W.; Gregory, N.; Öngider; Reay, K.M.; Rohner, R.P. An Objective Measure of Splitting in Parental Alienation: The Parental Acceptance-Rejection Questionnaire. *J. Forensic Sci.* **2017**, *63*, 776–783. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

27. Pallisgaard, J.L.; Schjerning, A.-M.; Lindhardt, T.B.; Procida, K.; Hansen, M.L.; Torp-Pedersen, C.; Gislason, G. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2015**, *23*, 621–627. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Tadic, M.; Cuspidi, C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **2015**, *108*, 269–276. [[CrossRef](#)]
29. Docherty, K.F.; Shen, L.; Castagno, D.; Petrie, M.C.; Abraham, W.T.; Böhm, M.; Desai, A.S.; Dickstein, K.; Køber, L.V.; Packer, M.; et al. Relationship between heart rate and outcomes in patients in sinus rhythm or atrial fibrillation with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur. J. Hear. Fail.* **2020**, *22*, 528–538. [[CrossRef](#)]
30. Holmqvist, F.; Kim, S.; Steinberg, B.A.; Reiffel, J.A.; Mahaffey, K.W.; Gersh, B.J.; Fonarow, G.C.; Naccarelli, G.V.; Chang, P.; Freeman, J.V.; et al. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart* **2015**, *101*, 894–899. [[CrossRef](#)]
31. Rosenberg, M.A.; Gottdiener, J.S.; Heckbert, S.R.; Mukamal, K.J. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study. *Eur. Hear. J.* **2011**, *33*, 904–912. [[CrossRef](#)]
32. Wang, T.J.; Parise, H.; Levy, D.; D'Agostino, R.B.; Wolf, P.; Vasani, R.S.; Benjamin, E.J. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA* **2004**, *292*, 2471–2477. [[CrossRef](#)]
33. Nalliah, C.J.; Sanders, P.; Kottkamp, H.; Kalman, J.M. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur. Hear. J.* **2015**, *37*, 1565–1572. [[CrossRef](#)]
34. Magnussen, C.; Niiranen, T.; Ojeda, F.M.; Gianfagna, F.; Blankenberg, S.; Njølstad, I.; Vartiainen, E.; Sans, S.; Pasterkamp, G.; Hughes, M.; et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* **2017**, *136*, 1588–1597. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Wu, V.C.-C.; Wu, M.; Aboyans, V.; Chang, S.-H.; Chen, S.-W.; Chen, M.-C.; Wang, C.-L.; Hsieh, I.-C.; Chu, P.-H.; Lin, Y.-S. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart* **2019**, *106*, 534–540. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Kaplan, R.M.; Koehler, J.; Ziegler, P.D.; Sarkar, S.; Zweibel, S.; Passman, R.S. Stroke Risk as a Function of Atrial Fibrillation Duration and CHA₂DS₂-VASc Score. *Circulation* **2019**, *140*, 1639–1646. [[CrossRef](#)]
37. Morillas, P.; Pallares, V.; Rubio, L.F.; Llisterra, J.L.; Sebastián, M.E.; Gómez, M.; Castilla, E.; Camarasa, R.; Sandín, M.; García-Honrubia, A. La puntuación CHADS₂ como predictor de riesgo de ictus en ausencia de fibrilación auricular en pacientes hipertensos de 65 o más años. *Rev. Española de Cardiol.* **2015**, *68*, 485–491. [[CrossRef](#)]
38. Linker, D.T.; Murphy, T.B.; Mokdad, A.H. Selective screening for atrial fibrillation using multivariable risk models. *Heart* **2018**, *104*, 1492–1499. [[CrossRef](#)]
39. Wilke, T.; Groth, A.; Müller, S.; Pfannkuche, M.; Verheyen, F.; Linder, R.; Maywald, U.; Bauersachs, R.; Breithardt, G. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: An analysis based on 8.3 million patients. *Europace.* **2012**, *15*, 486–493. [[CrossRef](#)]
40. Zungontiporn, N.; Link, M.S. Newer technologies for detection of atrial fibrillation. *BMJ* **2018**, *363*, k3946. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

9.2. Segundo artículo

Clua-Espuny JL, Muria-Subirats E, Ballesta-Ors J, Lorman-Carbo B, Clua-Queralt J, Palà E, Lechuga-Duran I, Gentile-Lorente D, Bustamante A, Muñoz MA, Montaner J. Risk of Atrial Fibrillation, Ischemic Stroke and Cognitive Impairment: Study of a Population Cohort ≥ 65 Years of Age. *Vascular Health and Risk Management*. 2020;16:445-454. doi: 10.2147/VHRM.S276477.

Artículo publicado. Doctoranda como segunda autora.

Vascular Health and Risk Management (ISSN: 1178-2048). Official journal of the International Society of Vascular Health (ISVH).

Factor de impacto actual: 2,62.

Cardiology and Cardiovascular Medicine (Q1); Medicine (miscellaneous) (Q1); Public Health, Environmental and Occupational Health (Q1); Endocrinology, Diabetes and Metabolism (Q2); Hematology (Q2); Pharmacology (medical) (Q2).

Risk of Atrial Fibrillation, Ischemic Stroke and Cognitive Impairment: Study of a Population Cohort ≥ 65 Years of Age

This article was published in the following Dove Press journal:
Vascular Health and Risk Management

Jose-Luis Clua-Espuny,¹
Eulàlia Muria-Subirats,²
Juan Ballesta-Oros,³ Blanca Lorman-
Carbo,⁴ Josep Clua-Queralt,⁵
Elena Palà,⁶ Iñigo Lechuga-Duran,⁷
Delicia Gentile-Lorente,⁷
Alejandro Bustamante,⁸
Miguel Ángel Muñoz,⁹ Joan Montaner⁶

On Behalf of the AFRICAT Research
Group

¹EAP Tortosa I-Est, Institut Català Salut, Servei Atenció Primària, UJDD Terres De l'Ebre, Universitat Rovira I Virgili, Programa Doctorat, Tortosa, Spain; ²EAP Tortosa I-Est, Institut Català Salut, SAP Terres De l'Ebre, España Universidad Rovira I Virgili, Programa Doctorat, Tortosa, Tarragona, Spain; ³EAP Tortosa I-Est, Institut Català Salut, SAP Terres De l'Ebre, Universidad Rovira I Virgili, Programa Doctorat, Tortosa, Tarragona, Spain; ⁴EAP Tortosa I-Est, Institut Català Salut, SAP Terres De l'Ebre, España Universidad Rovira I Virgili, Programa Doctorat, Tortosa, Tarragona, Spain; ⁵Universitat De Lleida, Llérida, Spain; ⁶Neurovascular Research Laboratory, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR)-Universitat Autònoma De Barcelona, Barcelona, Spain; ⁷Servicio Cardiología, Hospital Virgen De La Cinta, Institut Català Salut Tortosa, Tarragona, Spain; ⁸Department of Neurology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁹Institut d'Investigació En Atenció Primària IDIAP Jordi Gol, Unitat De Suport a La Recerca De Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence: Jose-Luis Clua-Espuny
EAP Tortosa, I-Est, Institut Català Salut,
Servei Atenció Primària, UJDD Terres
De l'Ebre, Universidad Rovira I Virgili,
Programa Doctorat, CAP Temple,
Carrilet Square s/Num. Tortosa, 43500,
Spain
Tel +34 977 510018
Fax +34 977 44 57 28
Email jclua@telefonica.net

Purpose: To evaluate a model for calculating the risk of AF and its relationship with the incidence of ischemic stroke and prevalence of cognitive decline.

Materials and Methods: It was a multicenter, observational, retrospective, community-based study of a cohort of general population ≥ 65 years, between 01/01/2016 and 31/12/2018. Setting: Primary Care. Participants: 46,706 people ≥ 65 years with an active medical history in any of the primary care teams of the territory, information accessible through shared history and without previous known AF. Interventions: The model to stratify the risk of AF (PI) has been previously published and included the variables sex, age, mean heart rate, mean weight and CHA2DS2VASc score. Main measurements: For each risk group, the incidence density/1000 person/years of AF and stroke, number of cases required to detect a new AF, the prevalence of cognitive decline, Kendall correlation, and ROC curve were calculated.

Results: The prognostic index was obtained in 37,731 cases (80.8%) from lowest (Q1) to highest risk (Q4). A total of 1244 new AFs and 234 stroke episodes were diagnosed. Q3-4 included 53.8% of all AF and 69.5% of strokes in men; 84.2% of all AF and 85.4% of strokes in women; and 77.4% of cases of cognitive impairment. There was a significant linear correlation between the risk-AF score and the Rankin score ($p < 0.001$), the Pfeiffer score ($p < 0.001$), but not NIHSS score ($p 0.150$). The overall NNS was 1/19.

Conclusion: Risk stratification allows identifying high-risk individuals in whom to intervene on modifiable risk factors, prioritizing the diagnosis of AF and investigating cognitive status.

Keywords: vascular risk score, atrial arrhythmia, cerebrovascular disease, silent stroke, cognitive decline

Introduction

The Action Plan in Europe (2018–2030)¹ prioritizes the availability of detection and treatment programs to address the risk factors for stroke in all European countries. Due to demographic aging, it is estimated that the prevalence of AF will increase from 1.9% (2008) to 3.5% (2050), and the number of AF-related ischemic strokes in people >80 years will triple (2010–2060).² If we consider that $>60\%$ of strokes occur in people >80 years of age,^{3,4} the proposed objective is extremely important.


Approximately one-third of ischemic strokes are related to the presence of unknown atrial fibrillation (AF).^{5–7} In this case, strokes are more severe, more disabling, associated with cognitive decline, and with a higher risk of institutionalization

submit your manuscript | www.dovepress.com

Dovepress    
<http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S276477>

Vascular Health and Risk Management 2020;16:445–454

445

 © 2020 Clua-Espuny et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <http://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<http://www.dovepress.com/terms.php>).

than strokes from other causes.⁸ Consequently, it is clear that the costs related to AF will increase, constituting a major public health problem.

While the strategy for detecting AF after a stroke episode accumulates evidence^{9,10} at the hospital level, the same does not occur in the primary care setting before the stroke episode. Although different screening strategies have been recommended⁹ by international organizations,¹⁰ they have not demonstrated greater effectiveness in the general population than their non-implementation,¹¹ and there is little evidence of their impact on the incidence of comorbidities, especially the stroke.¹² For all these reasons, the new priorities point towards the identification of individuals at high risk of having AF in whom to carry out screening and evaluate its effectiveness^{13,14} both in its detection and in the incidence of strokes.¹⁵

The main objective of this study is to apply a five-year model for calculating the risk of AF¹⁶ in the general population ≥ 65 years and to describe its possible relationship with the incidence of ischemic stroke and the prevalence of cognitive decline in the primary care setting.

Materials and Methods

Type of Study

Multicenter, observational, retrospective, community-based study of a cohort of general population ≥ 65 years between 01/01/2016 - 12/31/2018 with no diagnosis of atrial fibrillation in the Primary Care setting. The research protocol of the study was approved by the Ethical Committee of the Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària IDIAP Jordi Gol with the code number (P18/118).

Territorial Scope

The SAP Terres de l'Ebre territory has 11 primary care teams, all managed by the Catalan Institute of Health (ICS), in which 98.2% of the census population with an active medical history is assigned, and a reference general teaching public hospital for the entire territory and three regionally managed hospitals. All centres in the territory share clinical information (HC3).

The data were obtained from the databases of the electronic clinical records (e-cap, E-SAP) by the Information Systems department for the exploitation of the record known as the "Minimum Basic Data Set" (CMBD) and delivered to the main researcher in an anonymised format, supervised and analyzed according to the

general regulation on Spanish and European data protection (02/01/2017). There was no contact with the cases included. The specific codes of the International Classification of Diseases (10th version; ICD-10) were used for atrial fibrillation (I48), cerebrovascular disease (I60-I69), and cognitive impairment (G31).

The model to stratify the risk of suffering AF at five years has been previously published¹⁶ and it is intended to be applied to the general population ≥ 65 years. It includes the variables: sex, age, average heart rate, and average weight and CHA2DS2VASc value. The mathematical formula of the model was applied to the population older than 65 years without a diagnosis of AF and the quartiles of the distribution from lowest to highest risk were defined (Q1-Q4). For each risk group, the incidence density/1000 people/year (ID) was calculated; number of screening (NNS) necessary to detect a new AF; the incidence of strokes and the registered prevalence of cognitive decline. The NNS was calculated on the number of new AFs/number of cases with record of screening in each quartile. In the clinical electronic records (E-cap) of people aged ≥ 60 years, opportunistic screening¹⁰ of the rhythm is registered as a variable "A" (arrhythmic) vs "R" (rhythmic) in the e-cap (Basic Activities of Prevention and Promotion of Health in Primary Care) accompanied by an alert (appears in a different colour if pending). The patient's record indicated whether case finding was performed. Case finding or screening for AF was defined as pulse palpation during routine general practitioner consultations at least once a year, together with a 12-lead ECG confirmation of an irregular or regular pulse—for instance, during an annual cardiac disease review, with the result recorded as either "rhythmic" or "arrhythmic" (AR). The AF diagnosis requires at least 30 sec of absolutely irregular RR intervals and no discernible, distinct P waves on the electrocardiogram (ECG). Its registration as made occurs when the professional performing the activity enters the option (rhythmic/arrhythmic).

Target Population

Subjects ≥ 65 years who met the inclusion criteria: active medical history in any of the health centres in the territory with information accessible through the shared history (HC3), without prior AF, residence in the territory and assignment to any of the Teams Primary Care (EAP) of the same. The non-availability or loss of accessibility to the information necessary for the study was considered as a reason for exclusion. The follow-up was carried out until

the end of the study, the death of the patient or the clinical loss of records (new residence outside the scope of the study) during follow-up.

Variables

The main variable was the incidence rate of new diagnosis of AF in the follow-up period and, secondarily, the incidence rate of ischemic stroke, simultaneous or subsequent to the diagnosis of AF. All cases of new AF were confirmed by referring Cardiology and clinical records. In each quartile, the cognitive impairment and dementia diagnoses were obtained from the different datasets got from the former available records of all patients in the timeframe of the study. The Pfeiffer score represents the average of the included individuals in each quartile. Two researchers independently reviewed the record of stroke and cognitive impairment for confirmation and its severity according to the NIHSS and Rankin scales, considering them as the simultaneous incidence of AF and stroke when the difference in the diagnostic time of both was not greater than 30 days. The Rankin and NIHSS scores are the only assessed in individuals with stroke. Sociodemographic, clinical, comorbidities, Charlson and Pfeiffer scores, registration as a Chronic Complex Patient³⁷ (PCC), if institutionalized in long-term stay (≥ 3 months), were included as independent variables. The mortality rate is total from any cause and evaluated by the Kaplan-Meier method.

Statistic Analysis

The statistical analysis was descriptive to define the characteristics of the population with basic statistics of centralization and dispersion; and for the identification of differences in registration and functional and risk assessment among population subgroups. Other subgroups were considered based on the emerging results. In the bivariate analysis of normal distributions, the *T* test was used for independent samples in the case of quantitative variables and the Chi2 test or Fisher's exact test in the case of categorical variables. The incidence density/1000 people/year, NNS to diagnose a new case AF, incidence rate, and the ROC curve and the area under the curve were obtained to evaluate the discriminative capacity of the model. The Kendall correlation for AF risk, Pfeiffer, NIHSS, and Rankin scores because of a smaller gross error sensitivity and a smaller asymptotic variance. $P \leq 0.05$ was considered a significant statistical difference, and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. For statistical analysis, the IBM SPSS Statistics version 19.0 program was used.

Results

Baseline Characteristics

Forty-six thousand seven hundred and six people without known AF were included. Table 1 describes the baseline characteristics according to the presence or absence of AF. Screening was performed in 53.2% of the population without AF and in 79.6% of the population diagnosed with a new AF ($p < 0.001$). The AF population presented a significantly higher value in all parameters. The CHA2DS2VASc, age and mortality are significantly higher in women. Mortality was significantly higher in both those with AF and those with strokes.

AF-Risk Stratification results

The prognostic index was obtained in 37,731 cases (80.8%) distributed in risk levels (Table 2). One thousand two hundred and forty-four new AFs (ID 10.5/1000/year 95% CI 9.9–11.2) were identified, appreciating an increasing case gradient as risk increases ($p < 0.001$). The incidence rate for the Q4/mean group was 1.61 [95% CI 1.45–1.79 $p < 0.001$]. Although the highest ID of AF occurs in Q4 (17.0 95% CI 15.5–18.6), Q3-4 include 53.8% of all AF in men and 84.2% of all AF in women, with a global NNS of 1/19. There was a significant difference between the risk-AF groups in the AF incidence ($p < 0.001$), stroke incidence ($p < 0.001$), and cognitive impairment prevalence ($p < 0.001$). The area under the curve was 61.9 (95% CI 60.3–63.4).

