

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

Factores relacionados con la aparición de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, y su pronóstico en Cataluña.

Doctorando: Felipe Estuardo González Loyola

Co-Directores:

Dr. Miguel Ángel Muñoz Perez

Dr. Josep Lluís Clua Espuny

Dr. Alejandro Bustamante Rangel

Tutor (UAB)

Dr. Miquel Porta

Programa de doctorat en metodologia de la recerca biomèdica i salut pública.

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva i Salut Pública. Facultat de Medicina.

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

PROGRAMA DE DOCTORAT EN METODOLOGIA DE LA RECERCA
BIOMÈDICA I SALUT PÚBLICA.

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva
i Salut Pública

Tesis doctoral presentada por

Felipe Estuardo González Loyola

Co-Directores:

Dr. Miguel Ángel Muñoz Perez

Dr. Josep Lluís Clua Espuny

Dr. Alejandro Bustamante Rangel

Tutor (UAB)

Dr. Miquel Porta



El **Dr Miguel Angel Muñoz**, especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, investigador principal del Grup de Recerca Cardiovascular en Atenció Primària, del IDIAP Jordi Gol, y coordinador de la Unitat de Suport a la Recerca en Atenció Primària de Barcelona,

El **Dr Josep Lluís Clua Espuny**, especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, investigador principal del Grup Recerca Ebrictus, del IDIAP Jordi Gol,

El **Dr Alejandro Bustamante Rangel**, especialista en neurología, médico de la Unidad de Ictus, del Department de Neurociencias del Hospital Germans Trias i Pujol, investigador del Institut de recerca Germans Trias i Pujol,

CERTIFICAN:

Que Felipe Estuardo González Loyola, Licenciado en Medicina y Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, ha realizado bajo nuestra dirección la tesis titulada: “**Factores relacionados con la aparición de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, y su pronóstico en Cataluña**”, con el fin de optar al grado de doctor, y que la mencionada tesis cumple con todos los requisitos necesarios para ser defendida en el tribunal correspondiente

Dr Miguel Angel Muñoz Dr Josep Lluís Clua Dr Alejandro Bustamante

Barcelona, 4 septiembre de 2023

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar mi agradecimiento personal a mi director de tesis, el doctor Miguel Ángel Muñoz Pérez, por su guía, dedicación y compromiso a lo largo del desarrollo de esta tesis. Su amplio conocimiento, experiencia y razón han sido esenciales para que salga a la luz este proyecto. A los codirectores de tesis, el doctor Alejandro Bustamante Rangel y el doctor Josep Clua Espuny, su colaboración ha sido crucial en el perfeccionamiento del presente trabajo.

A mis padres, especial mención a la motivación que mi madre Alicia siempre tuvo con nosotros sus hijos, al ímpetu que supo impregnarnos desde temprana edad, la visión que ella tuvo y tiene sobre nosotros, la capacidad de hacernos sentir especiales y hacernos ver que no importaba el entorno o las personas alrededor, que lo que era realmente importante eran nuestras capacidades y el trabajo necesario para alcanzar nuestros propósitos. A mi padre Flavio, por su fortaleza, su sabiduría, sus consejos, su protección y su guía. A mi hermano Pablo por su ayuda en mis años en la escuela y colegio.

A Manuel Iglesias Rodal y Rosa Maria Gimbert, mis tutores durante mi residencia en medicina familiar y comunitaria. Al doctor Xavier Mundet (cap de l'Àrea de Docència, Formació i Recerca de l'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat) y a Judit Pertíñez Mena (Cap d'Estudis Unitat Docent Multiprofessional d'Atenció Familiar i Comunitària Barcelona Ciutat) por su asesoramiento en algunas circunstancias.

Agradezco también a la Gerència d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat, por otorgarme la “Beca per a la Realització de Tesis Doctorals per a especialistes de recent titulació en Medicina i Infermeria Familiar i Comunitària”

Al equipo, a todos y cada uno, de la Unitat de Suport a la Recerca en Atenció Primària de Barcelona ciutat por su apoyo.

A la Universidad Autónoma de Barcelona y su Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología, y Medicina Preventiva y Salud Pública, a su personal.

Al equipo del Laboratorio de Investigación Neurovascular, del Instituto de Investigación Vall d'Hebron.

A los médicos tutores del equipo de atención primaria El Carmel.

A Svetlana por abrir mi mente, por el coaching y por creer en mí; a Evelyn por los momentos felices, por su motivación y su compañía.

A mi amigo Alberto por escucharme, por sus consejos, por su empatía y por inspirarme con su capacidad de conectar con la gente. A Toni mi amigo por su ayuda y risas juntos. A los “disrespectful people” Dan y Wojtek entre otros, por los buenos momentos. A las personas a mi alrededor y que no pudieron ser nombrados que también han sido parte de este proceso.

Finalmente agradezco a la entidad superior creadora de todo.

Dedicatoria:

A las personas que sufren fibrilación auricular, a los que potencialmente pueden sufrirla y a aquellos en los cuales podemos detectarla tempranamente.

RESUMEN

La presente tesis comprende tres estudios que analizan registros de atención primaria. El primero sobre la incidencia, mortalidad, y utilización de recursos para insuficiencia cardíaca. El segundo, sobre una escala desarrollada para predecir la aparición de fibrilación auricular en pacientes diabéticos hipertensos. El tercero, sobre la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular donde también se determina el papel de la digoxina y los diuréticos en su pronóstico.

El primer trabajo sobre la epidemiología de la insuficiencia cardíaca en atención primaria en Cataluña, se centró en la incidencia, la mortalidad y la utilización de recursos sanitarios entre 2010 y 2014. Fue un estudio de cohorte observacional retrospectivo. Los pacientes registrados eran los que tenían nuevo diagnóstico de insuficiencia cardíaca en el período de estudio. La información se obtuvo de la historia clínica electrónica de personas ≥ 18 años atendidos en cualquiera de los 279 centros del ICS (5'165.778 individuos). Se registraron un total de 64.441 pacientes con nuevo diagnóstico de insuficiencia cardíaca. La mortalidad se produjo en 16.305 (25,3%) pacientes. Se observó finalmente que la incidencia de insuficiencia cardíaca aumentaba con la edad, era mayor en hombres y se mantiene estable en el tiempo. La mortalidad continúa siendo alta en pacientes recién diagnosticados a pesar de las mejoras actuales en el tratamiento; y, las visitas domiciliarias representan el mayor coste para el manejo de esta enfermedad en el ámbito de atención primaria.

En el segundo estudio se desarrolló una escala para predecir fibrilación auricular en pacientes hipertensos diabéticos. Se analizaron dos cohortes, en el periodo 2013 a 2017, una de derivación con pacientes que tenían hipertensión y diabetes en 52 centros de atención primaria en Barcelona y otra cohorte de las mismas características para realizar la validación, la que se obtuvo de 11 centros de atención primaria en Tierras del Ebro. Se identificaron factores de riesgo que se asociaron con esta arritmia mediante un modelo de Cox multivariable. El modelo predictivo describió como factores relacionados con fibrilación auricular, a la edad, al sobrepeso, al número de medicaciones antihipertensivas, a la enfermedad valvular, a la insuficiencia cardíaca, al género masculino, al ictus, al tromboembolismo, a la enfermedad vascular periférica y al infarto de miocardio

entre otros. Asimismo, se pudo determinar el peso individual de cada uno de ellos en esta población. La discriminación del modelo fue buena (índice c) = 0,692. Se observó que el modelo permite clasificar pacientes en el máximo riesgo de padecer fibrilación auricular, por tanto, facilitaría la posibilidad de hacer un seguimiento más estrecho.

El tercer estudio, fue sobre la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, junto con el rol de la digoxina y los diuréticos en su pronóstico. Se analizó una cohorte retrospectiva de pacientes con insuficiencia cardíaca diagnosticados entre enero de 2010 y diciembre de 2014 de los 279 centros de atención primaria del Instituto Catalán de la Salud. El efecto de las características clínicas y demográficas sobre la supervivencia se evaluó mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se incluyeron 13334 pacientes con insuficiencia cardíaca, y se determinó que el 36,8% tenían fibrilación auricular. Al final del estudio, el 25,8% de los pacientes habían muerto, y la mortalidad fue mayor cuando la arritmia estuvo presente (28,8% vs 24,1%, respectivamente). Por tanto, se encontró un exceso de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular en una gran cohorte en la comunidad, mayor que cuando los pacientes sufren sólo insuficiencia cardíaca. También se observó que la digoxina y los diuréticos no afectaron el pronóstico de pacientes con estas dos condiciones concomitantes.

Índice de contenidos

1. INTRODUCCIÓN	14
1.1 Enfermedades cardiovasculares	14
1.2 Fibrilación auricular	16
1.2.1 Epidemiología – uso de recursos	16
1.2.2 Etiología	19
1.2.3 Pronóstico	21
1.3 Insuficiencia Cardíaca.....	22
1.3.1 Epidemiología	22
1.3.2 Etiología	23
1.3.3 Pronóstico	26
1.4 Fibrilación auricular: modelo predictivo.....	27
1.4.1 Modelos propuestos	27
1.4.2 Enfermedades asociadas con FA	29
1.5 Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardíaca.....	32
1.5.1 Relación de la insuficiencia cardíaca con fibrilación auricular	32
1.5.2 Papel de la digoxina y los diuréticos en el pronóstico de IC y FA.....	32
2. JUSTIFICACION DE LA TESIS	33
2.1 Incidencia, mortalidad y utilización de recursos en la insuficiencia cardíaca	33
2.2 Fibrilación auricular: modelo predictivo.....	33
2.3 Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardíaca.....	33
3. HIPOTESIS.....	35
3.1 Incidencia, mortalidad y utilización de recursos sanitarios en pacientes con insuficiencia cardíaca.....	35
3.2 Fibrilación auricular: modelo predictivo.....	35
3.3 Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardíaca.....	35
4. OBJETIVOS.....	36
4.1 Incidencia, mortalidad, utilización de recursos de la insuficiencia cardíaca.....	36
4.2 Fibrilación auricular: modelo predictivo.....	36
4.3 Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardíaca.....	36