Stroke Incidence Density

Two hundred and thirty-four stroke episodes were confirmed (Table 3), which presented higher comorbidity, higher mean number of visits and higher mortality than those without strokes. Stroke incidence increased progressively with risk levels as well as the mean value ($p < 0.001$) on the Rankin scale. The Q4/mean incidence ratio was 1.98 [95% CI 1.57–2.50 $p < 0.001$]. In Q3-Q4 levels, 85.4% of episodes were concentrated in women, while in men they represented 69.5% of the total. The percentage of AF screening in those with strokes was significantly higher (72.6% vs 53.8%).

Regarding the temporal relation between strokes/AF, most of the strokes (78.5%) occurred in people without AF, concentrated in Q3-Q4 risk levels, especially among women (88.17%). The cumulative percentage of strokes associated with the simultaneous diagnosis of AF was 9.8% of the total [ID 5.8 cases (95% CI 3.4–8.1)/1000]

Table 1 Baseline Characteristics of Cases with AF vs without AF

Variables	NO-AFI	AFI	p	All
All	45,462	1244		46,706
Women (n, %)	24,593 (54.1%)	584 (46.9%)	<0.001	
Age average (year)	79.3±10.6	81.02±8.26	<0.001	79.3±10.6
Screening AF ^a	24,195 (53.2%)	990 (79.6%)	<0.001	25,185 (53.9%)
Hypertension arterial	25,012 (55.0%)	930 (74.8%)	<0.001	25,942
Diabetes mellitus	9603 (21.1%)	330 (26.5%)	<0.001	9933
Weight average (kg)	75.04±17.0	79.3±16.5	<0.001	75.1±17.0
Heart rate (average/min)	73±10	73±9	0,164	73,7±9,5
Ischemic cardiomyopathy	2727 (6.0%)	156 (12.5%)	<0.001	2883
Peripheral arterial disease	2576 (5.7%)	148 (11.9%)	<0.001	2724
Heart failure	2400 (5.3%)	282 (22.7%)	<0.001	2682
Stroke	208 (0.5%)	26 (2.1%)	<0.001	234
NIHSS score average	4,60±5,6	4,30±6,4	0,820	4,5±5,7
Rankin score average	1,91±1,60	1,87±1,63	0,902	1,9±1,6
Cognitive impairment	3791 (8.3%)	126 (10.1%)	<0.001	3917
Pfeiffer score average	3,73±3,5	2,51±2,8	<0.001	3,6±3,5
CHA ₂ DS ₂ -VASc score average	3,03±1,14	3,64±1,17	<0.001	3,0±1,1
Chronic renal insufficiency	4483 (9.9%)	267 (21.5%)	<0.001	4750
Chronic liver disease	52 (0.1%)	7 (0.6%)	<0.001	59
Charlson score average	1,03±1,20	1,56±1,35	<0.001	1,0±1,2
CCP ^b register	1838 (4.0%)	132 (10.6%)	<0.001	1970
Institutionalization	1514 (3.3%)	76 (6.1%)	<0.001	1590
Average number of prescribed drugs	4.73±4.03	7.95±4.18	<0.001	4.8±4.0
Anticoagulation		962 (77.3%)		
Statins	12,266 (27.0%)	439 (35.3%)	<0.001	12,705
Average number of visits/year Primary Care (2016)	11,4±13,2	24,16±22,3	<0.001	11,8±13,7
Average number of visits/year Primary Care (2018)	12,2±14,3	34,11±24,0	<0.001	12,7±15,0
Average number of visits/year Hospital/Emergency (2018)	0,26±1,0	0,92±1,90	<0.001	0,28±1,04
Death	20,869 (45.9%)	660 (53.1%)	<0.001	21,529

Notes: ^aAF, atrial fibrillation; ^bCCP, complex and chronic patient.

Vascular Health and Risk Management downloaded from https://www.dovepress.com/ by 185.187.171.5 on 29-Oct-2020
For personal use only.

new AFs/year. In addition, the 57.1% of simultaneous diagnosis of stroke and AF happened in the group Q4, presented greater NIHSS (7.25 ± 8.62 vs 4.55±5.74, p 0.002).

Cognitive Impairment Prevalence

Eventually there was a progressive increase in the prevalence of cognitive deterioration and the mean value on the Pfeiffer scale with the increase of the risk of AF. 77.4% of the cases with cognitive impairment were concentrated in the Q3-Q4 risk levels. There was a significant linear correlation between the risk-AF score and the Rankin score (p < 0.001), the Pfeiffer score (p < 0.001), but not NIHSS score (p 0.150).

Discussion

The study uses data from the general population ≥65 years without previous atrial fibrillation to compare frequencies

of incident strokes and prevalence of cognitive deterioration in the different risk groups obtained during the same period of time, but excludes causal relationships. The clinical stratification model used¹⁶ can discriminate those individuals with a higher risk (17.0/1000/year) of suffering an AF at five years, who are associated with a higher prevalence of strokes and cognitive deterioration, as well as differences by sex. Furthermore, the NNS (n 19) for the diagnosis of a new case of AF was much lower than that reported (n 147) by previous studies in the general population.^{21,22}

The risk stratification in Primary Care would identify those individuals with the highest risk: men [Q3-4 and/or CHA₂DS₂VASc ≥3], women [Q4 and/or CHA₂DS₂VASc ≥4] in which to intervene on modifiable risk factors, additional explorations, and to investigate which methodology could be more effective^{13,14,17} for the diagnosis of AF before

Table 2 Distribution of Cases According to Calculated AF Risk (N 37,731)

Quartiles AF-Risk ^{1,6}	Q1	Q2	Q3	Q4	ALL
MEN					
N	6150	4958	4150	1968	17,235
Atrial fibrillation	125	169	210	133	637
ID/1000/person-years ^a	7.6 (5.6–8.0)	10.2 (8.7–11.9)	16.9 (14.7–19.3)	22.5 (18.9–26.7)	12.3 (11.4–13.3)
NNS ^b	49	30	20	15	27
Age average ±SD	70.14±4.1	77.26±6.7	83.7±7.1	88.7±7.6	78.5±10.2
CHA2DS2-VASc (average±SD)	1.80±0.66	2.73±0.66	3.27±0.77	4.02±0.93	2.52±1.05
Weight (Kg average±SD)	77.6±11.3	81.1±13.4	82.0±13.5	88.3±22.7	80.7±15.3
Heart rate (average±SD)	74.2±10.4	72.0±9.2	70.6±8.6	69.3±8.4	72.3±9.8
Ischaemic stroke (n)	14	22	46	31	118
Rankin score average±SD)	1.33±1.15	1.53±1.94	1.75±1.54	2.48±1.63	1.96±1.65
Pfeifer score (average±SD)	1.9±3.0	2.6±3.4	3.0±3.33	3.1±3.4	3.0±3.4
Cognitive impairment (%)	2.5%	5.6%	9.9%	12.1%	6.3%
WOMEN	Q1	Q2	Q3	Q4	ALL
N	3400	4482	5254	7360	20,496
Atrial fibrillation	29	59	124	344	556
ID/1000/person-years ^a	2.8 (1.9–4.1)	4.4 (3.3–5.7)	7.9 (6.5–9.4)	15.6 (14.0–17.3)	9.0 (8.3–9.8)
NNS ^b	117	76	42	21	37
Age average ±SD	68.6±3.0	72.3±5.0	79.3±6.6	87.2±7.4	80.0±10.8
CHA2DS2-VASc (average±SD)	2.31±0.48	3.05±0.57	3.74±0.61	4.45±0.82	3.49±1.03
Weight (kg average±SD)	63.3±9.7	70.2±12.0	70.4±14.0	74.5±21.0	70.4±17.0
Heart rate (average±SD)	77.2±9.7	74.8±8.6	74.9±8.5	73.3±8.0	75.0±9.0
Ischaemic stroke (n)	3	11	13	69	96
Rankin score average±SD)	0.00	0.44±0.72	1.86±1.77	2.15±1.48	1.84±1.55
Pfeifer score (average±SD)	2.5±3.2	2.8±3.5	3.3±3.3	4.0±3.4	4.0±3.5
Cognitive impairment (%)	2.8%	4.6%	10.9%	17.6%	10.6%
ALL	Q1	Q2	Q3	Q4	ALL
N	9550	9440	9413	9328	37,731
Women (%)	35.6%	47.5%	55.8%	78.9%	54.3%
Atrial fibrillation	154	228	334	477	1193
ID/1000/person-years ^a	5.4 (4.6–6.3)	8.1 (7.0–9.2)	11.8 (10.6–13.2)	17.0 (15.5–18.6)	10.5 (9.9–11.2)
NNS ^b	62	41	28	19	31
Age average ±SD	69.6±3.8	74.9±6.4	81.2±7.1	87.5±7.4	79.3±10.6
CHA2DS2-VASc (average±SD)	1.98±0.66	2.88±0.64	3.53±0.72	4.36±0.87	3.04±1.15
Weight (kg average±SD)	72.5±12.7	76.0±14.0	75.5±15.0	77.5±22.0	75.1±17.0
Heart rate (average±SD)	75.3±10.2	73.7±9.0	73.0±8.8	72.4±8.3	73.7±9.5
Ischaemic stroke (n)	17	33	59	105	214
Rankin score average±SD)	0.6 (0.33–0.96)	1.2 (0.8–1.63)	2.1 (1.6–2.7)	3.8 (3.1–4.6)	1.9 (1.63–2.16)
Pfeifer score (average±SD)	0.66±1.15	1.15±1.69	1.80±1.55	2.27±1.53	1.91±1.60
Cognitive impairment (%)	2.13±3.06	2.69±3.43	3.18±3.34	3.86±3.42	3.68±3.52
	248 (2.6%)	485 (5.1%)	986 (10.5%)	1531 (16.4%)	3250 (8.6%)

Notes: ^aIncidence rate: 1000/person-years; ^bNNS: number needed to screen to detect one case of AF.

Vascular Health and Risk Management downloaded from https://www.dovepress.com/ by 185.18.171.5 on 29-Oct-2020
For personal use only.

its debut associated with strokes and whether anticoagulation should be started. The results of the CHA2DS2VASc are similar to the previous evidence¹⁸ and although the combination of the CHA2DS2VASc with an AF load >5–6 min is required to produce an increased risk of stroke or the

presence of ECG abnormalities,^{19,20} there is uncertainty about the efficacy and safety of starting anticoagulation. Opportunistic screening in 79.6% of cases of new AF would support its performance over usual care,^{21,22} but its impact on the incidence of stroke is unknown. Furthermore,

Table 3 Baseline Characteristics of Stroke vs Non-Stroke Cases

Variables	Stroke	Non-Stroke	p
All	234	46,472	
Women (n,%)	101 (43.16%)		
Men (n,%)	133 (56.8%)		
Age average (year)	79.7±8.44	79.3±10.62	0.606
Atrial fibrillation	26 (11.1%)	1218 (2.6%)	<0.001
Screening AF ^a	170 (72.6%)	25,015 (53.8%)	<0.001
Hypertension arterial	179 (76.5%)	25,763 (55.4%)	<0.001
Diabetes mellitus	76 (32.5%)	9857 (21.2%)	<0.001
Weight average (kg)	76.32±13.4	75.16±17.0	0.316
Heart rate (average/min)	73±10	73±9	0.154
Ischemic cardiomyopathy	17 (7.3%)	2866 (6.2%)	0.279
Peripheral arterial disease	23 (9.8%)	2701 (5.8%)	0.010
Heart Failure	24 (10.3%)	2658 (5.7%)	<0.001
Cognitive impairment	36 (15.4%)	3881 (8.4%)	<0.001
Pfeiffer score (average)	3.22±2.81	3.7±3.52	0.301
CHA ₂ DS ₂ -VASc score (average)	4.44±1.13	3.04±1.14	<0.001
Chronic renal insufficiency	36 (15.4%)	4714 (10.1%)	<0.001
Chronic liver disease	0	59 (0.1%)	0.743
Charlson score (average)	2.4±1.36	1.03±1.21	<0.001
CCP ^b	28 (12%)	1942 (4.2%)	<0.001
Institutionalization	23 (9.8%)	1567 (3.4%)	<0.001
Average number of prescribed drugs	7.47±4.34	4.80±4.06	<0.001
Statins prescription	129 (55.1%)	12,576 (27.1%)	<0.001
Average number of visits/year Primary Care (2016)	19.32±17.1	11.77±13.72	<0.001
Average number of visits/year Primary Care (2018)	23.07±21.14	12.72±15.02	<0.001
Average number of visits/year Hospital/Emergency (2018)	1.22±1.75	0.27±1.04	<0.001
Death	196 (83.8%)	36,274 (78.1%)	0.042

Notes: ^aPeople with opportunistic screening AF; ^bCCP, complex and chronic patient.

Vascular Health and Risk Management downloaded from https://www.dovepress.com/ by 185.187.175 on 29-Oct-2020
 For personal use only.

the total NNC <20 is much lower than that published²³ in the general population; and, at least, it would allow interventions on modifiable factors.²⁴ There is little evidence about the added value of using echocardiographic criteria and biomarkers²⁵⁻²⁸ in this higher-risk population.

Although the number of strokes is relatively low, there is a higher incidence of AF and stroke in Q4, especially among women, reflecting different possible pathways of cardiovascular disease^{26,29} as well as differences in the CHA₂DS₂-VASc value.^{15,26} The risk stratification of AF could also be a criterion for deciding the type of monitoring after having suffered a stroke, and the sensitivity of the existing scales could be improved. Although the result in the ROC curve may be a relative limitation, it will not modify the clinical decision to optimize the approach to modifiable risk factors; and the significantly incremental densities and incidence ratios of both AF and stroke at the different risk levels should be sufficient to test clinical stratification to improve AF screening results. The inclusion of echocardiographic criteria

(19), biomarkers (27,28), and the use of different technologies (13,14,17) will define different post-test probabilities (Figure 1).

Given the AF meets the characteristics for population screening and opportunistic, pulse taking is recommended in primary care,³⁰ we have no evidence of which diagnostic protocol could be with better results or its impact on the prevention of strokes and deterioration cognitive. Although we have technology that expands diagnostic opportunities in different contexts (population campaigns, clinical consultation and home) and we have data on high-risk population subgroups, it would be necessary to develop research proposals in Primary Care that would allow not only to improve diagnostic effectiveness of AF but also to measure its burden and to evaluate the cost-effectiveness on the prevention of stroke episodes and cognitive deterioration.^{8,31} The prevalence of cognitive disorder is higher in each quartile in relation to that described in the general population.³² How studies included individuals with the baseline dementia or prevalent

Vascular Health and Risk Management downloaded from https://www.dovepress.com/ by 185.181.11.5 on 29-Oct-2020
 For personal use only.

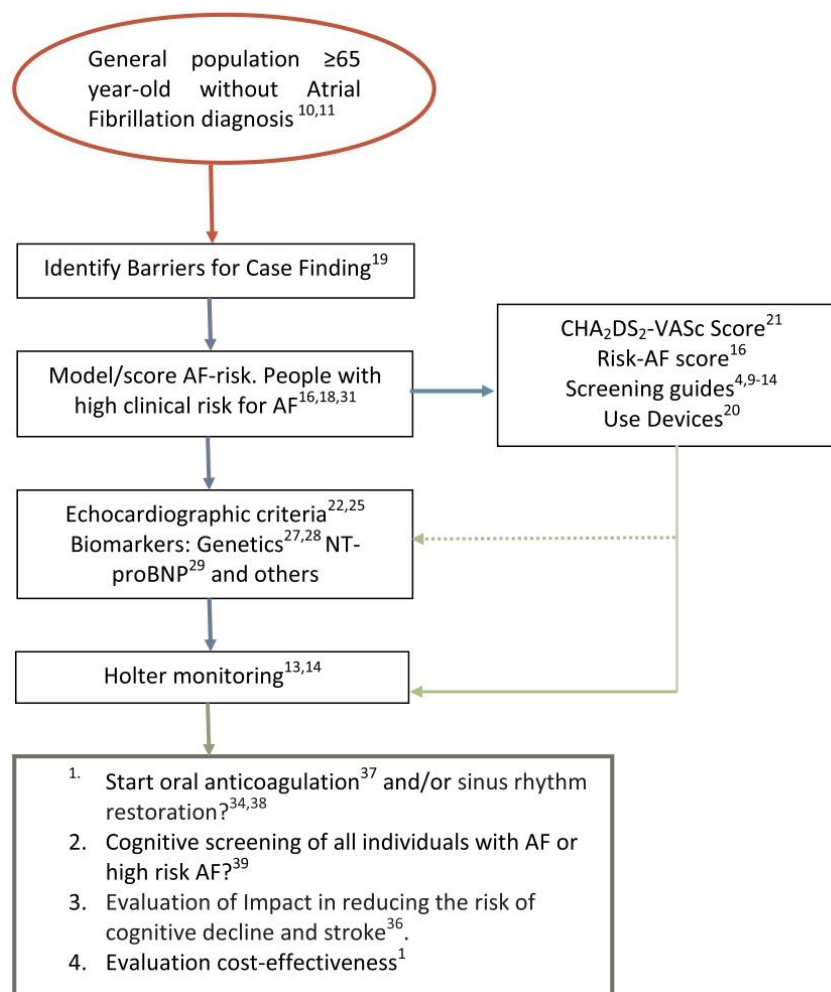


Figure 1 Atrial fibrillation Primary Care Pathway (proposal).