5. MÉTODOS	37
5.1 Incidencia, mortalidad, y uso de recursos en los pacientes con insuficiencia cardíaca.....	37
5.1.1 Diseño del estudio.....	37
5.1.2 Variables	37
5.1.3 Fuentes de datos.....	38
5.1.4 Análisis estadísticos.....	38
5.1.5 Ética	39
5.2 Fibrilación auricular: modelo predictivo.....	40
5.2.1 Diseño del estudio.....	40
5.2.2 Pacientes.....	40
5.2.3 Factores pronósticos	41
5.2.4 Análisis estadístico	41
5.2.5 Ética	43
5.3 Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardíaca.....	43
5.3.1 Diseño del estudio.....	43
5.3.2 Variables	44
5.3.3 Métodos estadísticos	44
5.3.4 Ética	45
6. RESULTADOS	48
7.DISCUSIÓN	74
7.1 Incidencia, mortalidad, utilización de recursos en los pacientes con insuficiencia cardíaca.....	74
7.1.1 Incidencia.....	74
7.1.2 Mortalidad	75
7.1.3 Utilización de Recursos.....	76
7.1.4 Limitaciones y fortalezas	76
7.1.5 Futuras líneas de investigación.....	77
7.2 Fibrilación auricular: modelo predictivo.....	77
7.2.1 Modelos propuestos previamente.....	78
7.2.2 Factores relacionados con FA.....	80
7.2.3 Modelo predictivo en pacientes DM y HTA	81
7.2.4 Tendencias para screening de FA	81

7.2.5	Limitaciones y fortalezas	83
7.2.6	Futuras líneas de investigación.....	84
7.3	Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardiaca.....	84
7.3.1	Mortalidad IC y FA.....	85
7.3.2	Riesgo de mortalidad con el uso de digoxina	86
7.3.3	Riesgo de mortalidad con el uso de diuréticos	87
7.3.4	Otras variables	88
7.3.6	Futuras líneas de investigación.....	88
8.	CONCLUSIONES.....	90
8.1	Incidencia, mortalidad, costes de la insuficiencia cardiaca.....	90
8.2	Fibrilación auricular: modelo predictivo.....	90
8.3	Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardiaca.....	90
9.	REFERENCIAS.....	91
10.	ANEXOS	105

ABREVIATURAS

OMS	Organización Mundial de la Salud
ECV	Enfermedades cardiovasculares
FA	Fibrilación auricular
UE	Unión Europea
PA	Presión Arterial
IM	Infarto de miocardio
IC	Insuficiencia cardiaca
EIC	Enfermedad isquémica coronaria
IMC	Índice de masa corporal
HTA	Hipertensión arterial
PA	Presión arterial
DM	Diabetes mellitus
CIE-9	Codificación Internacional Enfermedades, versión 9
FANV	Fibrilación auricular no valvular
IC-FEc	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada
IC-FEm	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio
IC-FEr	Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
FE	Fracción de eyección
ESC	Sociedad europea de cardiología

WHS	Women's Health Study
AIT	Accidente isquémico transitorio
AP	Atención primaria
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
CAP	Centros de atención primaria
ICS	Instituto catalán de la salut
AFRICAT	Atrial fibrillation research in Catalonia
SIDIAP	Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria
NYHA	New York heart association
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
ARA	Bloqueadores de los receptores de angiotensina II
DE	Desviación estándar
NT-proBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
AFNET/	Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association
EHRA	/European Heart Rhythm Association

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Enfermedades cardiovasculares

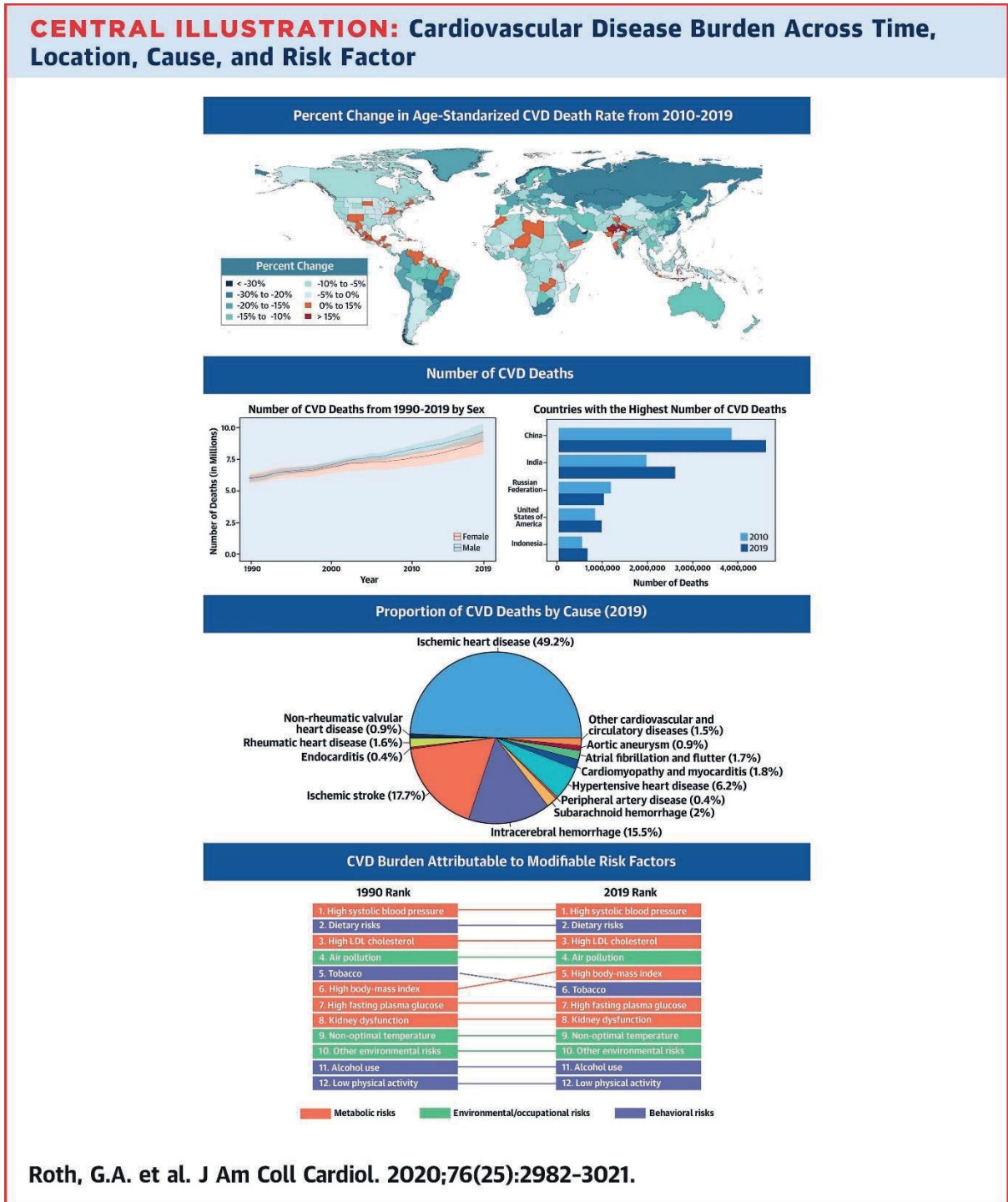
Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en todo el mundo. En 2015 habrían fallecido 17,7 millones de personas por este motivo.

La mayoría de las ECV pueden prevenirse mejorando el manejo de factores de riesgo modificables como el tabaquismo, las dieta, el sobrepeso, estilo de vida o alcohol. Por lo tanto, se vuelve esencial la detección precoz y el tratamiento temprano. (1)

En la figura 1 se esquematiza el impacto de las enfermedades cardiovasculares y la carga de enfermedad atribuible a la presencia de factores de riesgo modificables. (2)

En España también se ha constatado que la enfermedad cardiovascular representa la primera causa de muerte. En el año 2020 fallecieron por esa causa 119.853 personas, lo que supuso el 24.3% del total de muertes. (3)

Figura 1. Impacto de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo..



Fuente: Roth G, Mensah G, Johnson C, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. J Am Coll Cardiol. 2020 Dec, 76 (25) 2982–3021.

1.2 Fibrilación auricular

1.2.1 Epidemiología – uso de recursos

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica. Se prevé que su incidencia y prevalencia aumentarán en los próximos años debido al envejecimiento de la población, lo cual conllevará importantes consecuencias en la morbi-mortalidad y utilización de recursos sanitarios relacionados con esta patología. (4, 5) Su prevalencia en el mundo desarrollado es aproximadamente del 3% en la población general. (5)

Un estudio estimó que 7,6 millones de personas mayores de 65 años en la Unión Europea (UE) tuvieron fibrilación auricular en 2016 y que este porcentaje aumentará en un 89%, hasta alcanzar los 14,4 millones en 2060. La prevalencia también aumentará en un 22%. (6) En la población española mayor de 40 años, se estima que al menos un millón de personas tienen FA, y se sospecha que alrededor de 100.000 quedarían por identificar. Los varones que han cumplido 40 años tienen una probabilidad aproximada del 25% de sufrir FA a lo largo de una vida estimada de 95 años. (7) Otro estudio más reciente ha calculado que para una edad índice de 55 años, el riesgo durante la vida es de 37,0%, es decir, 1 de cada 3 individuos. (8)