MCI may affect the prevalence figures. Finally, one must consider that estimates for MCI from general population studies include all cases, regardless of their likelihood of being detected in the health-care system or the underlying disease etiology. In addition to the epidemiological estimate associated with demographic aging, the greater cardiovascular comorbidity, frequency, average drug consumption, mortality and severity of stroke would confirm the estimate of the increase in costs associated with the treatment of AF associated with a stroke episode. The presence of a progressive increase in the prevalence and severity of cognitive

impairment with the risk of AF would support a possible etiopathogenic interrelation between both processes in the general population,³³ as well as the need to protocolize its detection.³⁴ A model of comprehensive care for AF has shown a 45% reduction in mortality from any cause,³⁵ but its analysis is subsequent to the diagnosis of AF.

As potential limitations of the study, the authors consider the under-registration of diagnoses; the cross-sectional format does not allow defining causal relationships between AF and cognitive impairment even in the absence of stroke; and the results are limited to a generic

AF and cognitive decline without stratification according to the age, type of AF and cognitive dysfunction. Among its strengths, are remarkable the considerable number of cases, had with long follow-ups, and were conducted in general population. The target population to screen has yet to be established particularly with regards to the impact of oral anticoagulation on cognitive outcomes. At present, ideal strategies to screen for AF remains to be defined. This article aims to provide content that allows new research including the interrelation of different form of AF, cognitive impairment vs dementia and age with the risk-AF model to be developed.

Future research should focus on the cost-effectiveness analysis of a protocol that includes the systematic identification of patients at high risk of suffering from AF^{13,16} according to age-specific ranges, type and cognitive impairment; the modification of risk factors; the use of echocardiographic criteria and biomarkers;^{25–28} and the prevalence of cognitive disorder and dementia separately along the AF risk scale (Q1 to Q4) may resolve uncertainties related to the most effective type of monitoring,¹⁷ whether to start anticoagulant treatment³⁶ or not, and favour the definition of the potential mechanisms leading to cognitive dysfunction^{37–39} and therapeutic strategies to prevent AF-related cognitive decline.

Conclusions

The clinical stratification model used¹⁶ can discriminate those individuals with a higher risk (17.0/1000/year) of suffering an AF at five years, who are associated with a higher prevalence of strokes and cognitive deterioration, as well as differences by sex in whom to carry out screening and evaluate its effectiveness.

Abbreviations

AF, atrial fibrillation; CCP, complex chronic patient; CI, confidence interval; e-SAP, electronic clinical records in primary care; CMBD, minimum basic data set – catalonian acronym for Conjunt Mínim Bàsic de Dades (CMBD); ICD-10, International Classification of Diseases; ID, incidence rate, 1000/person-years; NNS, number needed to screen to detect one case of AF; SIRE, Integrated Electronic Prescription System – catalonian acronym for Sistema Integrat de Recepta Electrònica (SIRE).

Data Sharing Statement

Detailed information is available at the AFRICAT study protocol (NCT03188484). The datasets generated, used

and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics Approval and Informed Consent

The research protocol of the study was approved by the Ethical Committee of the Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària IDIAP Jordi Gol with the code number (P18/118) and complies with the Helsinki Declaration and the local ethics committee requirements for clinical research. Registry information was collected from the government-run healthcare provider responsible for all inpatient care in the county without contact with participants in order to gather data from the study. For this type of study formal consent is not required and the requirement for the informed consent of patients was waived prior to the inclusion of their medical data in this study.

Acknowledgments

The authors thank to Jesus Carot and *Sistemes d'Informació i Comunicació* of the Territorial Management of l'ICS in Terres de l'Ebre for their invaluable material and technical collaboration in the management of the bases of original data, as well as all the primary care professionals who participated directly or indirectly in the elaboration of the Results.

Author Contributions

All authors contributed to data analysis, drafting or revising the article, have agreed on the journal to which the article will be submitted, gave final approval of the version to be published, and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding

The study received a research grant by Fundació Marató de TV3 in the research call “La Marató 2014: Malalties del Cor”. Grant number: 201528-30-31-3 and received funding from the Spanish Society of Family and Community Medicine -semFYC- by being the winner of a grant for the completion of doctoral theses Isabel Fernández 2020.

Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest and have not received commercial sponsorship for the research and publication of the results. There are also no direct or indirect financial interests. This research received no specific grant from funding agencies in the commercial or for-profit sectors.

References

1. Ictus: *Plan de Actuación en Europa (2018-2030)*. Ed Stroke Alliance for Europe (SAFE). 2018. www.safestroke.eu. Accessed October 15, 2020.
2. Gabriel SC, Yiin DPJ, Nicola LM, Rothwell, on behalf of the Oxford Vascular Study. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study. *Circulation*. 2014;130(15):1236-1244. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010942
3. Clua-Espuny JL, Piñol-Moreno JL, Panisello-Tafalla A, et al. Estudio Ebrictus. Resultados funcionales, supervivencia y años potenciales de vida perdidos después del primer episodio de ictus. *Aten Primaria*. 2012;44(4):223-231. doi:10.1016/j.aprim.2011.04.004
4. Proietti M, Laroche C, Opolski G, et al. Investigators. Real-world atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Eurpace*. 2017;19(5):722-733. doi:10.1093/eurpace/euw112
5. Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, et al. Prevalence of undiagnosed atrial fibrillation and of that not being treated with anticoagulant drugs: the AFABE study. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:545-552. doi:10.1016/j.rec.2013.03.003
6. Clua-Espuny JL, Piñol-Moreno JL, Panisello-Tafalla A, et al. Resultados de prevención cardiovascular primaria y secundaria en pacientes con ictus. Riesgo de recurrencia y supervivencia asociada. Estudio Ebrictus. *Rev Neurol*. 2012;54:81-92. doi:10.33588/rn.5402.2011464
7. Ratajczak-Tretel B, Lambert AT, Johansen H, et al. (2019). Atrial fibrillation in cryptogenic stroke and transient ischaemic attack. The Nordic Atrial Fibrillation and Stroke (NOR-FIB) Study: rationale and design. *Eur Stroke J*. 2019;4(2):172-180. doi:10.1177/2396987319837089
8. Hachinskia V, Einhauplb K, Gantenc D, et al. Preventing dementia by preventing stroke: the Berlin Manifesto. *Alzheimer's & Dementia*. 2019;15:961-984. doi:10.1016/j.jalz.2019.06.001
9. Schnabel RB, Haessler KG, Healey JS, Freedman B, Boriani G, Brachmann J. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019;140(22):1834-1850. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267
10. Kirchhof P, et al. ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2017. 70 (1):50.documento de consenso de múltiples sociedades (EHRA, HRS, APHS y SOLAECE). *Eurpace*. 2016;2017(19):1589-1623. doi:10.1093/ejcts/ezw313
11. Moran PS, Tejedor C, Ryan M, Smith SM. Systematic screening for the detection of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6. doi:10.1002/14651858.CD009586.pub3
12. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, et al. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality. A Community-Based Study From the Netherlands. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1000-1007. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1314
13. Clua-Espuny JL, Muñoz Perez MA, Bustamante-Rangel A, Montaner Villalonga J, Pedrote Martínez AA on behalf members of AFRICAT Group. Stepwise High Risk Individuals Screening for Atrial Fibrillation Using Sequential Clinical-electro-biological Register: the AFRICAT Study (Atrial Fibrillation Research In CATalonia). *ClinicalTrials*. 2020.
14. Uittenbogaart SB, Gulp NV-V, Petra MG, et al. Stoffers. Detecting and Diagnosing Atrial Fibrillation (D₂AF): study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:478. doi:10.1186/s13063-015-1006-5
15. Thijs V. Atrial Fibrillation Detection. Fishing for An Irregular Heartbeat Before and After Stroke. *Stroke*. 2017;48(10):2671-2677. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017083
16. Muria-Subirats E, Clua-Espuny JL, Ballesta-Ors J, Lorman-Carbó B, Lechuga-Durán I, Fernández-Sáez J, Pla-Farnós R. Incidence and Risk Assessment for Atrial Fibrillation at 5 Years: hypertensive Diabetic Retrospective Cohort. *Int J Environ Res*. 2020;17(10):3491. doi:10.3390/ijerph17103491
17. Blay C, Limón E (Coord.) Bases para un modelo catalán de atención a las personas con necesidades complejas: conceptualización e introducción a los elementos operativos. [Internet] Barcelona: *departament de Salut*, 2016. Available from: http://salutweb.gencat.cat/web/content/_ambits-actuacio/Lmies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxius/bases_modelo_personas_complejidad_v_6.pdf. Accessed October 15, 2020.
18. Özcan EE, Bulent Görenekl. Lessons from the current European Heart Rhythm Association consensus document on screening for atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*. 2018;19:222-224. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2018.37043
19. Ballesta-Ors J, Clua-Espuny JL, Gentile-Lorente DI, et al. Results, barriers and enablers in atrial fibrillation case finding: barriers in opportunistic atrial fibrillation case finding-a cross-sectional study. *Fam Pract*. 2020;27:pii: cmaa023. doi:10.1093/fampra/cmaa023
20. Zungontiporn N, Link MS. Newer technologies for detection of atrial fibrillation. *BMJ*. 2018;363:k3946. doi:10.1136/bmj.k3946
21. Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, Sarkar S, Zweibel S, Passman RS. Stroke Risk as a Function of Atrial Fibrillation Duration and CHA₂DS₂-VASc Score. *Circulation*. 2019;140(20):1639-1646. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041303
22. Bayés-de-Luna A, Martínez-Sellés M, Elosua R, et al. Relation of Advanced Interatrial Block to Risk of Atrial Fibrillation and Stroke. *Am J Cardiol*. 2020;16:pii: S0002-9149(20)30208-3. doi:10.1016/j.amjcard.2020.02.034
23. Haessler KG, Tüttüncü S, Schnabel RB. Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(10):66. doi:10.1007/s11910-018-0871-
24. Lowres N, Olivier J, Chao TF, et al. Estimated stroke risk, yield, and number needed to screen for atrial fibrillation detected through single times screening: a multi country patient-level meta-analysis of 141,220 screened individuals. *PLoS Med*. 2019;16(9):e1002903. doi:10.1371/journal.pmed.1002903
25. Efremov L, Lacruz ME, Tiller D, et al. Metabolically Healthy, but Obese Individuals and Associations with Echocardiographic Parameters and Inflammatory Biomarkers: results from the CARLA Study. *Diabetes Metabolic Syndrome Obesity*. 2020;13:2653-2665. doi:10.2147/DMSO.S263727
26. Middeldorp ME, Ariyaratnam J, Lau D, Sanders P. Lifestyle modifications for treatment of atrial fibrillation. *Heart*. 2020;106(5):325-332. doi:10.1136/heartjnl-2019-315327
27. Lau ES, Paniagua SM, SawallaGuseh J, et al. Sex Differences in Circulating Biomarkers of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:12. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.077
28. García-Berrocó T, Palà E, Consegal M, et al. Cardioembolic Ischemic Stroke Gene Expression Fingerprint in Blood: a Systematic Review and Verification Analysis. *Transl Stroke Res*. 2019. doi:10.1007/s12975-019-00730-x
29. Palà E, Bustamante A, Clua-Espuny JL, et al. N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide's Usefulness for Paroxysmal Atrial Fibrillation Detection Among Populations Carrying Cardiovascular Risk Factors. *Front Neurol*. 2019;10:1226. doi:10.3389/fneur.2019.01226
30. Wu VC, Wu M, Aboyans V, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2019;26:pii: heartjnl-2019-315065. doi:10.1136/heartjnl-2019-315065
31. Cuxart CB. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Actualización PAPPs*. 2018. doi:10.1016/S0212-6567(18)30360-3

Vascular Health and Risk Management downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 185.18.171.5 on 29-Oct-2020
For personal use only.

32. Gillis C, Mirzaei F, Potashman M, Ikram MA, Maserejian N. The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis. *Alzheimers Dement*. 2019;11:248–256. doi:10.1016/j.dadm.2019.01.004
33. Kim D, Yang PS, Yu HT, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. *Eur Heart J*. 2019;40(28):2313–2323. doi:10.1093/eurheartj/ehz386
34. Dagues N, Chao TF, Fenelon G, et al. Zhang S and Chung MK. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *Heart Rhythm*. 2018;15:e37–e60.
35. Lei C, Deng Q, Haijiang L, Zhong L. Association Between Silent Brain Infarcts and Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovascular Dis*. 2019;28:2376–2387. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.036
36. Carline J. Integrated management of atrial fibrillation in primary care: results of the ALL-IN cluster randomized trial. *Eur Heart J*. 2020; ehaa055. doi:10.1093/eurheartj/ehaa055
37. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2019;40(28):2327–2335. doi:10.1093/eurheartj/ehz304
38. Gallinoro E, D'Elia S, Prozzo D, et al. Cognitive Function and Atrial Fibrillation: from the Strength of Relationship to the Dark Side of Prevention. Is There a Contribution from Sinus Rhythm Restoration and Maintenance? *Medicina*. 2019;55(9):587. doi:10.3390/medicina55090587
39. Rivard L, Mechanisms KP, Significance C. Prevention of Cognitive Impairment in Patients with Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1556–1564. doi:10.1016/j.cjca.2017.09.024

Vascular Health and Risk Management downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 185.187.171.5 on 29-Oct-2020
For personal use only.

Vascular Health and Risk Management

Dovepress

Publish your work in this journal

Vascular Health and Risk Management is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and risk management, focusing on concise rapid reporting of clinical studies on the processes involved in the maintenance of vascular health; the monitoring, prevention and treatment of vascular disease and its sequelae; and the involvement

of metabolic disorders, particularly diabetes. This journal is indexed on PubMed Central and MedLine. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/vascular-health-and-risk-management-journal>

10. RESUMEN DE RESULTADOS

Características basales de la población

En el *primer artículo* incluimos 8.237 casos (mujeres 49%), con una edad media de 78,01 ± 11,9 años. Las características basales se muestran en la Tabla 10. El porcentaje de mujeres con FA (41,6%) fue menor que en varones (p = 0,001), pero con una edad media mayor (p < 0,001).

Tabla 10: Características basales de los pacientes con y sin FA del primer artículo.

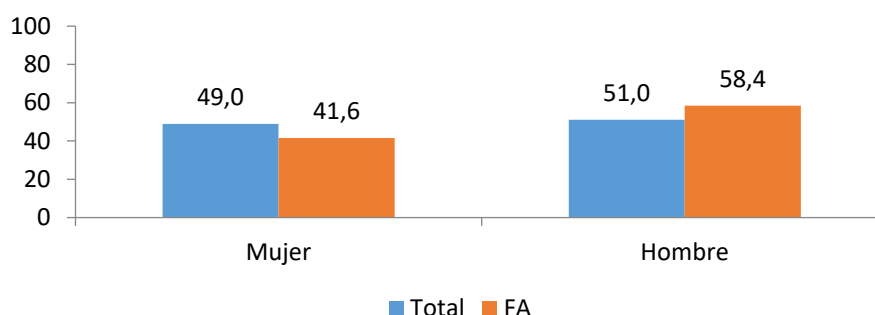
	No FA ^a	FA ^a	P ^b
N (%)	7.809 (94,8%)	428 (5,2%)	< 0,001
Tiempo medio de seguimiento (años)	4,89 ± 0,71	4,61 ± 1,08	< 0,001
Edad (años)	77,83 ± 12,01	81,36 ± 8,59	< 0,001
Mujeres n (%)	3.856 (49,4%)	178 (41,6%)	0,001
Peso (kg)	81,04 ± 16,18	84,15 ± 16,98	0,005
IMC^c (kg / m²)	31,10 ± 5,62	32,12 ± 5,77	0,010
PAS (mmHg)	138,87 ± 14,32	140,02 ± 14,66	0,127
PAD (mmHg)	76,23 ± 8,65	74,71 ± 8,9	0,001
Hipercolesterolemia n (%)	2.237 (28,6%)	128 (29,9%)	0,583
Frecuencia cardíaca (lpm)	75,70 ± 11,45	72,44 ± 10,77	0,001
HbA1c^d n (%)	7,09 ± 1,26	6,95 ± 1,07	0,035
Infarto de miocardio n (%)	185 (2,4%)	6 (1,4%)	0,247
Vasculopatía n (%)	323 (4,1%)	29 (6,8%)	0,013
Valvulopatía n (%)	232 (3%)	22 (5,1%)	0,02
Insuficiencia cardíaca n (%)	186 (2,4%)	9 (2,1%)	0,87
Tromboembolismo n (%)	73 (0,9%)	1 (0,2%)	0,185
CHA₂DS₂VASc	4,03 ± 0,99	4,26 ± 0,83	0,005
Insuficiencia renal crónica n (%)	249 (3,2%)	20 (4,7%)	0,094
Demencia n (%)	203 (2,6%)	7 (1,6%)	0,278
Insulina n (%)	1.221 (15,6%)	76 (17,8%)	0,246
Antidiabéticos orales n (%)	5.164 (66,1%)	338 (79%)	< 0,001
Beta-bloqueantes n (%)	1.383 (17,7%)	112 (26,2%)	< 0,001

Calcio antagonistas n (%)	1.511 (19,3%)	124 (29%)	< 0,001
IECAs- ARA-II^e (%)	5.188 (66,4%)	353 (82,5%)	< 0,001
Diuréticos n (%)	1.961 (25,1%)	154 (36%)	< 0,001

^a Fibrilación auricular; ^b Nivel de significación estadística; ^c IMC; ^d Hemoglobina glicada; ^e Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina-antagonistas del receptor de la aldosterona.

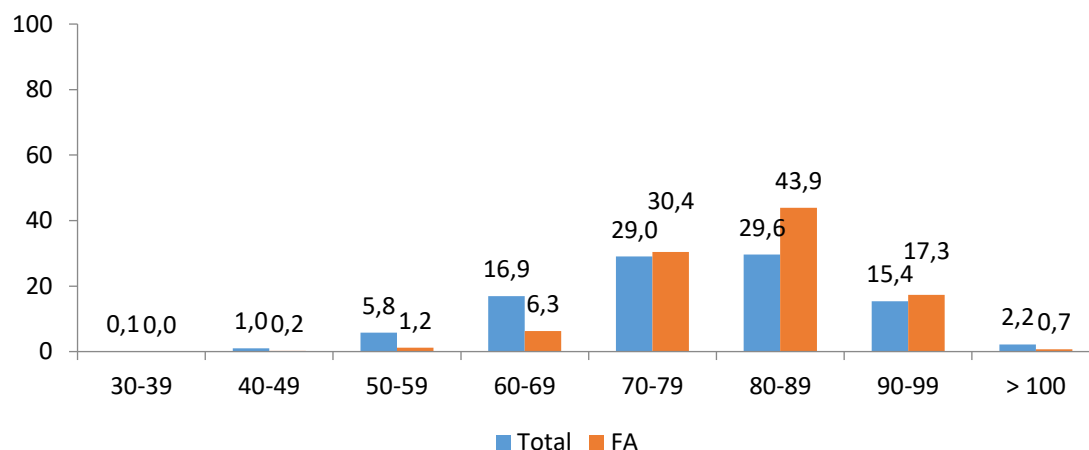
Se diagnosticaron 428 casos nuevos de FA. La prevalencia total de FA fue del 5,2% (mujeres 2,16% vs. hombres 3,03%, $p < 0,001$). En referencia al sexo, en la muestra del *primer artículo* había un 49% de mujeres y un 51% de hombres. En los pacientes con FA la distribución fue similar, pero mayor en hombres (58,4%) (Figura 16).

Figura 16: Porcentaje por sexo de población total y FA.



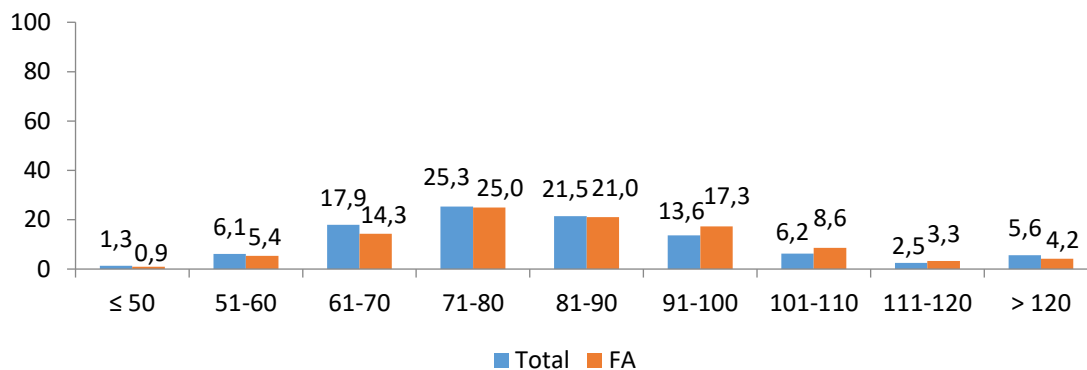
Estratificamos la edad en grupos de 10 años en la que podemos ver que la FA incrementa sobretodo en la población mayor de 70 años, en especial en el rango de edad 80-89 años (Figura 17).

Figura 17: Porcentaje estratificado en grupos de edad de población total y FA.



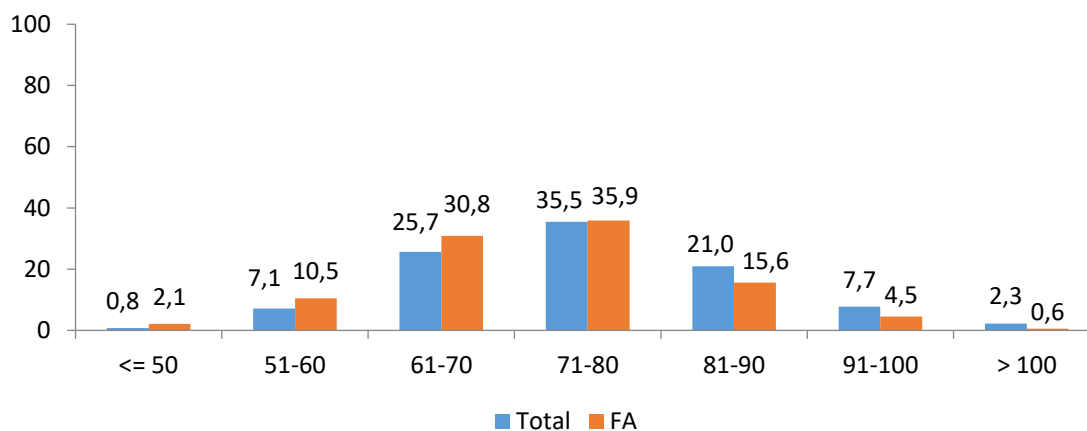
Por lo que se refiere al peso, estratificamos la muestra en grupos de 10kg. Observamos que a mayor peso incrementa el porcentaje de FA (Figura 18).

Figura 18: Porcentaje estratificado por peso de población total y FA.



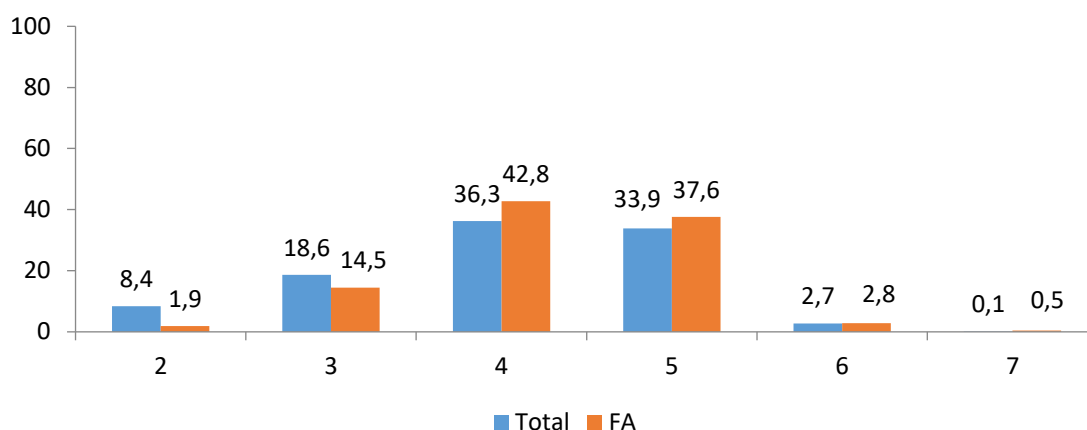
Realizamos la misma estratificación en grupos de 10 para la frecuencia cardíaca medida en latidos por minuto (Figura 19).

Figura 19: Porcentaje estratificado en grupos de frecuencia cardíaca de población total y FA.



Para cada uno de los valores CHA₂DS₂VASc se calculó el porcentaje en población total y FA. Entre los valores de CHA₂DS₂VASc 4 y 5 la FA fue mayor (Figura 20).

Figura 20: Porcentaje estratificado en valores de CHA₂DS₂VASc de población total y FA.



La incidencia total de FA fue de 10,5 / 1.000 personas / año (IC95% 9,5-11,5), mayor en hombres que en mujeres (12,21 IC95% 10,74-13,82 frente a 9,04 IC95% 7,76-10,47, $p < 0,001$) con una OR de 1,35 (IC95% 1,10-1,65, $p = 0,002$). La mortalidad global fue del 26,7% [55,5 / 1.000 personas / año (IC95% 53,21 a 57,88)] sin diferencias entre aquellos con / sin FA ($p > 0,05$).

En el *segundo artículo* se incluyeron 46.606 personas sin FA conocida con una edad media $79,3 \pm 10,6$. En la tabla 11 se describen las características basales según la presencia o ausencia de FA. La población con FA presentó un valor significativamente mayor en todos los parámetros de las características basales. El CHA₂DS₂VASc, la edad y la mortalidad fueron significativamente mayores en las mujeres. Se identificaron 1.244 nuevas FA (DI 10,5 / 1.000 / año IC95% 9,9-11,2, $p < 0,001$). La mortalidad fue significativamente mayor tanto en aquellos con FA como en aquellos con ictus.

Tabla 11: Características basales de los pacientes con y sin FA del segundo artículo.

Variables	No FA ^a	FA ^a	P ^b	Todos
Todos	45.462	1.244		46.706
Mujeres (n%)	24.593 (54,1%)	584 (46,9%)	< 0,001	
Edad media (años)	79,3 ± 10,6	81,02 ± 8,26	< 0,001	79,3 ± 10,6
Cribado de FA ^a	24.195 (53,2%)	990 (79,6%)	< 0,001	25.185 (53,9%)
Hipertensión arterial	25.012 (55,0%)	930 (74,8%)	< 0,001	25.942
Diabetes mellitus	9.603 (21,1%)	330 (26,5%)	< 0,001	9.933
Peso (kg)	75,04 ± 17,0	79,3 ± 16,5	< 0,001	75,1 ± 17,0
Frecuencia cardíaca (lpm)	73 ± 10	73 ± 9	0,164	73,7 ± 9,5

Variables	No FA ^a	FA ^a	p ^b	Todos
Infarto de miocardio	2.727 (6,0%)	156 (12,5%)	< 0,001	2.883
Vasculopatía	2.576 (5,7%)	148 (11,9%)	< 0,001	2.724
Insuficiencia cardíaca	2.400 (5,3%)	282 (22,7%)	< 0,001	2.682
Ictus	208 (0,5%)	26 (2,1%)	< 0,001	234
Escala NIHSS	4,60 ± 5,6	4,30 ± 6,4	0,820	4,5 ± 5,7
Escala Rankin	1,91 ± 1,60	1,87 ± 1,63	0,902	1,9 ± 1,6
Deterioro cognitivo	3.791 (8,3%)	126 (10,1%)	< 0,001	3.917
Escala Pfeiffer	3,73 ± 3,5	2,51 ± 2,8	< 0,001	3,6 ± 3,5
Escala CHA ₂ DS ₂ VASc	3,03 ± 1,14	3,64 ± 1,17	< 0,001	3,0 ± 1,1
Insuficiencia renal crónica	4.483 (9,9%)	267 (21,5%)	< 0,001	4.750
Hepatopatía	52 (0,1%)	7 (0,6%)	< 0,001	59
Escala Charlson	1,03 ± 1,20	1,56 ± 1,35	< 0,001	1,0 ± 1,2
PCC ^c	1.838 (4,0%)	132 (10,6%)	< 0,001	1.970
Institucionalización	1.514 (3,3%)	76 (6,1%)	< 0,001	1.590
Número de medicamentos activos	4,73 ± 4,03	7,95 ± 4,18	< 0,001	4,8 ± 4,0
Anticoagulación		962 (77,3%)		
Estatinas	12.266 (27,0%)	439 (35,3%)	< 0,001	12.705
Media de visitas a AP ^d (2016)	11,4 ± 13,2	24,16 ± 22,3	< 0,001	11,8 ± 13,7
Media de visitas a AP ^d (2018)	12,2 ± 14,3	34,11 ± 24,0	< 0,001	12,7 ± 15,0
Media de visitas a hospital (2018)	0,26 ± 1,0	0,92 ± 1,90	< 0,001	0,28 ± 1,04
Mortalidad	20.869 (45,9%)	660 (53,1%)	< 0,001	21.529

^a Fibrilación auricular; ^b Valor de significación estadística; ^c Paciente crónico complejo; ^d Atención primaria.

Factores pronóstico independientes para nueva FA

Tabla 12: Factores pronóstico independientes asociados a la incidencia de FA en 5 años.

	HR ^a	IC 95% ^b	p ^c
Sexo			
Hombre	1		
Mujer	0,55	0,37-0,82	0,004
Edad	1,07	1,05-1,09	< 0,001
Peso	1,03	1,02-1,04	< 0,001
Frecuencia cardíaca	0,98	0,97-0,99	< 0,001
CHA₂DS₂VASc	1,57	1,16-2,13	0,003

^a Hazard ratio; ^b Intervalo de confianza del 95%; ^c Valor de significación estadística.

Con las variables significativas de las características basales del *primer artículo* se creó el modelo multivariante de Cox (Tabla 12) que identificó los siguientes factores

pronósticos independientes asociados al riesgo de nueva FA: CHA₂DS₂VASc (HR 1,57 IC95% 1,16-2,13, p = 0,003), edad (HR 1,07 IC95% 1,05-1,09, p < 0,001), peso (HR 1,03 IC95% 1,02-1,04, p < 0,001), frecuencia cardíaca (HR 0,98 IC95% 0,97-0,99, p = 0,001) y sexo femenino (HR 0,55 IC95% 0,37-0,82, p = 0,004).

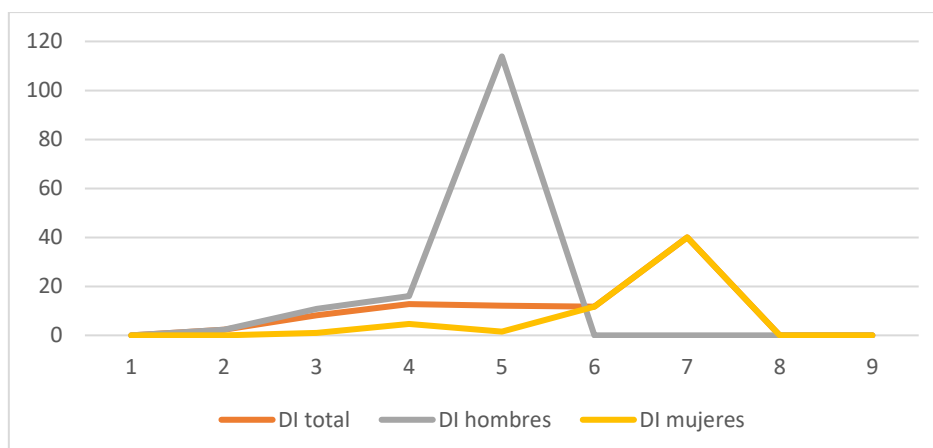
Hubo diferencias significativas según la puntuación CHA₂DS₂VASc. Un CHA₂DS₂VASc ≥ 4 se asoció con una razón de tasas de 1,94 para una nueva FA. La densidad de incidencia de nueva FA aumentó progresivamente hasta una puntuación de 5 en los hombres y hasta 7 en las mujeres (Tabla 13 y Figura 21).

Tabla 13: Densidad de incidencia de FA acorde con la escala CHA₂DS₂VASc por sexo.