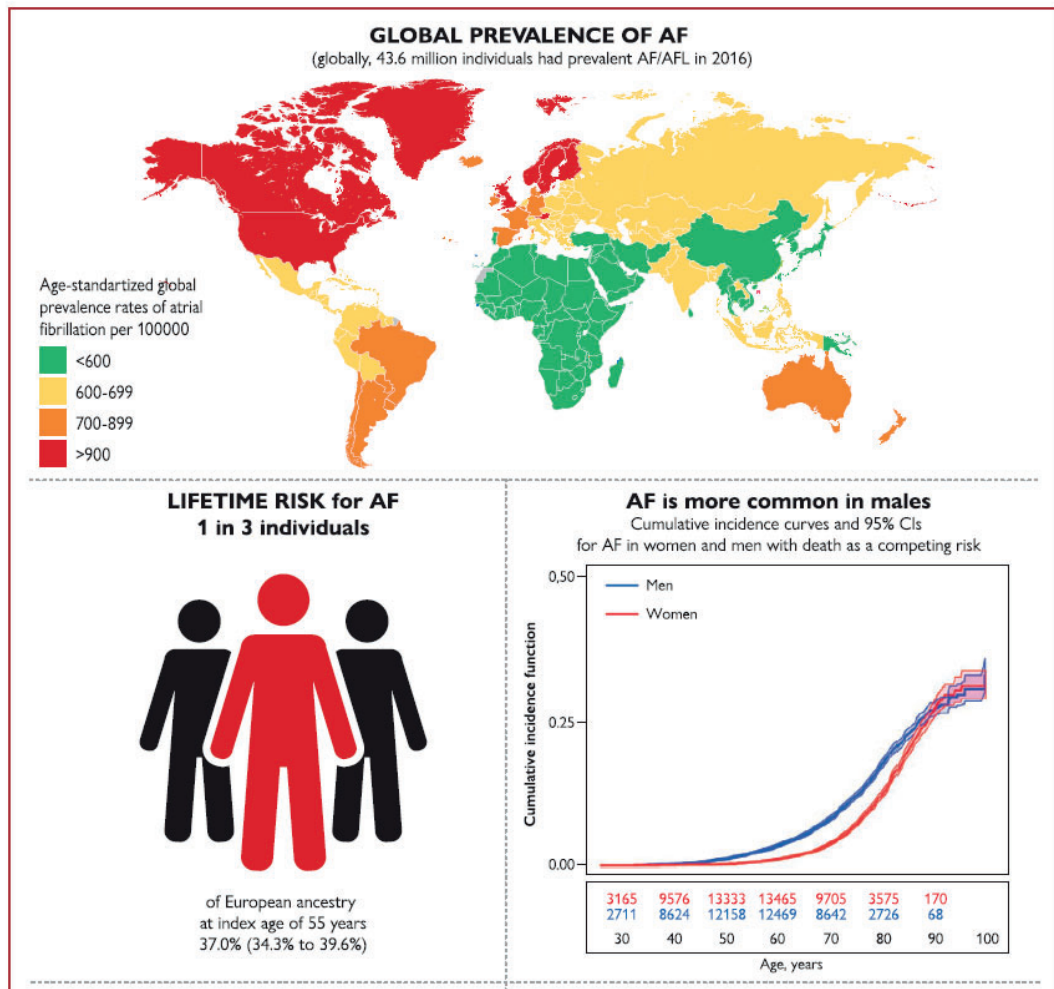
La incidencia de FA está muy relacionada con la edad y es más elevada en hombres de raza blanca. (9, 10) Se ha descrito que dicha incidencia se incrementa en individuos con insuficiencia cardiaca (IC), enfermedad isquémica coronaria (EIC) y mayor índice de masa corporal (IMC). (9) Otro estudio, realizado en Inglaterra, observó que la incidencia de FA no valvular (FANV) ha aumentado durante la última década (2009 – 2019) pero se habría estabilizado a partir de 2015; (10) sin embargo

a nivel global se calcula aumentará de mayor manera que la esperada años atrás.
(11)

La figura 2 muestra la prevalencia global de FA y la curva de incidencia comparativa de hombres y mujeres. (12)

El coste económico para los sistemas de salud es significativo, se calcula que la FA representa 0.3% - 2.6% del gasto en salud en países europeos. (13) En un estudio realizado en Dinamarca se observó que el coste relacionado con esta enfermedad, a tres años, era de entre 20.403–26.544 euros, siendo el primer año el más importante. En total en ese país se habría gastado en tres años 219–295 millones de euros. (14)

Figura 2. Prevalencia global de FA y curva de incidencia comparativa de hombres y mujeres.



Fuente: Adaptado 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal.

1.2.2 Etiología

La edad, el género masculino, la hipertensión arterial (HTA), la insuficiencia cardiaca congestiva, la diabetes, y el infarto de miocardio previo son considerados los principales factores de riesgo para FA. (15, 16)

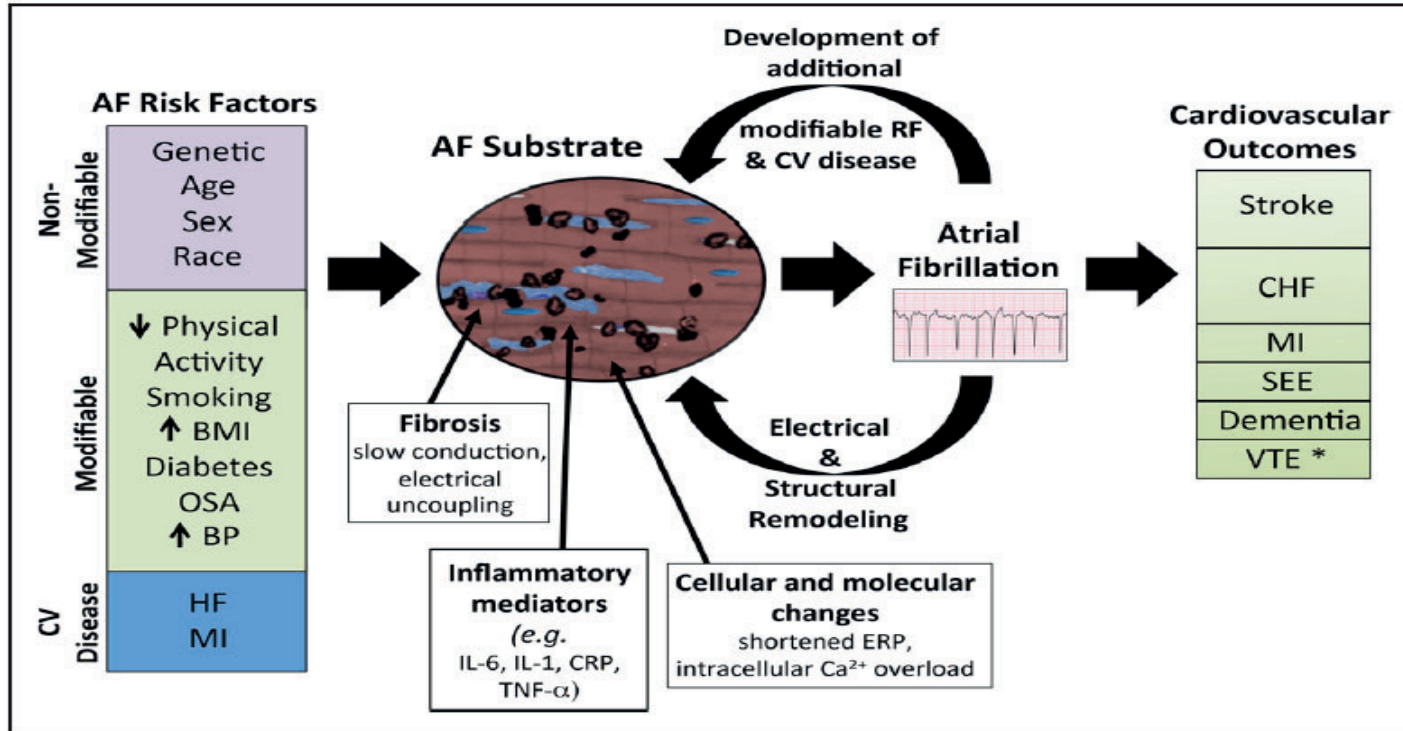
Asimismo, se han encontrado una serie de características genéticas que predisponen al padecimiento de esa enfermedad. (17, 18)

Los factores de riesgo pueden dividirse en modificables y no modificables. Dentro de los primeros estarían el sedentarismo, el tabaquismo, la obesidad, diabetes mellitus, apnea obstructiva del sueño y presión arterial (PA) elevada, que han demostrado que producen cambios eléctricos y estructurales en la aurícula. Por otro lado, los factores de riesgo no modificables son la edad avanzada, el sexo masculino y el tener ancestros europeos.

Los factores de riesgo de FA inducen cambios estructurales en la aurícula que se caracterizan por fibrosis, inflamación y cambios celulares y moleculares, que aumentan la susceptibilidad para padecer esta arritmia. La FA persistente induce la remodelación eléctrica y estructural que promueve su perpetuación. La FA también puede conducir al desarrollo de factores de riesgo adicionales que alteran el sustrato auricular. Finalmente, también se asocia con comorbilidad cardiovascular. (17) (esquemático en la figura 3).

Dado que la HTA y la diabetes mellitus (DM) juegan un importante papel en la fisiopatología de esta arritmia se describirán en un apartado específico más adelante.

Figura 3. Factores de riesgo y fisiopatología en FA.



Modifiable RF = Modifiable risk factors; CV disease = Cardiovascular disease; BMI, body mass index; ERP, effective refractory period; HF, heart failure; IL, interleukin; MI, myocardial infarction; OSA, obstructive sleep apnea; SEE, systemic embolism event; TNF, tumor necrosis factor; and VTE, venous thromboembolism.

Fuente: Adaptado de Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Outcomes. Vol. 120, Circulation Research. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 1501–17

1.2.3 Pronóstico

Se sabe que del 20% al 30% de los ictus son causados por FA, y que estos son más incapacitantes y tienen mayor mortalidad que los originados por otras causas.

(5)

La FA disminuye la supervivencia, tal como se demostró en la cohorte del estudio Framingham (19). Un estudio más reciente determinó que estaba asociada con mayor riesgo de mortalidad para todas las causas y que duplica el riesgo de mortalidad cardiovascular. (20)

La presencia de IC y el factor edad reducen la supervivencia de los sujetos que sufren FA. (17) Una revisión basada en información de diversos países mostró que la IC era la primera causa de muerte después de un año del diagnóstico de FA de nueva aparición y representaba casi un tercio de todas las muertes en ese colectivo. (21) En comparación con pacientes sanos el riesgo de mortalidad se multiplica por tres cuando se padecen estas dos enfermedades simultáneamente. (22)

El infarto de miocardio (IM) concomitante también afecta el pronóstico de este tipo de pacientes. (17) En el caso de la FA no valvular se ha observado que la insuficiencia renal, la historia de hemorragia masiva, y el uso de digoxina son factores de riesgo para mayor mortalidad. (23)

1.3 Insuficiencia Cardíaca

1.3.1 Epidemiología

La IC es un problema de salud pública creciente, que afecta al 1% del total de la población adulta. (24) En España, más del 10% de las personas mayores de 70 años padecen IC, convirtiéndose en la tercera causa de muerte. (25) Dado que los tratamientos actuales prolongan la vida estos pacientes, se espera que su prevalencia aumente en las siguientes décadas. (26) La información de que disponemos sobre su prevalencia e incidencia dependen de los criterios diagnósticos empleados en los diversos estudios y de la población analizada. (27) La epidemiología de la IC ha ido variando a lo largo de los últimos años, e incluso se ha informado de una disminución de la incidencia. (28) Una reciente publicación española, utilizando una base de datos administrativa para identificar la IC codificada según la 9ª revisión de la Codificación Internacional Enfermedades (CIE-9), informó una incidencia de 2,78 por 1000 personas-año. (29)

Cada vez es mayor el porcentaje de recursos sanitarios empleados en la atención de pacientes con IC. (30, 31) En Europa, la carga económica de la gestión de la IC representa casi el 7% del gasto sanitario mundial. (32) El principal coste asociado a la IC proviene de las hospitalizaciones. (33, 34)

1.3.2 Etiología

Más de dos tercios de los casos de IC pueden atribuirse a cuatro afecciones subyacentes: cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía hipertensiva y cardiopatía reumática. (27)

La tabla 1, tomada de la ESC (Sociedad Europea de Cardiología) muestra las diferentes causas de IC. (35)

Tabla 1. Etiología de la insuficiencia cardiaca (adaptado)

Miocardio enfermo		
Enfermedad cardiaca isquémica	Cicatriz miocárdica	
	Aturdimiento/hibernación miocárdica	
	Enfermedad arterial coronaria epicárdica	
	Microcirculación coronaria anormal	
	Disfunción endotelial	
Daño tóxico	Abuso de sustancias tóxicas de uso recreativo	Alcohol, cocaína, anfetaminas, esteroides anabólicos
	Metales pesados	Cobre, hierro, plomo, cobalto
	Medicación	Fármacos citostáticos (antraciclinas), fármacos inmunomoduladores (anticuerpos monoclonales, interferones, como trastuzumab, cetuximab), antidepresivos, antiarrítmicos, antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos)
	Radiación	
Daño inmunomediado e inflamatorio	Relacionado con infección	Bacteriana, por espiroquetas, fúngica, protozoica, parasítica (enfermedad de Chagas), por raquitismo, viral (VIH/sida)
	No relacionado con infección	Miocarditis linfocítica/de células gigantes, enfermedades autoinmunitarias (enfermedad de Graves, artritis reumatoide, trastornos del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico), hipersensibilidad y miocarditis eosinofílica (Churg-Strauss)
Infiltración	Relacionada con enfermedad maligna	Infiltraciones y metástasis directa
	No relacionada con enfermedad maligna	Amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis (hierro), enfermedad de depósito de glucógeno (enfermedad de Pompe), enfermedades de depósito lisosomal (enfermedad de Fabry)

Continuación **Tabla 1.** Etiología de la insuficiencia cardiaca (adaptado)

Alteraciones metabólicas	Hormonales	Enfermedades de tiroides y paratiroides, acromegalia, deficiencia de GH, hipercortisolemia, enfermedad de Conn, enfermedad de Addison, diabetes, síndrome metabólico, feocromocitoma, enfermedades relacionadas con la gestación y el parto
	Nutricionales	Deficiencias en tiaminas, carnitina-L, selenio, hierro, fosfatos, calcio, desnutrición compleja (malignidad, sida, anorexia nerviosa), obesidad
Alteraciones genéticas	Diversas formas	MCH, MCD, VI no compactado, MAVD, miocardiopatía restrictiva (consulte literatura especializada), distrofias musculares y laminopatía
Condiciones de carga anormales		
Hipertensión		
Defectos estructurales	Adquiridos	Valvulopatía mitral, aórtica, tricuspídea, pulmonar
	Congénitos	Comunicación interauricular o interventricular, otros
Enfermedades pericárdicas y endomiocárdicas	Pericárdicas	Pericarditis constrictiva, Derrame pericárdico
	Endomiocárdicas	SHE, FEM, fibroelastosis endomiocárdica
Estados de gasto elevado		Anemia grave, sepsis, tirotoxicosis, enfermedad de Paget, fístula arteriovenosa, embarazo
Sobrecarga de volumen		Insuficiencia renal, sobrecarga de fluidos iatrogénica
Arritmias		
Taquiarritmias		Arritmias auriculares y ventriculares
Bradiarritmias		Disfunciones del nódulo sinusal, alteraciones de la conducción

Fuente: adaptado de 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

FEM: fibrosis endomiocárdica; GH: hormona del crecimiento; MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; SHE: síndrome hipereosinofílico; VI: ventrículo izquierdo; VIH/sida: virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

1.3.3 Pronóstico

Aunque ha habido mejoras en el pronóstico de la IC, (36) la mortalidad en los primeros tres años después del diagnóstico sigue siendo cercana al 25%. (37, 38)

En las últimas décadas, se ha producido un cambio en las características epidemiológicas de la IC, afectando a un grupo de cada vez mayor edad y, en muchos casos, con fracción de eyección conservada (IC-FEc). (39) Se cree que la IC-FEc tiene mejor supervivencia que IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr), pero la mayoría de los estudios observacionales muestran que la diferencia no es marcada. (40, 41)

La mejoría en el pronóstico se ha circunscrito a aquellos con IC-FEr. (42) En cuanto al género, el sexo femenino ha mostrado mejor supervivencia que el masculino. (43)

Alrededor del 50% de los pacientes son hospitalizados durante el primer año después del diagnóstico; (36, 37, 44) asimismo estos individuos son hospitalizados en promedio una vez al año. (45)

Actualmente existen algunos scores de riesgo pronóstico para IC. (35)

1.4 Fibrilación auricular: modelo predictivo

1.4.1 Modelos propuestos

El médico de atención primaria (AP) es un elemento clave en el manejo del paciente con FA, y tiene un rol determinante en la identificación de esta enfermedad. Sobre esta base, la pregunta que generó el desarrollo del presente apartado de esta tesis fue si se puede predecir el riesgo de sufrirla. Se han planteado varias estrategias de screening en la población en diferentes países y con diversos abordajes. (46) Por otro lado, se han desarrollado algunos modelos predictivos para determinar el riesgo de padecer FA en estudios poblacionales utilizando herramientas que inicialmente no estaban diseñadas para tal objetivo como lo son el chads2, el chads2vasc2, y Framingham. (15, 47, 48, 49) También se han creado escalas específicas para medir el riesgo de FA, como el CHARGE-AF, (50), Riesgo de aterosclerosis en Comunidades (ARIC), (51) Estudio de salud de la mujer (WHS, por sus siglas en inglés Women's Health Study), (52) LADS (53) y la puntuación HATCH. (54) Es importante mencionar que algunas de estas escalas han sido restrictivas en términos de edad (ARIC) o en cuanto al sexo de los participantes (WHS). Otras no han sido validadas (ARIC y HATCH) La escala LADS fue creada para pacientes con ictus o AIT (ataque isquémico transitorio). En cuanto a la CHARGE-AF, se sobre estimó el riesgo de FA en sus cohortes de validación.

No se disponen de escalas provenientes de una población seleccionada con riesgo elevado de padecer FA, como son los sujetos con HTA y DM. Es indispensable determinar el riesgo de padecer esta arritmia en esta población, porque tiene mucha más probabilidad de desarrollarla a lo largo del tiempo. (55) Además, las variables

pronósticas necesarias para predecir FA en estos individuos y el peso de tales factores podrían variar en comparación con los de la población general.

La FA puede permanecer sin descubrir durante meses o años y, a menudo, no se diagnostica o no se trata hasta que se produce un accidente cerebrovascular.

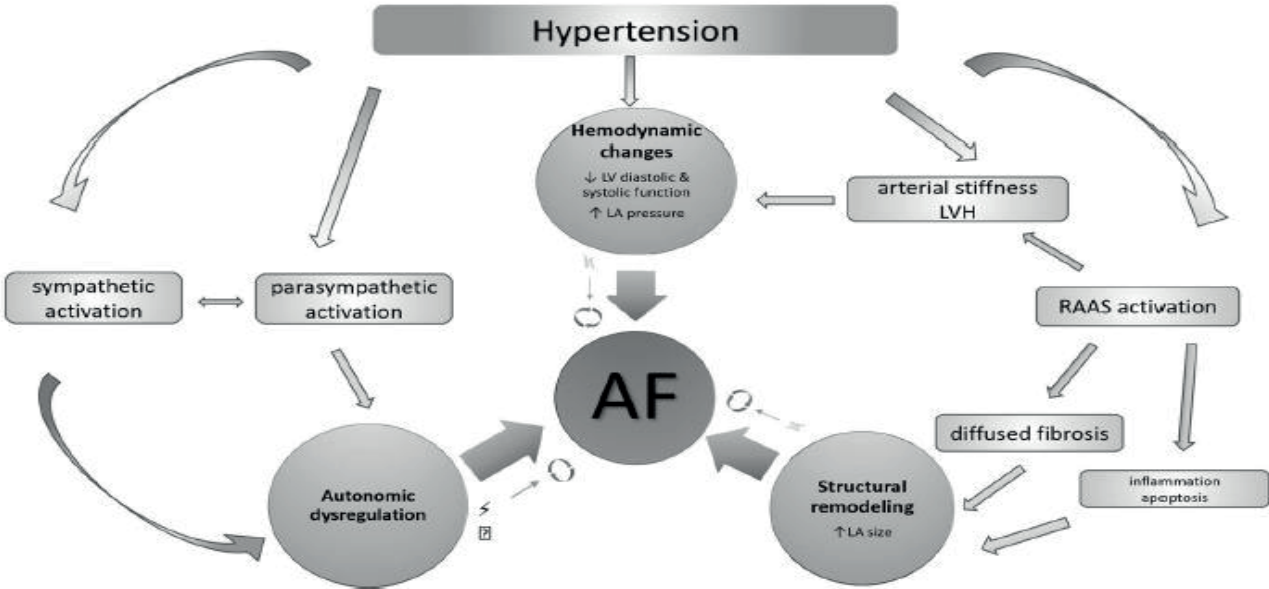
Debido a la falta de detección de FA en las primeras etapas, el ictus constituye la primera manifestación de FA desconocida en el 25% de los casos. (56)

1.4.2 Enfermedades asociadas con FA

Se ha establecido que aproximadamente el 41% de la población padece HTA. (57) Es la comorbilidad asociada más común, casi duplica el riesgo para FA de nueva aparición, y multiplica por 1,5 el riesgo de progresión a FA permanente. (58) También se sabe que la presión arterial sistólica (PAS) se ha relacionado con mayor riesgo de FA recurrente en sujetos que tienen disfunción sistólica ventricular izquierda. Los mecanismos fisiopatológicos de la HTA son múltiples: las presiones persistentemente elevadas producirían hipertrofia ventricular, insuficiente relajación muscular, y consecuentemente sobrecarga auricular izquierda, fibrosis y remodelación estructural a ese nivel. La activación del sistema renina angiotensina aldosterona también sería uno de los inductores de FA en ciertos pacientes con HTA. Tanto la angiotensina como la aldosterona son moléculas pro-inflamatorias que producen fibrosis en el atrio lo que estaría estrechamente vinculado con FA. (59) En la figura 4 se esquematizan los posibles mecanismos de asociación para estas dos enfermedades. (60)

Los individuos con HTA y FA tienen elevada prevalencia de comorbilidades, lo que aumenta el riesgo de mortalidad de todas las causas y de eventos tromboembólicos, como lo explican Dan G. A. et al. (61)

Figura 4. Posibles mecanismos de asociación entre hipertensión y fibrilación auricular



AF atrial fibrillation, LA left atrium, LV left ventricle, LVH left ventricle hypertrophy, RAAS renin angiotensin aldosterone system, [?] focal ectopic firing, [O] reentry substrate.