CHA ₂ DS ₂ VASc	Número de pacientes	Número de FA	DI ^a total (IC 95%)	DI ^a Hombres	DI ^a Mujeres	P ^b
0	0	0	0	0	0	
1	0	8	0	0	0	
2	693	6	2,31(1,0-4,26)	2,31	0	
3	1.533	62	8,21 (6,30-10,53)	10,8	1,05	< 0,001
4	2.988	183	12,77 (10,99-14,77)	16,09	4,7	< 0,001
5	2.792	161	12,18 (10,37-14,21)	113,9	1,56	< 0,001
6	221	12	11,7 (6,07-20,53)	0	11,7	
7	10	2	40 (4,84-144,50)	0	40	
8	0	0	0	0	0	
9	0	0	0	0	0	

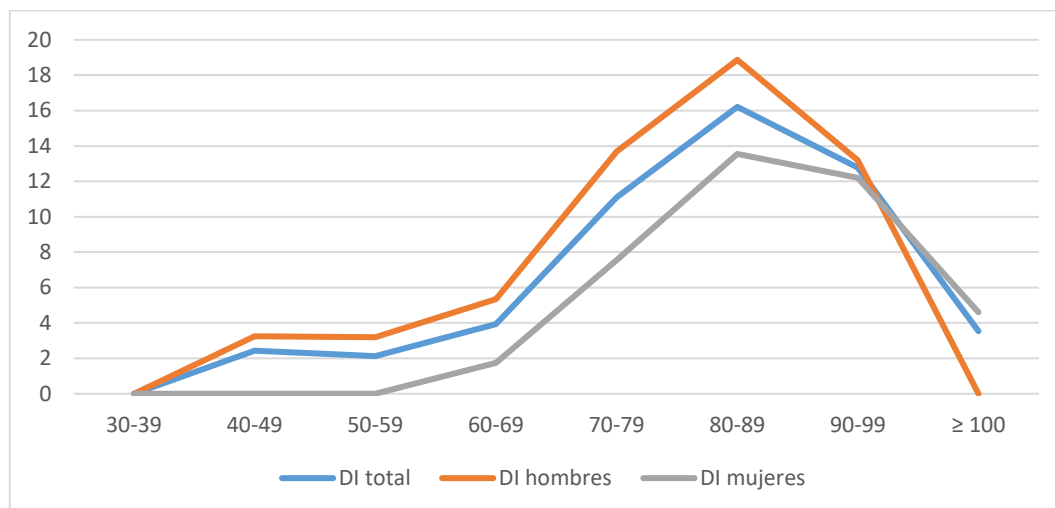
^a Densidad de incidencia; ^b Valor de significación estadística.

Figura 21: Densidad de incidencia (DI) de FA total y por sexo para cada uno de los valores de la escala CHA₂DS₂VASc.



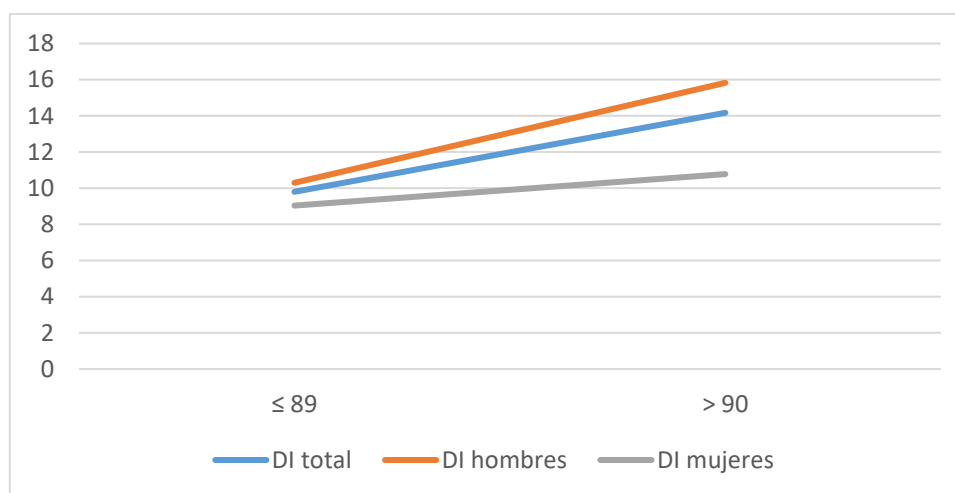
En relación con la edad, la DI de FA fue significativamente mayor en hombres en todos los grupos de edad < 90 años ($p < 0,01$), con una razón de tasas hombre / mujer de 1,45 (IC95% 1,16-1,82, $p = 0,001$) (Figura 22).

Figura 22: Densidad de incidencia (DI) de FA total y por sexo para la edad.



Los pacientes con un peso > 90 kg tuvieron una mayor incidencia de FA que aquellos con ≤ 89 kg [14,1 (IC95% 11,91-16,75) vs. 9,8 (IC95% 8,7-11,0), $p = 0,003$] (Figura 23).

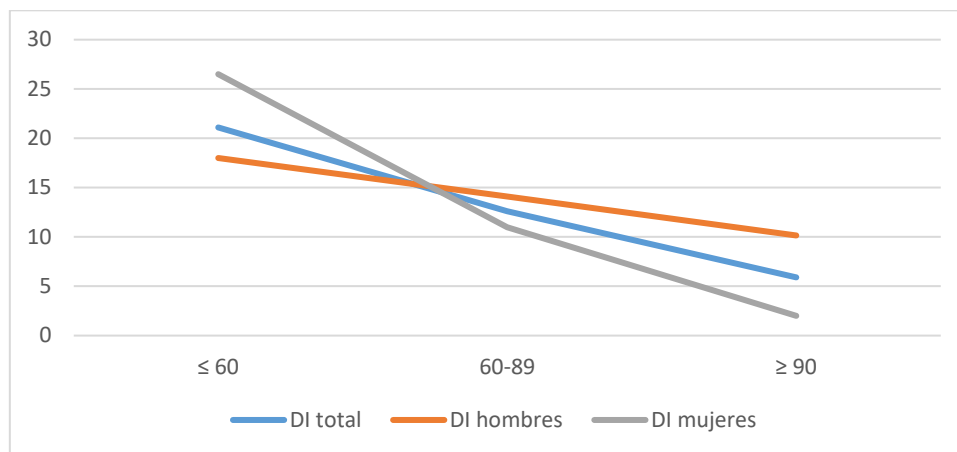
Figura 23: Densidad de incidencia (DI) de FA total y por sexo para el peso ≤ 89 kg vs. > 90 kg.



La frecuencia cardíaca mostró una relación indirectamente proporcional con la densidad de incidencia de FA. El corte de FC ≤ 60 vs. ≥ 90 fue el punto de corte significativo en la densidad de incidencia de FA con la frecuencia cardíaca más baja y la incidencia de FA

más alta: OR 3,58 [IC95% 0,71-6,62] (Figura 24). La incidencia de FA no se modificó con el uso de betabloqueantes ($p = 0,433$).

Figura 24. Densidad de incidencia (DI) de FA total y por sexo para la frecuencia cardíaca estratificada en 3 grupos.

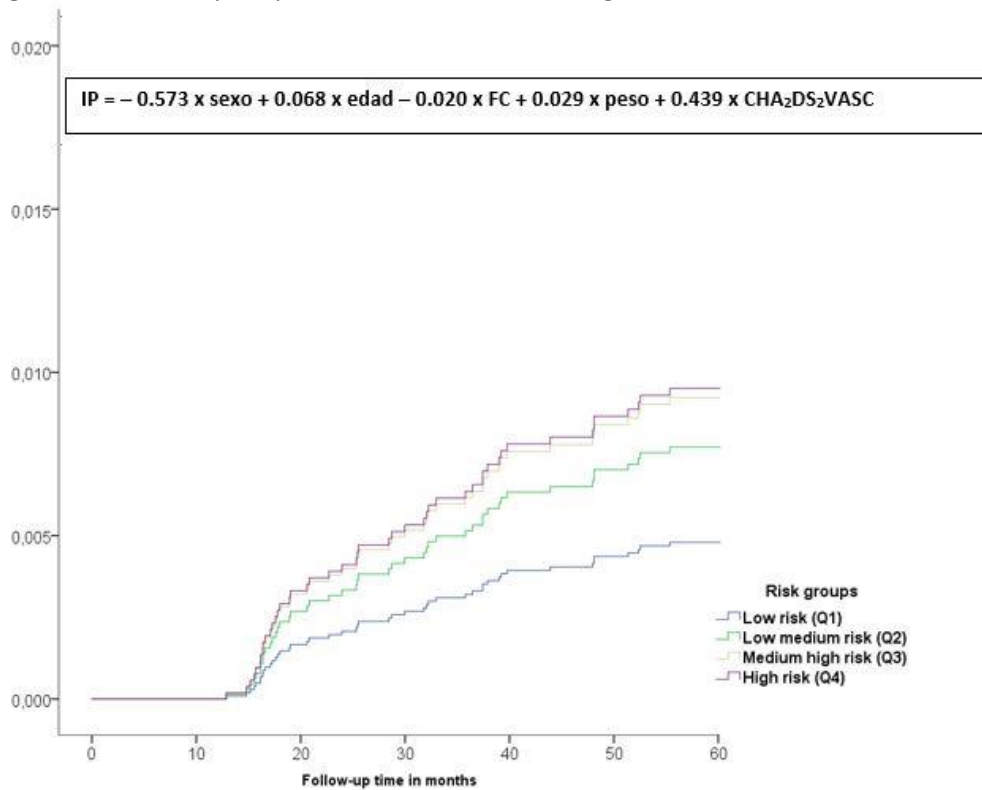


Escala de riesgo de fibrilación auricular

Gracias a estos factores pronóstico independientes del *primer artículo* se creó la fórmula nombrada índice pronóstico (IP) y con ella se estratificó la escala de riesgo de FA. Después de calcular la puntuación individual para la escala de riesgo, los sujetos fueron estratificados en cuartiles según su puntuación que varía desde un primer cuartil ($\leq 6,88$) con el riesgo de FA más bajo hasta el cuarto cuartil ($> 8,39$) con el riesgo de FA más alto (Figura 25). La media fue de 7,55, la mediana 7,71 y el rango intercuartílico (IQR) 1,51. La predicción estimada de desarrollar FA a los 5 años de seguimiento con la escala de riesgo individual del *primer artículo* fue:

1. C1 (IP $\leq 6,88$). Grupo de menor riesgo de FA: DI 2,95 / 1.000 personas / año (IC95% 1,69-4,80).
2. C2 (IP $6,89 \leq 7,71$). Grupo de riesgo mediano-bajo de FA: DI 8,85 / 1.000 personas / año (IC95% 6,54-11,70).
3. C3 (IP $7,72 \leq 8,39$). Grupo de riesgo mediano-alto de FA: DI 15,70 / 1.000 personas / año (IC95% 12,47-19,52).
4. C4 (IP $> 8,39$). Grupo de mayor riesgo de FA: DI 22,45 / 1.000 personas / año (IC95% 18,41-27,10).

Figura 25. Función para predecir FA en 5 años de seguimiento.



El grupo de mayor riesgo de FA del *primer artículo* (C4) se caracterizó por una mayor edad ($85,95 \pm 6,03$, $p < 0,001$), proporción de mujeres (85,2%, $p < 0,001$), DI de FA (22,5 / 1.000 personas / año), DI de ictus (3,5 / 1.000 personas / año), mortalidad total (22,7%, $p < 0,001$) y por un número necesaria a cribar (NNS) más bajo (6). La validez interna del modelo mostró un AUC de 0,670 (IC95% 0,63-0,70, $p < 0,001$) con un valor predictivo positivo aumentando de C1 (6,2%) a C4 (42,5%) pero con un valor predictivo negativo similar (73,5% frente a 77,3%).

Los resultados mostraron que el 71,05% de los nuevos ictus ocurrieron entre los pacientes con nueva FA en el período de seguimiento, especialmente entre los hombres incluidos en el grupo C4 (8,1 / 1.000 personas / año) (Tabla 14).

Tabla 14: Densidad de incidencia de FA e ictus acorde con el cuartil de riesgo y sexo.

DI ^a	C1	C2	C3	C4	Todos
HOMBRE					
FA ^b (IC95%)	3,8 (2,1-6,2)	12,4 (8,9-16,7)	24,4 (18,6-31,4)	37,6 (25,0-54,4)	13,7 (11,6-16,1)
NNS ^c	53	16	9	6	15
Ictus (IC95%)	0,3 (0,0-1,4)	0,9 (0,2-2,6)	1,6 (0,4-4,2)	8,1 (3,0-17,6)	1,3 (0,7-2,2)
MUJER					
FA ^b (IC95%)	0,7 (0-3,9)	3,3 (1,3-6,7)	7,4 (4,5-11,5)	19,7 (15,6-24,5)	10,4 (8,6-12,6)
NNS ^c	284	60	27	10	20
Ictus (IC95%)	-	0,5 (0,0-2,6)	0,4 (0,0-2,1)	2,7 (1,4-4,8)	1,3 (0,7-2,2)
Valores IQR^d	≤ 6,88	≤ 7,71	≤ 8,39	> 8,39	
FA ^b (IC95%)	3,0 (1,7-4,5)	8,9 (6,5-11,7)	15,5 (12,3-19,3)	22,5 (18,4-27,1)	12,1 (10,7-13,7)
NNS ^c	67	22	13	9	17
Ictus (IC95%)	0,2 (0,0-1,0)	0,7 (0,2-1,9)	1,0 (0,3-2,3)	3,5 (2,1-5,7)	1,3 (0,9-1,9)

^a Densidad de incidencia por 1000 / personas / año; ^b Fibrilación auricular; ^c Número necesario para cribar para detectar un caso de FA; ^d Rango intercuartílico.

Se aplicó la fórmula al *segundo artículo* y el IP se obtuvo en 37.731 casos (80,8%) distribuidos en niveles de riesgo (tabla 15). La tasa de incidencia de FA para el grupo C4 / media fue 1,61 [IC95% 1,45-1,79 p < 0,001]. Aunque la DI de FA más alta se observó en el C4 (17,0 IC95% 15,5-18,6), C3-C4 incluyó el 53,8% de todas las FA en hombres y el 84,2% de todas las FA en mujeres, con un NNS global de 1 / 19. Hubo una diferencia significativa entre los grupos de riesgo de FA en la incidencia de FA (p < 0,001), incidencia de ictus (p < 0,001) y prevalencia de deterioro cognitivo (p < 0,001). El AUC fue 0,619 (IC95% 0,603-0,634).

Se confirmaron 238 episodios de ictus (Tabla 15), los cuales presentaron mayor comorbilidad, mayor número medio de visitas y mayor mortalidad que aquellos sin ictus. La incidencia de ictus aumentó progresivamente con los niveles de riesgo y con el valor medio (p < 0,001) en la escala de Rankin. En los niveles C3-C4, el 85,4% de los episodios se concentraron en mujeres, mientras que en los hombres representaron el 69,5% del total. El porcentaje de detección de FA en aquellos con ictus fue significativamente mayor (72,6% frente a 53,8%).

En cuanto a la relación temporal entre ictus / FA, la mayoría de los ictus (78,5%) ocurrieron en personas sin FA, concentrados en los niveles de riesgo C3-C4, especialmente entre las mujeres (88,17%).

También, se objetivo un aumento progresivo de la prevalencia de deterioro cognitivo y del valor medio en la escala de Pfeiffer con el aumento del riesgo de FA. El 77,4% de los casos con deterioro cognitivo se concentraron en los niveles de riesgo C3-C4. Hubo una correlación lineal significativa entre la puntuación de riesgo-FA y la puntuación de Rankin ($p < 0,001$), la puntuación de Pfeiffer ($p < 0,001$), pero no la puntuación NIHSS ($p > 0,150$).

Tabla 15: Distribución de los casos acorde el cuartil de riesgo.