Adaptado de: Gumprecht J, Domek M, Lip GYH, Shantsila A. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management. Vol. 33, Journal of Human Hypertension. Springer Nature; 2019. p. 824–36

La DM está también muy relacionada con la FA. Los pacientes diabéticos tienen hasta un 40% de riesgo aumentado de padecer FA. (62) En Europa, en el 2013, había 56 millones de casos de DM (8,5%). (63)

Esta enfermedad se relaciona con aumento en el tamaño de la aurícula izquierda independientemente de padecer o no HTA o de la función diastólica; además causa denervación simpática y parasimpática a ese mismo nivel. Pacientes que sufren estas dos patologías (DM y FA) tienen mayor riesgo de hemorragias e ictus, y se sabe que la HbA1c elevada empeora su pronóstico. Se ha calculado que un mayor número de personas en un futuro próximo padecerán estas dos entidades conjuntamente. (64) Los pacientes con FA y diabetes tienen mayor presencia de comorbilidad asociada y peor calidad de vida. Fumagalli et al, describieron que la DM se relacionaba con mayor mortalidad de todas las causas en estos individuos (cardiovascular y no cardiovascular) (65)

1.5 Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardíaca

1.5.1 Relación de la insuficiencia cardíaca con fibrilación auricular

El porcentaje de pacientes con IC que también presentan FA oscila entre el 10 y el 57% (66, 67). Un metaanálisis describió que la incidencia de IC fue de casi 5 veces mayor en pacientes con FA. (20) En consonancia con este hallazgo, otro estudio mostró una incidencia del 22% de FA en pacientes con IC tras un seguimiento de más de 4 años, aunque los mecanismos exactos todavía no están suficientemente explicados. (68)

Las dos enfermedades comparten algunos factores de riesgo, como enfermedad valvular cardíaca, hipertensión, diabetes e infarto de miocardio. (66, 69)

Hay evidencia de que los pacientes con IC tienen mayor riesgo de mortalidad cuando la FA está presente. (70) Los pacientes que sufren ambas condiciones presentan un triple riesgo de mortalidad con respecto a los que no las tienen. (71) Sin embargo, otros estudios de cohortes observacionales no identificaron FA como factor de riesgo para mayor mortalidad en pacientes que sufren IC. (72, 73)

1.5.2 Papel de la digoxina y los diuréticos en el pronóstico de IC y FA

La digoxina y los diuréticos se han utilizado en individuos que tienen FA e IC, especialmente en los más sintomáticos, a pesar del uso concomitante de IECAS y bloqueadores beta. Se sabe que la utilización de estos dos fármacos se relaciona con menor número de hospitalizaciones (35). Por otro lado, el ensayo clínico DIG habría mostrado que la digoxina tiene un efecto neutro sobre la mortalidad de los sujetos con IC. (74) El efecto de los diuréticos permanecería incierto en relación con el riesgo de mortalidad en estos sujetos. (75)

2. JUSTIFICACION DE LA TESIS

2.1 Incidencia, mortalidad y utilización de recursos en la insuficiencia cardiaca

No se ha determinado explícitamente la incidencia de IC en nuestro territorio en cohortes comunitarias no hospitalarias. Hay discrepancias en cuanto a la incidencia y prevalencia, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y las poblaciones en las que se ha estudiado, así como las fuentes consultadas. Además, la información relativa a la mortalidad en pacientes con nuevo diagnóstico de IC y la utilización de recursos relacionados en la AP de salud es escasa.

2.2 Fibrilación auricular: modelo predictivo

Los pacientes hipertensos y diabéticos tienen un riesgo aumentado de padecer esta arritmia. No se dispone de un score de riesgo específico para FA en esta subpoblación, por lo que la pregunta que motivó la realización de esta tesis fue si se puede predecir el riesgo de presentar esta patología mediante una herramienta fiable y aplicable en la práctica con el objetivo de minimizar su impacto en esta población. Tal herramienta permitiría identificar individuos en el máximo riesgo de sufrir FA, lo que potencialmente facilitaría detectar tempranamente la FA y finalmente, prevenir sus consecuencias, especialmente el ictus.

2.3 Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardiaca

No se ha establecido suficientemente si la FA es responsable de un mayor riesgo de muerte en pacientes con IC en la comunidad, ya que los datos existentes provienen mayormente de cohortes hospitalarias.

Por otra parte, el pronóstico relacionado con el uso de digoxina en pacientes con IC y FA en términos de mortalidad permanece controvertido.

En cuanto al uso de diuréticos, su efecto en la mortalidad en las personas que sufren estas dos enfermedades es incierto.

3. HIPOTESIS

3.1 Incidencia, mortalidad y utilización de recursos sanitarios en pacientes con insuficiencia cardiaca

Se puede determinar la incidencia de IC mediante una base de datos administrativa obtenida de la historia clínica electrónica de AP. La mortalidad en pacientes con IC incidentes es elevada. El uso de recursos en el sistema público de atención primaria se incrementa después del diagnóstico de la enfermedad.

3.2 Fibrilación auricular: modelo predictivo

Se puede determinar a los pacientes que están en el máximo riesgo de padecer FA mediante la creación de un modelo matemático predictivo a partir de una población con riesgo elevado para esta arritmia.

3.3 Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardiaca

Existe un exceso de riesgo de mortalidad en pacientes que sufren IC y FA concomitantemente.

El uso de digoxina y diuréticos en pacientes que sufren las dos patologías FA e IC puede tener efecto en el pronóstico.

4. OBJETIVOS

4.1 Incidencia, mortalidad, utilización de recursos de la insuficiencia cardiaca

Determinar la epidemiología de IC incidente en Cataluña, su mortalidad global, y el uso de recursos que representa para el sistema sanitario de atención primaria.

4.2 Fibrilación auricular: modelo predictivo

Clasificar los pacientes en el más alto riesgo de presentar FA y generar un modelo predictivo que permita estratificar dicho riesgo, en una población con HTA y DM.

4.3 Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardiaca

Evaluar el exceso de riesgo de mortalidad que supone la FA en los pacientes con IC en nuestra región, y, determinar el efecto pronóstico de la utilización de diuréticos y digoxina en individuos que sufren las dos enfermedades concomitantemente.

5. MÉTODOS

5.1 Incidencia, mortalidad, y uso de recursos en los pacientes con insuficiencia cardiaca

5.1.1 Diseño del estudio

Estudio de cohortes retrospectivo basado en registros médicos electrónicos de AP. Su objetivo fue determinar la incidencia, utilización de recursos asistenciales y mortalidad de los pacientes con IC atendidos en AP. El periodo de estudio fue desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2013. El seguimiento se realizó hasta el 31 de diciembre de 2014. La información provino de registros médicos de pacientes de AP mayores de 18 años atendidos en cualquiera de los 279 centros gestionados por el Instituto Catalán de la Salud, España. (Figura 5)

5.1.2 Variables

Para estimar la incidencia se analizaron los nuevos casos de IC que se produjeron entre los 5.165.778 adultos residentes en Catalunya durante el periodo de estudio que estaban libres de esta enfermedad al inicio del estudio. Se registraron comorbilidades e información demográfica en el momento del inicio de la IC. La mortalidad se calculó como muerte por todas las causas para los casos incidentes. También se registraron la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo, el consumo de alcohol y las comorbilidades asociadas. Los diagnósticos se registraron siguiendo los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión (CIE-10) (76): insuficiencia cardíaca (I50), demencia (F00-F03), anemia (D50-D64), fibrilación auricular (I48), cáncer (C00-C97), enfermedad renal crónica (N18), enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(J40-J44), diabetes mellitus(E10-E14)], depresión (F32-F33), trastornos del metabolismo de las lipoproteínas y otras lipidemias (E78), hipertensión (I10-I15), enfermedad arterial periférica (I73.9), enfermedad coronaria (I20-I25), accidente cerebrovascular (I63-I65) y obesidad (E66.0-E66.2, E66.8-E66.9).

5.1.3 Fuentes de datos

Los datos se obtuvieron de la base de datos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) que almacena registros de la práctica clínica habitual de AP. (77) Se utilizó un algoritmo de anonimización para cifrar la información individual. Los costes y la utilización de los recursos de atención médica se calcularon de acuerdo con lo siguiente: consultas de enfermería de AP en el centro de atención primaria y visitas domiciliarias, pruebas de laboratorio, consultas realizadas con los médicos generales en el centro de atención primaria y visitas domiciliarias, y consultas de urgencias en atención primaria.

5.1.4 Análisis estadísticos

Se resumieron las variables continuas y se calcularon las desviaciones medias y estándar para describir las cohortes. Las variables categóricas se resumieron por frecuencia y porcentaje. La incidencia de IC se calculó durante el período de estudio (2010-2014) en la población de riesgo sin diagnóstico previo de IC el 1 de enero de 2010. Las tasas de incidencia se calcularon como el número de pacientes con IC dividido por la suma de todo el tiempo individual en riesgo de 5.165.778 sujetos. Las tasas de mortalidad por todas las causas para los pacientes en la cohorte

incidente se calcularon como el número de pacientes que murieron dividido por la suma de todo el tiempo individual en riesgo desde que se registró el diagnóstico. El tiempo individual en riesgo para el resultado se definió como el número de días desde la fecha de incidencia hasta la fecha de la muerte o hasta el final del seguimiento, lo que ocurrió primero.