Cuartiles de riesgo	C1	C2	C3	C4	Todos
HOMBRES					
N	6.150	4.958	4.150	1.968	17.235
DI ^a	125 7,6 (5,6-8,0)	169 10,2 (8,7-11,9)	210 16,9 (14,7-19,3)	133 22,5 (18,9-26,7)	637 12,3 (11,4-13,3)
NNS ^b	49	30	20	15	27
Edad media	70,14±4,1	77,26±6,7	83,7±7,1	88,7±7,6	78,5±10,2
CHA ₂ DS ₂ VASc	1,80±0,66	2,73±0,66	3,27±0,77	4,02±0,93	2,52±1,05
Peso (Kg)	77,6±11,3	81,1±13,4	82,0±13,5	88,3±22,7	80,7±15,3
FC ^c (lpm)	74,2±10,4	72,0±9,2	70,6±8,6	69,3±8,4	72,3±9,8
Infarto de miocardio (n)	14	22	46	31	118
Escala Rankin	1,33±1,15	1,53±1,94	1,75±1,54	2,48±1,63	1,96±1,65
Escala Pfeiffer	1,9±3,0	2,6±3,4	3,0±3,33	3,1±3,4	3,0±3,4
Deterioro cognitivo (%)	2,5%	5,6%	9,9%	12,1%	6,3%
MUJERES					
N	3.400	4.482	5.254	7.360	20.496
DI ^a	29 2,8 (1,9-4,1)	59 4,4 (3,3-5,7)	124 7,9 (6,5-9,4)	344 15,6 (14,0-17,3)	556 9,0 (8,3-9,8)
NNS ^b	117	76	42	21	37
Edad media	68,6±3,0	72,3±5,0	79,3±6,6	87,2±7,4	80,0±10,8
CHA ₂ DS ₂ VASc	2,31±0,48	3,05±0,57	3,74±0,61	4,45±0,82	3,49±1,03
Peso (kg)	63,3±9,7	70,2±12,0	70,4±14,0	74,5±21,0	70,4±1,70
FC ^c (lpm)	77,2±9,7	74,8±8,6	74,9±8,5	73,3±8,0	75,0±9,0

Cuartiles de riesgo	C1	C2	C3	C4	Todos
Ictus isquémico (n)	3	11	13	69	96
Escala Rankin	0	0,44±0,72	1,86±1,77	2,15±1,48	1,84±1,55
Escala Pfeiffer	2,5±3,2	2,8±3,5	3,3±3,3	4,0±3,4	4,0±3,5
Deterioro cognitivo (%)	2,8%	4,6%	10,9%	17,6%	10,6%
TODOS					
N	9.550	9.440	9.413	9.328	37.731
Mujeres (%)	35,6%	47,5%	55,8%	78,9%	54,3%
DI ^a	154 5,4 (4,6-6,3)	228 8,1 (7,0-9,2)	334 11,8 (10,6-13,2)	477 17,0 (15,5-18,6)	1.193 10,5 (9,9-11,2)
NNS ^b	62	41	28	19	31
Edad media	69,6±3,8	74,9±6,4	81,2±7,1	87,5±7,4	79,3±10,6
CHA ₂ DS ₂ VASc	1,98±0,66	2,88±0,64	3,53±0,72	4,36±0,87	3,04±1,15
Peso (kg)	72,5±12,7	76,0±14,0	75,5±15,0	77,5±22,0	75,1±17,0
FC ^c (lpm)	75,3±10,2	73,7±9,0	73,0±8,8	72,4±8,3	73,7±9,5
Ictus isquémico (n)	17 0,6 (0,33-0,96)	33 1,2 (0,8-1,63)	59 2,1 (1,6-2,7)	105 3,8 (3,1-4,6)	214 1,9 (1,63-2,16)
Escala Rankin	0,66±1,15	1,15±1,69	1,80±1,55	2,27±1,53	1,91±1,60
Escala Pfeiffer	2,13±3,06	2,69±3,43	3,18±3,34	3,86±3,42	3,68±3,52
Deterioro cognitivo (%)	248 (2,6%)	485 (5,1%)	986 (10,5%)	1.531 (16,4%)	3.250 (8,6%)

^a Densidad de incidencia de FA por 1.000 / personas año; ^b Número necesario a cribar para detectar un caso de FA;

^c Frecuencia cardíaca

11. DISCUSIÓN

Reducción del número necesario a cribar

El modelo propuesto en el *primer artículo* aporta un claro valor añadido en la identificación de aquellas personas con el riesgo más alto de sufrir FA en la población asintomática diabética e hipertensa, así como las diferencias por sexo en la distribución del riesgo de sufrir FA e ictus. Esto nos facilitará la identificación de una población con características específicas de alto riesgo entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar FA, que posteriormente se podrán beneficiar de estrategias de detección intensivas en comparación con los de menor riesgo.

El *segundo artículo* utiliza datos de la población general ≥ 65 años sin FA previa para comparar la incidencia de ictus y la prevalencia de deterioro cognitivo en los diferentes grupos de riesgo obtenidos durante el período de seguimiento, pero excluye las relaciones causales. El modelo de estratificación clínica utilizado [130] puede discriminar a aquellos individuos con mayor riesgo de padecer FA a los cinco años de seguimiento, que se asocian a una mayor prevalencia de ictus y deterioro cognitivo, así como diferencias por sexo.

Estudios previos en la población general informaron de un NNS de 147 casos para un nuevo diagnóstico de FA mediante el procedimiento de detección oportunista [82, 128] y una DI estimada de FA de 10 / 1.000 personas / año [13]. Si se comparan con la NNS ($n = 9$) y la incidencia de FA de novo (22,5 / 1.000 personas / año) en el cuartil de riesgo C4 del *primer artículo*, habría una probabilidad estimada suficiente para usar esta fórmula en la población diabética e hipertensa. También en el *segundo artículo*, la DI de FA (17,0 / 1.000 / año) en el C4 y el NNS ($n = 19$) para el diagnóstico de un nuevo caso de FA muy inferior al informado por estudios previos [82,131,132], nos permitirá usar la fórmula en población general. Además, este NNS total < 20 nos posibilitará intervenciones sobre factores de riesgo modificables para así prevenir eventos peores [133].

Interpretación de los factores de riesgo de FA

Entre los factores de riesgo asociados a una nueva FA, la FC se ha asociado con la progresión de la FA [134] independientemente del ritmo. La edad es un factor que

mostró una asociación más fuerte en las mujeres que en los hombres, lo que podría explicarse por la mayor longevidad de las mujeres. Además, la edad avanzada, especialmente de las mujeres en riesgo, puede condicionar el valor pronóstico de las variables incluidas en las diferentes escalas. Si bien las mujeres y los hombres comparten factores de riesgo de FA, las diferencias de género para las enfermedades cardiovasculares son bien conocidas [135], pero el desarrollo de FA en mujeres requeriría un seguimiento a largo plazo mediante asociaciones diferenciales de los factores de riesgo clásicos. También, el vínculo entre la obesidad y la FA ha sido apoyado por datos de varios estudios de grandes cohortes [136]. Además, un $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 4$ se asoció a una mayor DI de FA, tal como ya se mostraba en estudio previos [33], por lo que se sugiere usar esta escala como predictora de FA [76,81].

Escalas de riesgo

En cuanto a la utilidad de las escalas de riesgo [82,83,135,137], la inclusión de nuevas variables pronóstico, su accesibilidad desde la atención primaria, su tiempo y su costo-efectividad [138] en relación con el objetivo principal se deberían considerar para la detección de FA versus prevención de ictus. En los artículos no se utilizaron datos ecocardiográficos [139,140] pero muestran especificidades por género e incluyen una población muy representativa a diferencia de otras escalas [78,81,84,93-99].

El grupo con mayor riesgo de FA (C4) tuvo la mayor incidencia de FA, ictus y mortalidad, y el NNS más pequeño para detectar un caso de FA en comparación con los resultados habituales del cribado poblacional [80,141]. Cabe destacar que la mayoría de los nuevos casos de FA entre las mujeres ocurrieron en los grupos de riesgo C4 y la mayoría de los nuevos ictus ocurrieron entre aquellos con FA de novo. Por lo que, el cribado de FA para mejorar los resultados de detección de nuevos casos de FA y la modificación intensiva de los factores de riesgo en los grupos de alto riesgo deberían ser considerados [133,139].

La estratificación del riesgo en Atención Primaria identificaría a los individuos con mayor riesgo, hombres [C3-4 y / o $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 3$] y mujeres [C4 y / o $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 4$], en los que intervenir sobre los factores de riesgo modificables, realizar exploraciones

complementarias e investigar qué metodología podría ser más eficaz [67,73,142] para el diagnóstico de FA antes de su debut asociado al ictus y si se debe iniciar anticoagulación. Los resultados del CHA₂DS₂VASc son similares a la evidencia anterior y aunque para producir un mayor riesgo de ictus se requiere la aplicación del CHA₂DS₂VASc con una carga de FA > 5-6 min o la presencia de anomalías en el ECG [63,131] existe incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de iniciar la anticoagulación. La puntuación CHA₂DS₂VASc se ha sugerido para detectar sujetos con riesgo de nueva FA y riesgo de ictus en sujetos sin FA [11,81,141]. Nuestros resultados también apoyan al CHA₂DS₂VASc como una técnica útil para identificar sujetos con alto riesgo de FA; sin embargo, su relación con el ictus sería diferente según el género. Por lo que, estos resultados sugieren utilizar el nivel C4 en mujeres y los niveles C3 / C4 en hombres como objetivos en las actividades de cribado.

Cribado de FA

En los registros de ictus, al menos un tercio de los pacientes con ictus isquémico se les había identificado una FA previamente o detectada en el momento del ictus [116]. Por tanto, el cribado de FA es muy importante para la prevención de ictus. La asociación del ictus con la FA es aún mayor si se prolonga después del ictus con monitorización externa o implantada [63,91].

Los resultados de los artículos confirman la concentración de la mayoría de los ictus y su mayor incidencia en el grupo de mayor riesgo (C4). Por lo que claramente, el cribado basado en el riesgo para la evaluación de la FA podría ayudar a decidir no solo la mejor población objetivo, sino también qué herramientas de cribado [6,63] funcionan mejor para iniciar la introducción temprana de la terapia con anticoagulantes orales. Aunque los resultados en la curva ROC pueden ser una limitación relativa, no modificarán la decisión clínica de optimizar el abordaje de los factores de riesgo modificables; y las densidades y los índices de incidencia significativamente altos tanto de FA como de ictus en los diferentes niveles de riesgo deberían ser suficientes para probar la estratificación clínica y mejorar los resultados del cribado de FA.

La estimación epidemiológica asociada al envejecimiento demográfico, la mayor comorbilidad cardiovascular, frecuencia, consumo medio de fármacos, mortalidad y la gravedad del ictus confirmaría la estimación del aumento de los costes asociados con el tratamiento de la FA asociada a un episodio de ictus. Dado que la FA reúne las características de cribado poblacional y oportunista, se recomienda la toma de pulso en atención primaria para reducir los costes [143], pero no tenemos evidencia de qué protocolo diagnóstico podría tener mejores resultados en la prevención del ictus y del deterioro cognitivo. Si bien contamos con tecnología que amplía las oportunidades de diagnóstico en diferentes contextos (campañas poblacionales, consulta clínica y domiciliaria) y contamos con datos sobre población de alto riesgo, sería necesario desarrollar propuestas de investigación en atención primaria que permitan no solo mejorar la efectividad diagnóstica de la FA, sino también medir su carga y evaluar el costo-efectividad en la prevención de episodios de ictus y deterioro cognitivo [144,145].

El hecho de que la prevalencia de deterioro cognitivo sea más alta en cada cuartil en relación a la descrita en la población general [146], se debe a que la forma en la que los estudios incluyen a individuos con demencia basal o deterioro cognitivo leve (DCL) prevalente puede afectar las cifras de prevalencia. Además, hay que considerar que las estimaciones de DCL de los estudios de población general incluyen todos los casos, independientemente de su probabilidad de ser detectados en el sistema sanitario o de la etiología de la enfermedad subyacente. Por lo tanto, la presencia de un aumento progresivo de la prevalencia y gravedad del deterioro cognitivo con cada nivel de riesgo de FA apoyaría una posible interrelación etiopatogénica entre ambos procesos en la población general [147], así como la necesidad de protocolizar su detección [148].

Fortalezas y limitaciones

El modelo propuesto del *primer artículo* aporta un claro valor añadido en la identificación de aquellas personas con el riesgo más alto de sufrir FA y, por lo tanto, monitorearlos de manera más efectiva para prevenir un ictus en la práctica real de la atención primaria. La población que nos permite crear esta escala es muy representativa, ya que incluye pacientes de ambos sexos, de cualquier edad y de alto

riesgo cardiovascular (hipertensos y diabéticos). Aunque nace de una población hipertensa y diabética es válida para la población general, dado que los factores subyacentes serían los mismos. El modelo se basa en datos que probablemente estén disponibles para el médico de atención primaria en cualquier momento sin necesidad de más pruebas de laboratorio o estudios de imagen, ya que este modelo de riesgo de FA no usa información genética ni datos ecocardiográficos que pueden no estar presentes en un gran número de pacientes. Además, no se requieren modelos de aprendizaje automáticos electrónicos aún en desarrollo y con pocos resultados. La utilidad principal de esta escala de riesgo es poder identificar aquellos individuos en los que hay una mayor probabilidad de detectar una FA de forma precoz antes de que se produzca un ictus. La fórmula resultante del estudio nos permite estratificar la población en grupos de riesgo de FA (de menor a mayor riesgo), para así poder incidir en aquellos que se objetive un mayor riesgo. Además, nos permite obtener aquellos factores pronósticos que se relacionan con nueva FA y así poder actuar sobre aquellos que son modificables. Esta fórmula se podrá aplicar a todos los pacientes que acuden a nuestra consulta, usando pocos segundos del preciado tiempo y con información muy fácil de obtener de la historia del paciente, para así estratificar su riesgo de FA con tal de aplicar medidas de cribado (ECG, holter, watchBP...) lo más pronto posible, así como administrar o intensificar medidas preventivas antes de que aparezca un evento peor. Entre las limitaciones destacan que el estudio no fue aleatorio; potencialmente, la estimación del riesgo de FA puede sobreestimar el riesgo cardiovascular en ancianos; la edad media del estudio; y dado que algunas variables presentes en la fórmula resultante del estudio están también en el CHA₂DS₂VASc, se debe realizar una interpretación de colinealidad para variables.

Entre las fortalezas del *segundo artículo*, destacan el considerable número de casos introducidos en el estudio, con largos periodos de seguimiento y realizados en población general ≥ 65 años. Además, los resultados del segundo artículo en relación a la DI de FA e ictus han sido muy similares al primero, con lo que refuerza la utilización de esta escala de riesgo en población general.

Como posibles limitaciones, los autores consideran el subregistro de diagnósticos; la edad media de la población; el formato transversal no permite definir relaciones

causales entre FA y deterioro cognitivo incluso en ausencia de ictus; y los resultados se limitan a FA genérica y deterioro cognitivo sin estratificación según la edad, tipo de FA y disfunción cognitiva.

12. CONCLUSIONES GLOBALES

12.1. Conclusiones principales

1. Los resultados aportan una escala de riesgo de FA, a partir de datos fácilmente obtenibles de la historia clínica del paciente, que podemos aplicar a los diabéticos e hipertensos.
2. El modelo de estratificación del riesgo de FA en DM e HTA permite discriminar aquellos pacientes con mayor riesgo de FA en cinco años de seguimiento que están asociados a una mayor incidencia de ictus.
3. El modelo de riesgo de FA obtenido permite discriminar a los individuos con mayor riesgo de FA en la población general ≥ 65 años.
4. Este score clínico permite detectar a los individuos con mayor incidencia de ictus isquémico y mayor prevalencia de deterioro cognitivo en la población general ≥ 65 años.

12.2. Conclusiones secundarias

1. Las variables clínicas pronósticas relacionadas con la incidencia de FA son el CHA₂DS₂VASc, la edad, el peso, la frecuencia cardíaca y el sexo femenino.
2. La incidencia de FA es superior en el sexo masculino.
3. La prevalencia de deterioro cognitivo es superior en el grupo de mayor riesgo de FA.
4. Hay relación entre el riesgo de FA y las escalas Rankin y Pfeiffer pero no con la NIHSS.
5. Esta escala de riesgo nos permite identificar los pacientes con mayor riesgo FA y sus comorbilidades asociadas para realizar un mayor seguimiento sobre estas y utilizar las estrategias de detección más sensibles.
6. La tasa de mortalidad para los dos estudios fue superior en el grupo de mayor riesgo de FA.
7. Este es el primer estudio que detecta una escala de riesgo de FA a nivel español con variables fácilmente identificables en la historia clínica del paciente, a diferencia de otras escalas existentes.

13. LÍNEAS FUTURAS

Dado que el escenario no fue la realización de una prueba en un paciente, sino el cribado en la población, sería necesaria una investigación futura comparando las probabilidades anteriores y posteriores a la prueba para determinar si la probabilidad de FA aumenta el diagnóstico. La investigación futura debe centrarse en el análisis de coste-efectividad de un protocolo que incluya la identificación sistemática de pacientes con alto riesgo de padecer FA, la modificación de los factores de riesgo, el uso de criterios ecocardiográficos y biomarcadores y la prevalencia de trastorno cognitivo y demencia por separado a lo largo de la escala de riesgo de FA para poder resolver los lazos relacionados con el tipo de monitorización más eficaz, si iniciar o no tratamiento anticoagulante y favorecer la definición de los posibles mecanismos que conducen a la disfunción cognitiva y las estrategias terapéuticas para prevenir y/o diagnosticar precozmente el deterioro cognitivo relacionado con la FA.

La opción de futuro es utilizar la fórmula de riesgo en la población de Catalunya a partir de la base de datos SIDIAP para su validación y propuesta de uso generalizado en los registros clínicos del sistema de salud.