Se realizaron modelos de regresión de Cox para estimar la tasa de mortalidad relacionada con las comorbilidades. Se calcularon los cocientes de riesgos brutos y ajustados con su intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Los modelos se construyeron utilizando las covariables clínicamente asociadas con la incidencia de IC. Además, los HR se calcularon específicamente por grupo de edad. La utilización de los recursos se evaluó antes y después del diagnóstico de IC. La gestión de los datos y el análisis estadístico se realizaron con el paquete estadístico R3.5.1.

5.1.5 Ética

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) (Ref: P15/147). Todos los datos fueron anonimizados y se respetó la confidencialidad de los registros médicos de acuerdo con las regulaciones nacionales e internacionales en materia de protección de datos personales.

5.2 Fibrilación auricular: modelo predictivo

5.2.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo en el período entre 2013 y 2017 basado en la información contenida en la historia clínica electrónica de atención primaria que permitiese la creación de un modelo predictivo. Primero se desarrolló un modelo de predicción con información de las historias clínicas de los pacientes con HTA y DM de Barcelona para calcular la probabilidad de aparición de FA a los 5 años. Luego, validamos la regla de predicción desarrollada internamente utilizando técnicas de bootstrap (cohorte de derivación). Finalmente, validamos esta regla externamente con datos de una muestra de pacientes comparable (estudio de validación). (Figura 6)

5.2.2 Pacientes

Los datos utilizados para crear la cohorte de derivación se extrajeron de la base de datos de pacientes atendidos en los 52 centros de atención primaria del Institut Català de la Salut de Barcelona. Los criterios de inclusión eran tener más de 50 años con diagnóstico de hipertensión y diabetes, y sin diagnóstico de FA en fecha 1 de enero de 2013. Se excluyeron los pacientes con neoplasias malignas y demencia.

El seguimiento fue de 5 años, desde enero de 2013 hasta diciembre de 2017. El outcome fue el primer registro de un diagnóstico de FA. La FA se registra con el código I48 de la Clasificación Internacional de Enfermedades.

Por otro lado, la cohorte de validación se obtuvo de los 11 centros de atención primaria de Terres de l'Ebre (Cataluña Sur). La información se recogió de la misma manera que los datos de derivación, desde enero de 2013 hasta diciembre de 2017.

5.2.3 Factores pronósticos

Se utilizaron las historias clínicas para categorizar las variables pronósticas de los pacientes para el modelo predictivo de FA. Se incluyeron sexo, edad, tabaquismo, conducta de riesgo en relación con el alcohol (no beber, beber no de riesgo y bebedor de alto riesgo), información sobre presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), índice de masa corporal (IMC) y frecuencia cardíaca. Las comorbilidades incluyeron hipercolesterolemia, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica, enfermedad cardíaca valvular, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo, accidente cerebrovascular, enfermedad renal crónica y recibir tratamiento con fármacos antihipertensivos. El tratamiento antihipertensivo se analizó como el número de fármacos prescritos y se clasificó como 0-1, 2 y ≥ 3 . El IMC (kg/m^2) se clasificó como peso normal (18,5-24,9), sobrepeso (25-29,9), obesidad u obesidad severa (30-39,9) y obesidad mórbida (>40).

5.2.4 Análisis estadístico

Las variables pronósticas continuas se describieron como medias y desviación estándar y las categóricas como porcentajes y frecuencias. Se utilizó la regresión proporcional de Cox para establecer predictores asociados con el desarrollo de FA en análisis univariados y multivariados. Posteriormente, en el análisis multivariante se incluyeron las variables que mostraban un nivel significativo en el análisis

univariado (valores $P < 0,1$). Se empleó un análisis gradual hacia atrás para identificar predictores de riesgo potencial independientes. Se utilizó una imputación múltiple por ecuaciones encadenadas para tratar los valores perdidos de las variables pronósticas. Se desarrollaron cuarenta conjuntos de datos y los valores se combinaron utilizando las reglas de Rubin. (78) La suposición de riesgos proporcionales del modelo se verificó con residuos de Schoenfeld. El rendimiento global del modelo de predicción se evaluó con la puntuación de Brier integrada. (79) Además, la capacidad de discriminación del modelo de predicción se evaluó con el c index de Harrell. (80) Estudiamos la calibración del modelo de predicción de ocurrencia de FA trazando la probabilidad predicha y las probabilidades observadas del modelo en grupos definidos por los deciles de las probabilidades de eventos predichas. (81) Calculamos el ajuste o corrección del rendimiento del modelo utilizando 500 muestras de bootstrap (validación interna). (82) Se calculó un índice pronóstico (IP) para la FA a los 5 años para cada paciente diabético hipertenso como la suma de los predictores incluidos en el modelo multivariante multiplicada por el log de los respectivos cocientes de riesgos instantáneos o por su coeficiente de regresión (b). La ecuación fue $PI = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_k \times X_k$. Para crear un grupo pronóstico, categorizamos el IP en cuatro grupos en los percentiles 25, 50 y 75, que fueron etiquetados como grupos de bajo, medio-bajo, medio-alto y alto riesgo para el desarrollo de FA. Adicionalmente, utilizando el modelo de Cox calculamos la probabilidad predicha a los 5 años para los pacientes diabéticos hipertensos, según la expresión $1 - S_0(t) \exp(\text{PI})$, con función de supervivencia basal a los 5 años, utilizando la estimación de Breslow del riesgo basal acumulativo (83). El análisis se realizó utilizando el software R para Windows

versión 4.0.3 (proyecto R para computación estadística; Viena, Austria, [https://www.r-project.org/.](https://www.r-project.org/))

5.2.5 Ética

El protocolo de estudio fue aprobado por dos comités de ética, el Instituto de Investigación Valle Hebrón y el IDIAP Jordi Gol. Los datos fueron totalmente anonimizados para realizar el análisis.

5.3 Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardíaca

5.3.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014. La población consistió en los adultos residentes en Cataluña con diagnóstico de IC registrado [Clasificación Internacional de Enfermedades 10^a versión: I50 (ICD-10: I50)], (76) y que habían asistido al menos una vez a cualquiera de los centros de atención primaria del Instituto Catalán de la Salud (ICS) durante el estudio. La mortalidad se obtuvo de la base de datos administrativa general.

Los datos proceden del SIDIAP. (77) Esta base de datos contiene datos clínicos de más de cinco millones de pacientes atendidos en los 279 centros de atención primaria ubicados en todo el territorio catalán y ha sido validada para la investigación en el ámbito cardiovascular. (84) (Figura 5)

5.3.2 Variables

Se recogió información sobre datos sociodemográficos (edad y sexo), estilos de vida (tabaquismo y consumo de alcohol), comorbilidades cardiovasculares (diabetes, dislipidemia, hipertensión, FA, enfermedad arterial periférica, obesidad, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular) y otras comorbilidades (demencia, anemia, cáncer, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y depresión). Todas las enfermedades se definieron de acuerdo con la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). (76) También se analizaron, el estado funcional según la clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y los medicamentos utilizados para tratar la IC (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA), bloqueadores beta, digoxina, diuréticos e ivabradina).

5.3.3 Métodos estadísticos

Las variables continuas se presentan como el valor medio y la desviación estándar (DE). Las variables categóricas se expresan como número total y porcentajes. Las características de los pacientes con FA y no FA se compararon utilizando la prueba t de Student y la prueba exacta de Chi-cuadrado o Fisher, según corresponde. La supervivencia libre de eventos se evaluó mediante el método de Kaplan-Meier. El efecto de diferentes variables sobre la supervivencia se investigó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las variables que mostraron un efecto estadísticamente significativo sobre la supervivencia en los análisis univariados se introdujeron en un modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox. El análisis de supervivencia también se realizó según el grupo de diagnóstico de FA.

Las variables que muestran diferentes cocientes de riesgos instantáneos en los modelos estratificados se incluyeron además como interacciones en el modelo final multivariante de Cox. El nivel de significancia se fijó en 0,05. El análisis se realizó utilizando software R para Windows versión 3.3.2 (proyecto R para computación estadística; Viena, Austria, <https://www.r-project.org/>)

5.3.4 Ética

Todos los aspectos éticos relacionados con la confidencialidad de los datos fueron tomados en consideración y tratados de forma anónima. El protocolo del estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética Clínica del Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria IDIAP Jordi Gol (P15/147).

Figura 5: Flow chart explicando la inclusión de pacientes en el análisis de epidemiología y el uso de recursos en insuficiencia cardíaca, tanto como, el análisis sobre el pronóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fibrilación auricular.

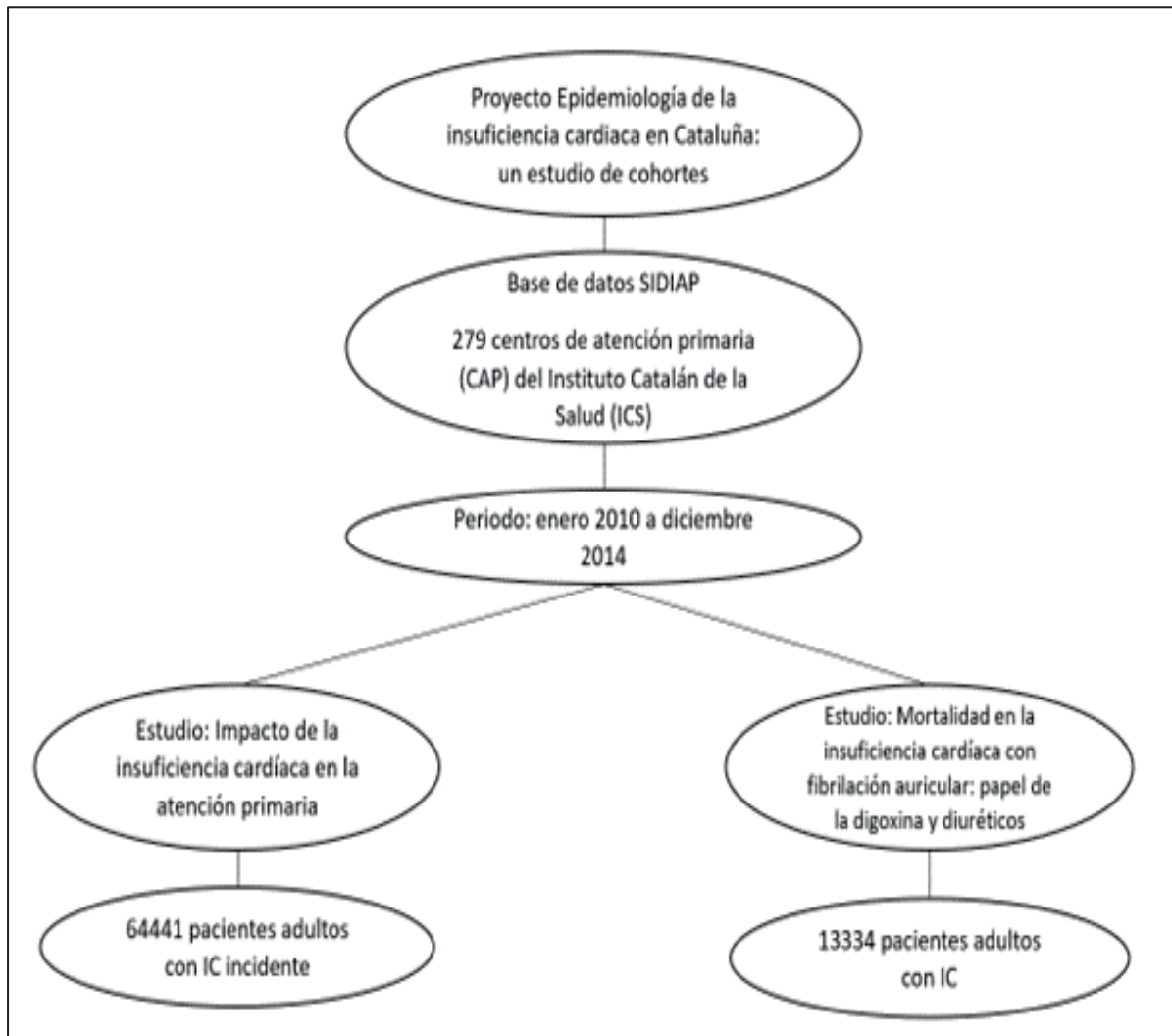
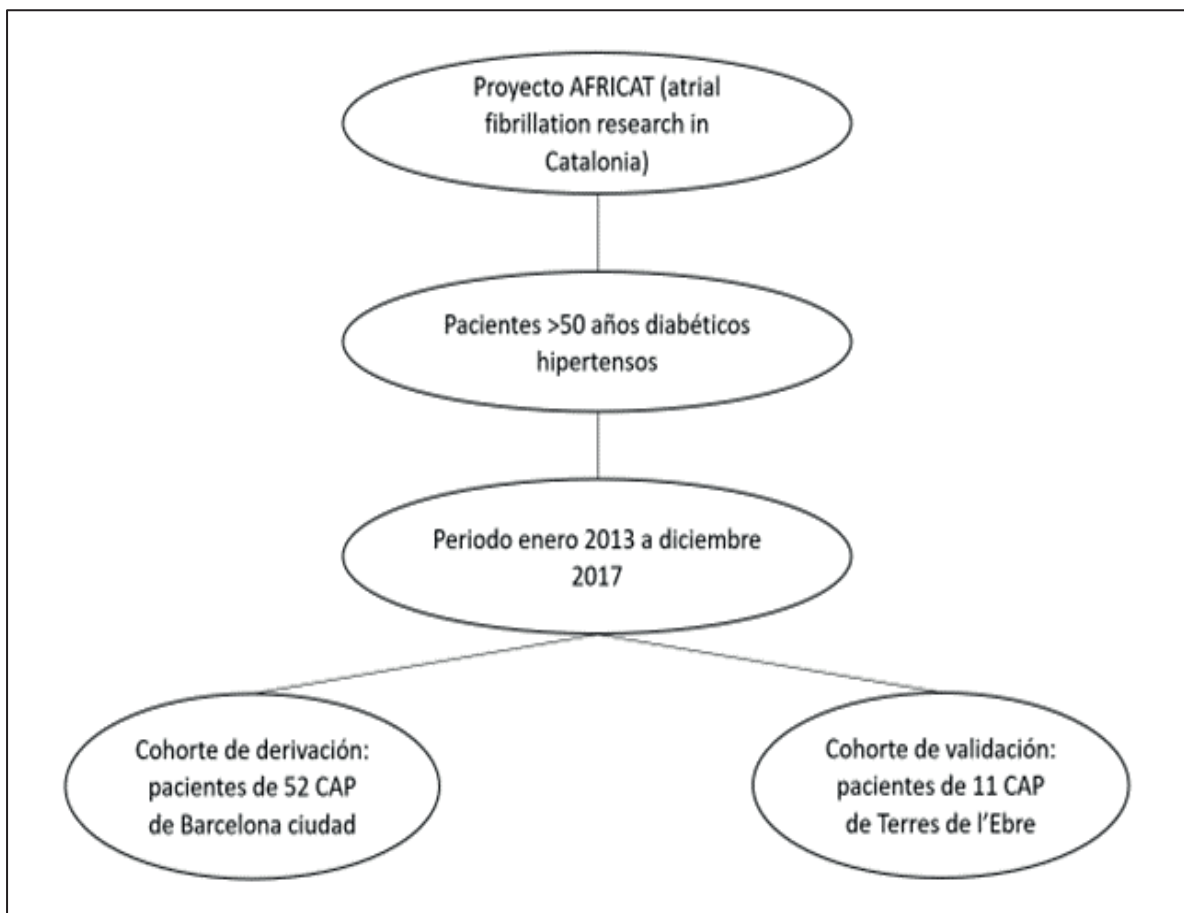


Figura 6: Flow chart explicando la inclusión de pacientes en el estudio destinado a realizar el modelo predictivo de fibrilación auricular



CAP: Centros de Atención Primaria

6. RESULTADOS

Esta tesis se presenta como el compendio de los tres artículos publicados en relación a los objetivos propuestos.

1. **Gonzalez-Loyola FE**, Muñoz MA, Navas E, Real J, Vinyoles E, Verdú-Rotellar JM. Burden of heart failure in primary healthcare. *Aten Primaria*. 2022 Aug;54(8):102413. doi: 10.1016/j.aprim.2022.102413.
2. Abellana R, **Gonzalez- Loyola F**, Verdu- Rotellar J- M, et al. Predictive model for atrial fibrillation in hypertensive diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2021;00:e13633. <https://doi.org/10.1111/eci.13633>
3. **Gonzalez-Loyola F**, Abellana R, Verdú-Rotellar J.-M., Bustamante Rangel A, Clua-Espuny JL, Muñoz M-A. Mortality in heart failure with atrial fibrillation: Role of digoxin and diuretics. *Eur J Clin Invest*. 2018; e13014. <https://doi.org/10.1111/eci.13014>.



ORIGINAL ARTICLE

Burden of heart failure in primary healthcare



Felipe-Estuardo Gonzalez-Loyola^{a,b}, Miguel-Angel Muñoz^{a,c,d,*}, Elena Navas^a,
Jordi Real^a, Ernest Vinyoles^{a,c}, José-Maria Verdú-Rotellar^{a,c,d}

^a Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

^b Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva, Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

^c Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

^d Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

Received 19 April 2022; accepted 2 June 2022

KEYWORDS

Primary healthcare;
Heart failure;
Epidemiology;
Healthcare resource
utilization

Abstract

Objectives: To determine the epidemiology of heart failure registered in primary healthcare clinical records in Catalunya, Spain, between 2010 and 2014, focusing on incidence, mortality, and resource utilization.

Design: Retrospective observational cohort study.

Setting: Study was carried out in primary care setting.

Participants and interventions: Patients registered as presenting a new heart failure diagnosis. The inclusion period ran from 1st January 2010 to 31st December 2013, but patients were followed until 31st December 2013 in order to analyze mortality.

Main measures: Information came from electronic medical records.

Results: A total of 64441 patients were registered with a new diagnosis of heart failure (2.76 new cases per 1000 persons-year). Among them, 85.8% were ≥ 65 years. The number of cases/1000 persons-year was higher in men in all age groups. Incidence ranged from 0.04 in women <45 years to 27.61 in the oldest group, and from 0.08 in men <45 years to 28.52 in the oldest group. Mortality occurred in 16 305 (25.3%) patients. Primary healthcare resource utilization increased after the occurrence of heart failure, especially the number of visits made by nurses to the patients' homes.

Conclusion: Heart failure incidence increases with age, is greater in men, and remains stable. Mortality continues to be high in newly diagnosed patients in spite of the current improvements in treatment. Home visits represent the greatest cost for the management of this disease in primary care setting.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Corresponding author.

E-mail address: mamunoz.bcn.ics@gencat.cat (M.-A. Muñoz).

PALABRAS CLAVE

Atención primaria;
Insuficiencia
cardíaca;
Epidemiología;
Utilización de
recursos sanitarios

Impacto de la insuficiencia cardíaca en la atención primaria**Resumen**

Objetivo: Determinar la epidemiología de la insuficiencia cardíaca registrada en las historias clínicas de atención primaria en Cataluña, España, entre 2010 y 2014, centrándose en la incidencia, la mortalidad y la utilización de recursos sanitarios.

Diseño: Estudio de cohorte observacional retrospectivo.

Emplazamiento: El estudio se llevó a cabo en atención primaria.

Participantes e intervenciones: Pacientes registrados con nuevo diagnóstico de insuficiencia cardíaca en el período de estudio. El período de inclusión fue del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2013, pero los pacientes se siguieron hasta el 31 de diciembre de 2014 para poder determinar la mortalidad.

Mediciones principales: La información se obtuvo de la historia clínica electrónica de los participantes.

Resultados: Se registraron un total de 64.441 pacientes con nuevo diagnóstico de insuficiencia cardíaca (2,76 nuevos casos/1000 personas-año). De ellos, el 85,8% tenían ≥ 65 años. El número de casos/1000 personas-año fue mayor en hombres en todos los grupos de edad. La incidencia varió de 0,04 en mujeres <45 años a 27,61 en el grupo de mayor edad, y de 0,08 en hombres <45 años a 28,52 en el grupo de mayor edad. La mortalidad se produjo en 16.305 (25,3%) pacientes. La utilización de los recursos de atención primaria aumentó tras el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, especialmente el número de visitas realizadas por las enfermeras a los pacientes en su domicilio.