Se ha obtenido una propiedad intelectual (Anexo 2) de la fórmula resultante en este estudio y la idea es poder introducir la escala de riesgo como una herramienta en el E-CAP para que se pueda aplicar a todos los pacientes y conocer su riesgo de FA.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations. World Population Prospects; 2019 [Internet]. [Consultado 5 Oct 2020]. Disponible en: <https://population.un.org/wpp/>
2. Fundación General CSIC. El envejecimiento de la población; 2010 [Internet]. [Consultado 5 Oct 2020]. Disponible en: http://www.fgcsic.es/lychnos/es_es/publicaciones/lychnos_02/articulos
3. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre el envejecimiento y la salud; 2017 [Internet]. [Consultado 5 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/ageing/es/>
4. King's College London for the Stroke Alliance for Europe. Atrial fibrillation. The burden of stroke in Europe. 2019. 1-5.
5. 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;129:837-847.
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020:ehaa612.
7. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales. Ginebra: Ediciones de la OMS; 2014.
8. Gómez-Doblaza JJ, Muñoz J, Alonso Martin JJ, Rodríguez-Roca G, Lobo JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(4):259-269.
9. Clua-Espuny JL, Piñol-Moreso JL, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Panisello-Tafalla A, et al. Resultados de prevención cardiovascular primaria y secundaria en pacientes con ictus: riesgo de recurrencia y supervivencia asociada (estudio Ebrictus). *Rev Neurol* 2012;54(02):81-92.
10. Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization. Geneva: Public Health Papers; 1968.

11. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, et al. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2017;135:1851-1867.
12. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist K, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Supplementary Data. *Eur Heart J*.2020:1-38.
13. Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, Roso-Llorach AI, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular desconocida y la no tratada con anticoagulantes. Estudio AFABE. *Rev española Cardiol*. 2013;66(7):545-52.
14. Fundación Española del Corazón. Notas de Prensa [Internet]. [Consultado 4 Oct 2020]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/prensa/notas-de-prensa/2567-hipertension-mata-cada-ano-a-75-millones-de-personas-en-el-mundo.html>
15. Clua-Espuny JL, Panisello-Tafalla A, Lopez-Pablo C, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, Lucas-Noll J, et al. Atrial Fibrillation and Cardiovascular Comorbidities, Survival and Mortality: A Real-Life Observational Study. *Cardiol Res*. 2014;5(1):12-22.
16. Federación Internacional de la Diabetes. Atlas de la Diabetes. Octava edición. Update 2017. [Consultado 3 Ene 2018]. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>
17. Goday, A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Revista Española de Cardiología*. 2002;55(6):657-670.
18. 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;129:837-847.
19. Alves-Cabrato L, García-Gil M, Comas-Cufí M, Martí R, Ponjoa A, Parramon D, et al. Diabetes and new-onset atrial fibrillation in a hypertensive population. *Ann Med*. 2016;48(3):119-27.
20. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, Tieleman RG, Van Der Harst P, Hillege HL, et al. Incidence of Atrial Fibrillation and relationship with cardiovascular events,

- heart failure, and mortality. A Community-Based Study from the Netherlands. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(9):1000-7.
21. Hofman A, Breteler MM, van Duijn CM, Krestin GP, Pols HA, Stricker BH, et al. The Rotterdam Study: objectives and design update. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(11):819-829.
 22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(50):1-84.
 23. Sun Y, Dayi H. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? *J Cardiovasc Dis Res*. 2010;1(1):10-1.
 24. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HASBLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
 25. Al-Khayatt B, Saliccioli J, Marshall J, Shalhoub J, Sikke M. Trends in incidence and mortality from atrial fibrillation across europe, 1990-2017. *European Heart Journal*. 2019;40(1):ehz746.0607.
 26. Panisello-Tafalla A, Clua-Espuny JL, Gil-Guillen VL, González-Henares A, Queralt-Tomas ML, López-Pablo C, et al. Results from the registry of Atrial Fibrillation (AFABE): gap between undiagnosed and registered Atrial Fibrillation in adults-ineffectiveness of oral anticoagulation treatment with VKA. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*. 2015;(4):1-11.
 27. ICD. WHO; 2019 [Internet]. [Consultado 3 Abr 2019]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http://id.who.int/icd/entity/171698302>
 28. Pérez JC, Barberá D. Fibrilación auricular. *AMF*. 2018;14(8):442-454.
 29. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *European heart journal*. 2010;31(8):967-75.
 30. Go AS, Reynolds K, Yang J, Gupta N, Lemane J, Sung SH, et al. Association of burden of Atrial Fibrillation with risk of ischemic stroke in adults with paroxysmal Atrial Fibrillation. The KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol*. 2018;3(7):601-608.

31. Rahman F, Yin X, Larson MG, Ellinor PT, Lubitz SA, Vasani RS, et al. Trajectories of risk factors and risk of new-onset atrial fibrillation in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2016;68(3):597-605.
32. Xing Y, Sun Y, Li H, Tang M, Huang W, Zhang K, et al. CHA₂DS₂VASc score as a predictor of long-term cardiac outcomes in elderly patients with or without atrial fibrillation. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:497-504,
33. Barrett TW, Abraham RL, Self WH. Usefulness of a low CHADS₂ or CHA₂DS₂VASc Score to predict normal diagnostic testing in emergency department patients with an acute exacerbation of previously diagnosed Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1668-1673.
34. Roldán-Suárez C, Pablo-Tomás J, García-Donaire J, Segura-de la Morena J. Importancia de la prevención de la fibrilación auricular en el paciente hipertenso. *Atención Primaria*. 2007;24(4):143-90.
35. Wasmer K, Eckardt L, Breithardt G. Predisposing factors for atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(3):179-184.
36. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Epidemiology, Prevention Statistics Committee, and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56-e528.
37. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, et al. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost*. 2017;117:837-850.
38. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options – a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2012;14:8-27.
39. Shen J, Johnson VM, Sullivan LM, Jacques PF, Magnani JW, Lubitz SA, et al. Dietary factors and incident atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:261-266.
40. Desai R, Patel U, Singh S, Bhuvra R, Fong HK, Nunna P, et al. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: insights from the

- National Inpatient Sample. *Int J Cardiol.* 2019;281:49-55.
41. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal.* 2018;39(33):3021-3104.
 42. Brandes A, Smit MD, Nguyen BO, Rienstra M, Van Gelder IC. Risk factor management in Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* 2018;7(2):118-27.
 43. Escobar C, Calderón A, Barrios V. Prevención de la fibrilación auricular en el paciente hipertenso. *Rev costarric cardiol.* 2006;8(2):1-6.
 44. Gorenek B, Pelliccia A, Benjamin EJ. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace.* 2017;19:190-225.
 45. Svensson T, Kitlinski M, Engstrom G, Melander O. Psychological stress and risk of incident atrial fibrillation in men and women with known atrial fibrillation genetic risk scores. *Sci Rep.* 2017;7:42613.
 46. Ezkurra P. Guía de actualización en diabetes Mellitus tipo 2. 1a ed. Badalona: Euromedice Vivactis; 2017.
 47. Patlolla SH, Lee HC, Noseworthy PA, Wysokinski WE, Hodge DO, Greene EL, et al. Impact of diabetes mellitus on stroke and survival in patients with Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology.* 2020;131:33-39.
 48. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, Cosio FG, Cosio FG, Valverde I, Halperin JL, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *European Heart Journal.* 2014;35(22).
 49. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2007;28:2803-17.

50. 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.
51. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: 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(21):2246-80.
52. Senoo K, Lau YC, Lip GY. Updated NICE guideline: management of atrial fibrillation (2014). *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(9):1037-40.
53. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-1100.
54. Östgren C, Merlo J, Råstam L, Lindblad U. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. *Diabetes, Obes Metab*. 2004;6(5):367-74.
55. 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.
56. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
57. Ictus: Action Plan in Europe (2018-2030). Ed Stroke Alliance For Europe (SAFE) [Internet]. Brussels: 2018 [Consultado 24 Jun 2019]. Disponible en: <https://eso-stroke.org/action-plan-stroke-europe-2018-2030-2/>
58. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, et al. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace*. 2017:1-35.

59. Screening for Atrial Fibrillation in People aged 65 and over. UK National Screening Committee. [Consultado 24 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.rcpe.ac.uk/college/screening-atrial-fibrillation-people-aged-65-and-over>.
60. WHF programme 2018. World Healthcare Forum; 2018 [Consultado 24 Jun 2019]. Disponible en: <https://worldhealthcareforum.com/programme-2018/>
61. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, 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(35):2746-51.
62. Health technology assessment (HTA) of a national screening programme for atrial fibrillation in primary care. Health Information and Quality Authority. 2015 [Consultado 24 Jun 2019]. Available from: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2017-02/HTA-of-Screening-for-Atrial-Fibrillation.pdf>.
63. Zungsonitporn N, Link MS. Newer technologies for detection of atrial fibrillation. *BMJ*. 2018;363:k3946.
64. Program for the Identification of "Actionable" Atrial Fibrillation in the Family Practice Setting (PIAAF-FP). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02262351
65. Smyth B, Marsden P, Corcoran R, Walsh R, Brennan C, McSharry K, et al. Opportunistic screening for atrial fibrillation in a rural area. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2016;109(8):539-543.
66. Moran PS, Teljeur C, Ryan M, Smith SM. Systematic screening for the detection of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD009586.
67. Uittenbogaart SB, Verbiest-van Gorp N, Erkens PMG, Lucassen WAM, Knottnerus JA, Winkens B, et al. Detecting and diagnosing Atrial Fibrillation (D2AF): study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:478.
68. Hobbs FDR, Taylor CJ, Geersing GJ, Rutten FH, Brouwer JR. European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(5):460-473.
69. Sanmartín M, Fraguera Fraga F, Martín-Santos A, Moix Blázquez P, García-Ruiz A, Vázquez-Caamaño M, et al. A Campaign for Information and Diagnosis of Atrial

- Fibrillation: "Pulse Week". *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(1):34-8.
70. Camm JA. The Route Map for Change in the European Atlas on the Prevention of AF-Related Stroke; 2014 [Consultado 24 Jun 2019]. Disponible en: <http://www.anticoagulationeurope.org/files/files/Interactive%20Route%20Map%20for%20>
71. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykma V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation. The STROKESTOP Study. *Circulation.* 2015;131:2176-2184.
72. Reiffel J, Verma A, Halperin JL, et al. Rationale and design of REVEAL AF: A prospective study of previously undiagnosed atrial fibrillation as documented by an insertable cardiac monitor in high-risk patients. *Am Heart J.* 2014;167:22-27.
73. Clua-Espuny JL, Muñoz Perez MA, Bustamante-Rangel A, Montaner Villalonga J, Pedrote Martínez AA on behalf members of AFRICAT Group. Stepwise High Risk Individuals Screening for Atrial Fibrillation Using Sequential Clinical-electro-biological Register: the AFRICAT Study (Atrial Fibrillation Research InCATalonia). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03188484.
74. Hess PL, Healey JS, Granger CB, Connolly SJ, Ziegler PD, Alexander JH, et al. The role of cardiovascular implantable electronic devices in the detection and treatment of subclinical atrial fibrillation: a review. *JAMA Cardiol.* 2017;2(3):324-331.
75. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, et al. Smartwatch algorithm for automated detection of atrial fibrillation. *J AM Coll Cardiol.* 2018;71:2381-8.
76. Morillas P, Pallarés V, Fácila L, Llisterri JL, Sebastián ME, Gómez M, et al. The CHADS₂ score as a predictor of stroke risk in the absence of atrial fibrillation in hypertensive patients 65 years of age or older. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:485-91.
77. Bisson A, Bodin A, Clementy N, Babuty D, Lip GYH, Fauchier L. Prediction of incident Atrial Fibrillation according to gender in patients with ischemic stroke from a nationwide cohort. *The American journal of cardiology.* 2018;121:437-444.
78. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet.* 2009;373:739-745.

79. 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;45:520-526.
80. Reinke F, Bettin M, Ross LS, Kochhauser S, Kleffner I, Ritter M, et al. Refinement of detecting atrial fibrillation in stroke patients: results from the TRACK-AF Study. *Eur J Neurol*. 2018;25(4):631-636.
81. Saliba W, Gronich WSN, Barnett-Griness O, Rennert G. Usefulness of CHADS₂ and CHA₂DS₂VASc Scores in the prediction of new-onset Atrial Fibrillation: a population-based study. *Am J Med*. 2016;129:843-849.
82. Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, Sarkar S, Zweibel S, Passman RS. Stroke risk as a function of Atrial Fibrillation duration and CHA₂DS₂VASc Score. *Circulation*. 2019;140:1639-1646.
83. Linker DT, Murphy TB, Mokdad AH. Selective screening for atrial fibrillation using multivariable risk models (SAAFE Risk score). *Heart*. 2018;104(18):1492-1499.
84. Aronson D, Shalev V, Katz R, Chodick G, Mutlak D. Risk Score for prediction of 10-year Atrial Fibrillation: a community-based study. *Thromb Haemost*. 2018;118(9):1556-63.
85. Nosewothy P. AI and machine learning using emr, biomarkers and 12-lead ECG to predict AF and AF-related events. AF-SCREEN International Collaboration Meeting. Mayo Clínic. 2020.
86. Chan PH, Wong CK, Pun L, Wong YF, Ying Wong MM, Sing Chu DW, et al. Diagnostic performance of an automatic blood pressure measurement device, Microlife WatchBP Home A, for atrial fibrillation screening in a real-world primary care setting. *BMJ Open*. 2017;7:e013685.
87. Vaes B, Stalpaert S, Tavernier K, Thaelts B, Lapeire D, Mullens W, et al. The diagnostic accuracy of the MyDiagnostick to detect atrial fibrillation in primary care. *BMC Fam Pract*. 2014;15:113.
88. Doliwa PS, Frykman V, Rosenqvist M. Short-term ECG for out of hospital detection of silent atrial fibrillation episodes. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43:163-8.
89. Chan PH, Wong CK, Poh YC, Pun L, Leung WWC, Wong YF, et al. Diagnostic performance of a Smartphone-Based Photoplethysmographic Application for Atrial Fibrillation Screening in a Primary Care Setting. *J Am Heart Assoc*.

- 2016;5:e003428.
90. Rosenberg MA, Samuel M, Thosani A, Zimetbaum PJ. Use of a noninvasive continuous monitoring device in the management of atrial fibrillation: a pilot study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36:328-33.
 91. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, Graff C, Krieger D, Kronborg C, et al. Incidence and predictors of atrial fibrillation episodes as detected by implantable loop recorder in patients at risk: From the LOOP study. *Am Heart J.* 2020;219:117-127.
 92. Engdahl J, Holmén A, Rosenqvist M and Strömberg U. A prospective 5-year follow-up after population-based systematic screening for atrial fibrillation. *Europace.* 2018;0:1-6.
 93. Everett BM, Cook NR, Conen D, Chasman DI, Ridker PM, Albert CM. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction. *Eur Heart J.* 2013;34:2243-2251.
 94. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000102.
 95. Ding L, Li J, Wang C, Li X, Su Q, Zhang G, Xue F. Incidence of atrial fibrillation and its risk prediction model based on a prospective urban Han Chinese cohort. *J Hum Hypertens.* 2017;31:574-579.
 96. Hamada R, Muto S. Simple risk model and score for predicting of incident atrial fibrillation in Japanese. *J Cardiol.* 2019;73:65-72.
 97. Yang P, Zhao Y, Wong ND. Development of a Risk Score for Atrial Fibrillation in adults with diabetes mellitus (from the ACCORD Study). *Am J Cardiol.* 2020;125:1638-1643.
 98. Chrisopoulos G, Graff-Radford J, Lopez CL, Yao X, Attia ZI, Rabinstein AA, et al. Artificial Intelligence-Electrocardiography to Predict Incident Atrial Fibrillation: A Population-Based Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020.
 99. Tiwari P, Colborn KL, Smith DE, Xing F, Ghosh D, Rosenberg MA. Assessment of a machine learning model applied to harmonized electronic health record data

- for the prediction of incident atrial fibrillation. *JAMA Network Open*. 2020;3(1):e1919396.
100. Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does Atrial Fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace*. 2018;20(3):408-419.
 101. AlTurki A, Maj JB, Marafi M, Donato F, Vescovo G, Russo V, et al. The role of cardiovascular and metabolic comorbidities in the link between Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: an appraisal of current scientific evidence. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(12):767.
 102. Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, Mosley TH, Soliman EZ, Agarwal SK, et al. Association of Atrial Fibrillation with cognitive decline and dementia over 20 years: the ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6):e007301.
 103. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ*. 2012;184:e329-36.
 104. Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, Lee R. Atrial fibrillation: a major risk factor for cognitive decline. *Am Heart J*. 2015;169(4):448-456.
 105. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, Longstreth WT, Sitlani CM, Dublin S, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Decline: a longitudinal cohort study. *Neurology*. 2013;81(2):119-25.
 106. Shamloo AS, Dargès N, Müsiggbrodt A, Stauber A, Kircher S, Richter S, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: new insights and future directions. *Heart Lung Circ*. 2020;29(1):69-85.
 107. Chinta V, Askandar S, Nanda A, Sharma A, Abader P, Kabra R, et al. Atrial Fibrillation and deterioration in Cognitive Function. *Curr Probl Cardiol*. 2019;44(11):100386.
 108. Diener HC, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GH. Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):612-619.
 109. Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, Eeg-olofsson K, Svensson AM, Cederholm J. Risk factors for atrial fibrillation in type 2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetologia*. 2015;58(22):2259-68.
 110. Pereira CC, Pozo-Jerez H, Gutiérrez-Rojas A. Fibrilación auricular y factores de

- riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. 2014; 1-9.
111. Morillas-Bueno M. Fibrilación auricular: un factor de riesgo para el deterioro cognitivo. *Cardiología hoy*. 2015;1-2.
 112. Seguel RM. ¿Es posible prevenir la fibrilación auricular y sus complicaciones? *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2012;23(6):732-41.
 113. Giménez-García E, Clua-Espuny JL, Bosch-Príncipe R, López-Pablo C, Lechuga-Durán I, Gallofré-López M, et al. El circuito asistencial de la fibrilación auricular en pacientes ambulatorios: estudio observacional Audit fibrilación auricular en el Baix Ebre. *Atención Primaria*. 2014;46(2):58-67.
 114. Villarreal-Ríos E, Campos-Esparza M, Romero-Islas NR, Garza-Elizondo ME, Martínez-González L, Cortés-Núñez AR. Coste de la atención al paciente diabético-hipertenso en el primer nivel de atención. *Atención Primaria*. 2006;38(10):537-43.
 115. Hobbs FD. Stroke detection and prevention in atrial fibrillation. *Br J Gen Pract*. 2015;65(636):332-3.
 116. Alkhouli M, Alqahtani F, Aljohani S, Alvi M, Holmes DR. Burden of atrial fibrillation associated ischemic stroke in the United States. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2018;4:618-625.
 117. Yiin GS, Howard DP, Paul NL, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM, et al. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study. *Circulation*. 2014;130(15):1236-44.
 118. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruíz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):377-87.
 119. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388:806-17.
 120. Healey JS, Sandhu RK. Are we ready for mass screening to detect Atrial Fibrillation? *Circulation*. 2015;131:2167-2168.
 121. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, Zhu J, Pais P, Wang J, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet*. 2016;388(10050):1161-9.

122. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, De Sousa J, Primo J, Leiria E, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(3):331-50.
123. Kearney M, Fay M, Fitzmaurice DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: we can do better. *British Journal of General Practice*. 2016;66(643):62-63.
124. Velasco E. Catalunya contra el ictus; 2017 [Internet]. [Consultado 24 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.lavanguardia.com/ciencia/cuerpo-humano/20161216/412674433613/catalunya-contra-el-ictus-investigacion.html>
125. Fundación Alberto Contador. Ictus cerebral; 2017 [Internet]. [Consultado 24 Nov 2020]. Disponible en: <http://fundacionalbertocontador.com/ictus/>
126. Gudmundsdottir KK, Fredriksson T, Svennberg E, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. *Europace*. 2019;0:1-9.
127. Generalitat de Catalunya. Instituto de Estadística de Catalunya. Indicadores de estructura de la población. Por grupos de edad; 2019 [Internet]. [Consultado 24 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.idescat.cat/pub/?id=aec&n=285&lang=es>
128. Abilleira S, Agustí A, Altirriba J, Aparicio-Ruiz P, Bisbe J, Chamorro A, et al. Pautes per a l'harmonització de l'ús d'anticoagulants orals per a la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut; 2018 [Internet]. [Consultado 22 Abr 2020]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/normas-vancouver-buma-2013-guia-breve.pdf>
129. Strobe Statement, Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology. ISPM - University of Bern; 2009 [Internet]. [Consultado 24 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>
130. Muria-Subirats E, Clua-Espuny JL, Ballesta-Ors J, Lorman-Carbó B, Lechuga-Durán I, Fernández-Sáez J, et al. Incidence and Risk Assessment for Atrial Fibrillation at 5 Years: hypertensive Diabetic Retrospective Cohort. *Int J Environ Res*. 2020;17(10):3491.

131. Ballesta-Ors J, Clua-Espuny JL, Gentile-Lorente DI, Lechuga-Duran I, Fernández-Saez J, Muria-Subirats E, et al. Results, barriers and enablers in atrial fibrillation case finding: Barriers in opportunistic atrial fibrillation case finding-a cross-sectional study. *Fam Pr.* 2020;37(4):486-492.
132. Bayés-de-Luna A, Martínez-Sellés M, Elosua R, Bayés-Genis A, Mendieta G, Baranchuk A, et al. Relation of Advanced Interatrial Block to Risk of Atrial Fibrillation and Stroke. *Am J Cardiol.* 2020;125(11):1745-1748.
133. Lowres N, Olivier J, Chao TF, Chen SA, Chen Y, Diederichsen A, et al. Estimated stroke risk, yield, and number needed to screen for atrial fibrillation detected through single time screening: A multicountry patient-level meta-analysis of 141.220 screened individuals. *PLoS Med.* 2019;16:e1002903.
134. Docherty KF, Shen L, Castagno D, Petrie MC, Abraham WT, Böhm M, et al. Relationship between heart rate and outcomes in patients in sinus rhythm or atrial fibrillation with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Hear Fail.* 2020;22:528-538.
135. Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, Mukamal KJ. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study. *Eur Hear J.* 2011;33:904-912.
136. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf P, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2004;292:2471-2477.
137. Middeldorp ME, Ariyaratnam J, Lau D, Sanders P. Lifestyle modifications for treatment of atrial fibrillation. *Heart.* 2020;106(5):325-332.
138. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83.
139. Lip GY, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest.* 2018;154:1121-1201.
140. Wilke T, Groth A, Müller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace.* 2012;15:486-493.

141. Chan NY. Systematic Screening for Atrial Fibrillation in the Community: Evidence and Obstacles. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2018;7:39-42.
142. Thijs V. Atrial Fibrillation detection. Fishing for an irregular heartbeat before and after Stroke. *Stroke.* 2017;48(10):2671-2677.
143. Wu VCC, Wu M, Aboyans V, Chang SH, Chen SW, Chen MC, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2019;106:534-540.
144. Hachinskia V, Einhauplb K, Gantenc D, et al. Preventing dementia by preventing stroke: the Berlin Manifesto. *Alzheimer's & Dementia.* 2019;15:961-984.
145. Cuixart CB. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS. Barcelona; 2018.
146. Gillis C, Mirzaei F, Potashman M, Ikram MA, Maserejian N. The incidence of mild cognitive impairment: a systematic review and data synthesis. *Alzheimers Dement.* 2019;11:248-256.
147. Kim D, Yang PS, Yu HT, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. *Eur Heart J.* 2019;40(28):2313-2323.
148. Dagues N, Chao TF, Fenelon G, Zhang S, Chung MK, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *Heart Rhythm.* 2018;15:e37-e60.

15. ANEXOS

Anexo 1. Certificado ética IDIAP.

Anexo 2. Certificado de propiedad intelectual.

Anexo 3. Certificado Mejor proyecto de investigación en Ciencias de la Salud de las Terres de l'Ebre 2020.

Anexo 4. Certificado de Concesión de la Beca Isabel Fernández 2020 para tesis doctorales.

Anexo 5. Premio al mejor poster en las 37 Jornades Mèdiques i de la Salut de les Terres de l'Ebre 2021

Anexo 6. Comunicaciones y posters generados a partir del estudio.

Anexo 1. Certificado ética IDIAP.



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol.

CERTIFICA:

Que aquest Comitè en la reunió del dia 01/07/2020, ha avaluat el projecte **Desarrollo de un modelo multivariante de predicción de fibrilación auricular en pacientes diabéticos e hipertensos en Atención Primaria** amb el codi **20/051-P** presentat per l'investigador/a **Eulàlia Muria Subirats**.

Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.

Barcelona, a 02/07/2020



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol.

CERTIFICA:

Que aquest Comitè en la reunió del dia 26/09/2018, ha avaluat el projecte **Mejorando las estrategias para la prevención de impacto en la fibrilación auricular desconocida**, amb el codi **P18/118** presentat per l'investigador/a **Josep Lluís Clua Espuny**.

Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.

Barcelona, a 29/09/2018

Anexo 2. Certificado de registro de propiedad intelectual.

Clarke + Blockchain
Modet

REGISTRO DE EVIDENCIA DE ARCHIVO DIGITAL

Titular del archivo:
INSTITUT PER A LA RECERCA A L'ATENCIÓ PRIMARIA JORDI GOL (España)

Título del archivo digital:
fórmula-protégir.pdf

Hash SHA256 del documento:
ac9abbaec380adcf379ed2fe2d4c7c1bd9626fb88931a9c10b4a45b7178eed10

RED MINCHAIN

El archivo digital ha sido registrado con el Smart Contract desplegado en la red Minchain.
El HASH del documento puede ser visto tanto en la transacción como accediendo al Smart Contract.

Fecha de registro: UTC - 22 de Mayo de 2020 a las 11:39

Transacción en la que se ha consolidado el HASH:
0x874f2be53ff0dec6615f1bcd0b1ecd5646b90e954c09d775ea8b6b5f629eae19

RED ALASTRIA

El archivo digital ha sido registrado con el Smart Contract desplegado en la red Alastria.
El HASH del documento puede ser visto tanto en la transacción como accediendo al Smart Contract.

Fecha de registro: UTC - 22 de Mayo de 2020 a las 11:39

Transacción en la que se ha consolidado el HASH:
0xc05c2f21a02b850ac6b0da526f02e5d8fbc3abbcb5a536477949fb91b572c2b2

RED ETHEREUM

El archivo digital ha sido registrado con el Smart Contract desplegado en la red Ethereum.
El HASH del documento puede ser visto tanto en la transacción como accediendo al Smart Contract.

Fecha de registro: UTC - 23 de Mayo de 2020 a las 01:02

Transacción en la que se ha consolidado el HASH:
0x2f6fcfebdd317ce79d9fa743e2924a9079f4aeb8741b7a2b745becc5b9defd1a

El merkle root correspondiente a su fichero es:
0x8469e6a705d8c12d52485a484c41bf0e7eb6ddec71433d067f8ebc3bb556472a

Y la prueba necesaria para llegar a él es:

```
[{"left":  
'ac9abbaec380adcf379ed2fe2d4c7c1bd9626fb88931a9c10b4a45b7178eed10'}]
```

Documento emitido por Clarke, Modet y Cía. S.L

Anexo 3. Certificado Mejor proyecto de investigación en Ciencias de la Salud de las Terres de l'Ebre 2020.



L'Acadèmia de Ciències Mèdiques de les Terres de l'Ebre

de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears

Certifica que:

Muria Subirats, E, Clua Espuny JL; Ballesta Ors, J; Lorman Carbó, B; Lechuga Duran, I; Fernández Saez, J i Pla Farnos, R.

han estat guardonats amb el premi al millor projecte d'investigació en Ciències de la Salut en l'àmbit de les Terres de l'Ebre amb:

“Desenvolupament d'un model de predicció de fibril·lació auricular en una cohor de pacients diabètics i hipertensos a les Terres de l'Ebre”

presentat a les 36 Jornades Mèdiques i de la Salut de les Terres de l'Ebre, celebrat a Tortosa, els dies 20 i 21 de febrer de 2020

Tortosa, 21 de febrer de 2020

Dr. Pere Genaró
President



L'Acadèmia, Major de Can Caralleu, 1-7, 08017 – Barcelona. Tel. 93 203 10 50 – Fax 93 212 35 69 – www.academia.cat

Anexo 4. Certificado de Concesión de la Beca Isabel Fernández 2020 para tesis doctorales.



Remedios Martín Álvarez, Secretaria de la *Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria* (semFYC),

CERTIFICA QUE la tesis titulada:

"DESARROLLO DE UN MODELO MULTIVARIANTE DE PREDICCIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS E HIPERTENSOS EN ATENCIÓN PRIMARIA"

presentada por **Eulalia Muria Subirats** con DNI: 47858929T

en la convocatoria de ayudas 2020 para la realización de tesis doctorales "Isabel Fernández" en materia de Medicina de Familia y Comunitaria ha obtenido una de las seis ayudas convocadas por la semFYC a través de su Sección de Investigación.

Y para que así conste y tenga los efectos oportunos, se expide el presente certificado en

Barcelona, 22 de febrero de 2021

Remedios Martín Álvarez
Secretaria semFYC

CSV. Código de Seguridad Verificable. Comprobar en <https://diplomas.semfyce.es/>

CSV:01392F.0044727MS

Anexo 5. Premio al mejor poster en las 37 Jornades Mèdiques i de la Salut de les Terres de l'Ebre 2021



L'Acadèmia de Ciències Mèdiques de les Terres de l'Ebre

de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears

Certifica que:

Muria Subirats, E.; Clua Espuny JL.; Ballesta Ors, J; Loman Carbó, B.; Llorens Insa, E. i Batlle Escolies, G.

han estat guardonats amb el premi al millor pòster en Ciències de la Salut en l'àmbit de les Terres de l'Ebre amb:

Factors pronòstics de fibril·lació auricular a les terres de l'Ebre.

presentat a les 37 Jornades Mèdiques i de la Salut de les Terres de l'Ebre, celebrat online, els dies 24, 25 i 26 de febrer de 2021.

Tortosa, 26 de febrer de 2021.

Dr. Pere Genaró
President



Anexo 6. Comunicaciones y posters generados a partir del estudio.

Muria Subirats E, Blasco Mulet M, Ballesta Ors J, Lorman Carbo B, Carrera Ortiz JM, Clua Espuny JL. Incidencia de fibrilación auricular en pacientes diabéticos e hipertensos. XXII Jornadas de Residentes y IV de Tutores de la semFYC, Santander 2018.

Muria Subirats E, Blasco Mulet M, Ballesta Ors J, Lorman Carbo B, Carrera Ortiz JM, Clua Espuny JL. Atrial fibrillation risk associated to diabetes and hypertension. EPCCS Annual Cardiovascular Summit for Primary Care, Lisboa 2019.

Muria Subirats E, Blasco Mulet M, Ballesta Ors J, Lorman Carbo B, Carrera Ortiz JM, Clua Espuny JL. Incidència de fibril·lació auricular en pacients diabètics i hipertensos. XXXV Jornades Mèdiques i de la Salut de les Terres de l'Ebre, Tortosa 2019.

Muria Subirats E, Blasco Mulet M, Ballesta Ors J, Lorman Carbo B, Carrera Ortiz JM, Clua Espuny JL. Fibrilación auricular de nueva incidencia en pacientes diabéticos e hipertensos. XXXIX Congreso de la semFYC, Málaga 2019.

Blasco Mulet M, Muria Subirats E, Ballesta Ors J, Lorman Carbo B, Carrera Ortiz JM, Clua Espuny JL. Implementation of a new model in Atrial Fibrillation Screening. 24th Wonca Europe Conference, Bratislava 2019.

Muria Subirats E, Blasco Mulet M, Ballesta Ors J, Lorman Carbo B, Carrera Ortiz JM, Clua Espuny JL. Atrial fibrillation incidence in diabetic and hypertensive patients. 24th Wonca Europe Conference, Bratislava 2019.

Clua Espuny JL, Muria Subirats E, Ballesta Ors J, Lorman Carbo B, Carrera Ortiz JM. Atrial fibrillation risk, stroke incidence and cognitive impairment in population > 65 years old (MIND-COR STUDY). ESO-WSO 2020, Viena 2020.

Clua Espuny JL, Muria Subirats E, Ballesta Ors J, Lorman Carbo B, Carrera Ortiz JM. AF risk stratification in patients with diabetes and hypertension. ESO-WSO 2020, Viena 2020.

Muria Subirats E, Ballesta Ors J, Lorman Carbo B, Carrera Ortiz JM, Clua Espuny JL. Riesgo de Fibrilación auricular, incidencia de ictus isquémico y deterioro cognitivo en Atención primaria. 40 Congreso de la SEMFYC, Valencia 2020.

Muria Subirats E, Ballesta Ors J, Lorman Carbo B, Pastor Tormo S, Carrera Ortiz JM, Clua Espuny JL. Factores pronósticos de fibrilación auricular en hipertensos y diabéticos. 40 Congreso de la SEMFYC, Valencia 2020.

Muria Subirats E, Ballesta Ors J, Lorman Carbo B, Clua Espuny JL. Risk-based screening of atrial fibrillation in diabetic and hypertensive patients. European Conference of Family Doctors, Berlin 2020.

Muria Subirats E, Ballesta Ors J, Lorman Carbo B, Clua Espuny JL, Llorens Insa E, Batlle Escolies G. Factors pronòstics de fibril·lació auricular a les Terres de l'Ebre. XXXVII Jornades Mèdiques i de la Salut de les Terres de l'Ebre, Tortosa 2021.