Conclusión: La incidencia de insuficiencia cardíaca aumenta con la edad, es mayor en hombres y se mantiene estable en el tiempo. La mortalidad continúa siendo alta en pacientes recién diagnosticados a pesar de las mejoras actuales en el tratamiento. Las visitas domiciliarias representan el mayor coste para el manejo de esta enfermedad en el ámbito de atención primaria.

© 2022 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Heart failure (HF) is a growing public health concern and accounts for 1% of the general adult population.¹ In Spain more than 10% of those aged >70 years are affected by HF, and it has become the third leading cause of death.² Moreover, since current therapies prolong the lives of HF patients in the following decades its incidence is expected to increase.³ This does, however, depend on the diagnostic criteria employed and population studied,⁴ HF epidemiology has changed, and a decline in incidence has even been reported.⁵

A recent Spanish publication, using an administrative database to identify HF codified according to the International Codification Disease 9th revision (CIE-9), reported an incidence of 2.78 per 1000 persons-year.⁶

An ever-increasing number of healthcare resources are employed in attending HF patients.⁷⁻⁹ In Europe the economic burden of managing HF accounts for almost 7% of the global healthcare expenditure,¹⁰ the main cost coming from hospitalizations.^{11,12} Although there has been an improvement in prognosis, mortality in the first three years following diagnosis remains close to 25%.^{13,14}

This study aims to determine the epidemiology of HF registered in the primary healthcare records in Catalunya, Spain, between 2010 and 2013. It focuses on HF incidence, mortality, and PHC resource utilization.

Methods**Study design**

A retrospective observational cohort study based on PHC electronic medical records (EMR). Its objective was to determine the incidence, healthcare resource utilization, and mortality of HF patients attended in PHC.

Study period

The study period ran from 1st January 2010 until 31st December 2013, but patients were followed until 31st December 2013 in order to analyze mortality.

Study population

Information came from the EMR of PHC patients ≥ 18 years attended at any of the 279 centres managed by the Catalan Institute of Health, Spain.

Variables

To estimate incidence we analyzed the new HF cases that occurred among the 5 165 778 individuals residing in

Catalunya during the study period who were free from this disease at baseline.

Comorbidities and demographic information were taken at the moment of HF onset. Mortality was calculated as all-cause death for the incident cases.

Age, gender, body mass index (BMI), smoking status, alcohol consumption, and associated comorbidities were also recorded.

Diagnoses were registered following the International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10) codes: heart failure [HF(I50)], dementia (F00–F03), anaemia (D50–D64), atrial fibrillation [AF(I48)], cancer (C00–C97), chronic kidney disease [CKD(N18)], chronic obstructive pulmonary disease [COPD(J40–J44)], diabetes mellitus(E10–E14)], depression (F32–F33), lipoprotein metabolism disorders and other lipidaemias (E78), hypertension (I10–I15), peripheral artery disease (I73.9), coronary heart disease [CHD(I20–I25)], stroke (I63–I65), and obesity (E66.0–E66.2, E66.8–E66.9).

Data sources

Data were obtained from the SIDIAP database (Information System for the Enhancement of Research in Primary Care)¹⁵ which stores records from routine PHC clinical practice. An anonymization algorithm was used to encrypt the information.

Costs and healthcare resource utilization were calculated according to the following: PHC nurse consultations/home visits, laboratory tests, PHC General Practitioner (GP) consultations/home visits, and primary care emergency consultations.

Statistical analyses

Continuous variables were summarized and mean and standard deviations calculated to describe the cohorts. Categorical variables were summarized by frequency and percentage.

The incidence of HF was computed between 2010 and 2013 in the population at risk without prior HF diagnosis on 1st January 2010. Incidence rates were calculated as the number of patients with HF divided by the sum of all individual-time at risk out of 5 165 778 subjects. In order to determine mortality, patients were followed until 31st December 2014.

All-cause mortality rates for patients in the incident cohort were computed as the number of patients who died divided by the sum of all individual-time at risk since the diagnosis was recorded. Individual-time at risk for the outcome was defined as the number of days from incidence date to the date of death or to end of follow-up, whichever occurred first.

Cox regression models were performed to estimate mortality rate related with comorbidities. Crude and adjusted hazard ratios (HR) with their 95% confidence interval (95%CI) were calculated. The models were constructed using the covariates clinically associated with HF incidence. Furthermore, the HR were computed specifically by age group. Resource utilization was assessed before and after HF diagnosis.

Data management and statistical analysis were performed with R3.5.1 statistical package.

Ethics

The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) (Ref: P15/147). All data were anonymized, and EMR confidentiality was respected in accordance with national and international regulations regarding personal data protection.

Results

Incidence

Median follow-up was 21 (interquartile interval 10–36) months.

A total of 64 441 patients had a new HF diagnosis recorded between 2010 and 2014, a figure that represents 2.76 new cases per 1000 persons-year. Among the patients 85.8% were >65 years.

Men presented higher rates of smoking, alcohol consumption, type 2 diabetes mellitus, chronic pulmonary disease, myocardial infarction, and cancer. Women presented higher rates for obesity, anaemia, atrial fibrillation, depression, dyslipidemia, and hypertension (Table 1). The incidence of HF remained stable along the study period.

Incidence rates (cases/1000 person/year) in women ranged from 0.04 cases/1000 person/year in those <45 years to 27.61 in the oldest subjects, and from 0.08 in men <45 years to 28.52 in the oldest subjects (Table 2).

Mortality

Among the patients who presented incident HF between 1st January 2010 and 31st December 2014, a total of 16 305 (25.3%) died during follow-up. Mortality was higher in men than in women (26.6% versus 24.3%, $p < 0.001$, respectively) (Fig. 1).

A total of 10 068 patients died during the first year of follow-up (15.6%). This percentage represented 61.7% of mortality in the whole period.

Healthcare resource utilization and costs

Before the first registered HF episode, the median number of consultations with the GP and nurse at the PHC was 19 (interquartile interval 9–34) and 12 (interquartile interval 5–27), respectively. After the first episode, the median number of consultations at the PHC with the GP were 16 (interquartile interval 7–30) and 12 (interquartile interval 5–28) with the nurse. Home visits by the GP increased from 2 (interquartile interval 1–4) to 3 (interquartile interval 1–6) whilst those made by the nurse rose from 3 (interquartile interval 1–10) to 5 (interquartile interval 2–14).

Primary care emergencies were used at least once by 7.27% of the patients following HF diagnosis.

The total number of encounters with PHC professionals increased dramatically after HF occurrence, especially regarding the number of home visits made by the nurses (from 181 826 to 318 662). The total cost for the PHC as

Table 1 Characteristics of incident heart failure cases.

	Total N = 64 441 N (%)	Women N = 35 832 N (%)	Men N = 28 609 N (%)	p-value
<i>Age (years)</i>				0.000
<45	804 (1.2)	257 (0.7)	547 (1.9)	
45–54	2190 (3.4)	609 (1.7)	1581 (5.5)	
55–64	6105 (9.4)	2209 (6.1)	3896 (13.6)	
65–74	14 518 (22.5)	7164 (20.0)	7354 (25.7)	
75–84	27 959 (43.4)	16 664 (46.5)	11 295 (39.5)	
≥85	12 865 (20.0)	8929 (24.9)	3936 (13.8)	
<i>Risk factors</i>				
Smoking	6049 (9.3)	1232 (3.4)	4817 (16.8)	0.000
Alcohol	10 633 (16.5)	2565 (7.1)	8068 (28.2)	0.000
Hypertension	49 384 (76.6)	28 931 (80.7)	20 453 (71.5)	<0.001
Dyslipidaemia	29 481 (45.7)	16 892 (47.1)	12 589 (44.0)	<0.001
Obesity	18 363 (28.5)	11 415 (31.9)	6948 (24.3)	<0.001
Diabetes	22 093 (34.3)	11 267 (31.4)	10 826 (37.8)	<0.001
<i>Cardiovascular comorbidity</i>				
Peripheral artery disease	4321 (6.7)	1322 (3.6)	2999 (10.5)	<0.001
Acute myocardial infarction	5709 (8.8)	1804 (5.0)	3905 (13.6)	<0.001
Atrial fibrillation	21 985 (34.1)	12 382 (34.6)	9603 (33.6)	0.009
<i>Non-cardiovascular comorbidities</i>				
Anaemia	12 674 (19.7)	7604 (21.2)	5070 (17.7)	<0.001
Cancer	9429 (14.6)	4282 (12.0)	5147 (18.0)	<0.001
Chronic kidney disease	12 506 (19.4)	6962 (19.4)	5544 (19.4)	0.879
Chronic obstructive pulmonary disease	11 867 (18.4)	3526 (9.8)	8341 (29.2)	0.000
Depression	7540 (11.7)	5601 (15.6)	1939 (6.7)	<0.001
Mortality during follow-up	16 305 (25.3)	8709 (24.3)	7596 (26.6)	<0.001

Table 2 Heart failure incidence according to gender and age.

Age groups	Women			Men		
	Incidente cases	Cumulate incidence	Cases/1000 persons/year	Incidente cases	Cumulate incidence	Cases/1000 person/year
<45	257	0.02%	0.04	547	0.03%	0.08
45–54	609	0.14%	0.31	1.581	0.37%	0.80
55–64	2.209	0.65%	1.37	3.896	1.22%	2.62
65–74	7.164	2.77%	5.97	7.354	3.26%	7.24
75–84	16.664	7.61%	17.75	11.295	7.50%	18.29
≥85	8.929	9.22%	27.61	3.936	9.06%	28.52

a consequence of HF diagnosis was approximately 223.31 euros/individual/year. When compared to the figure prior to diagnosis this represents a difference of 4 553 411 euros for the 64 441 patients. The global cost was higher in women, who represented the 55.6% of the sample (Table 3).

Discussion

Main findings

Incidence of HF increased dramatically with age and was greater in men, particularly in the younger strata

populations. Mortality in incident HF patients grew steadily across the age groups, it was ten-fold higher in the oldest group, and was also higher in men. We observed an increment in PHC resource utilization after the first episode of HF registered in the clinical records.

Several factors have been identified in the literature explaining differences in incidence rates. They include methodologies, diagnosis criteria, and HF approaches employed by local health systems. Moreover, it has been reported that diagnosis could be confirmed in only half of the patients labelled as HF in the PHC records.¹⁶

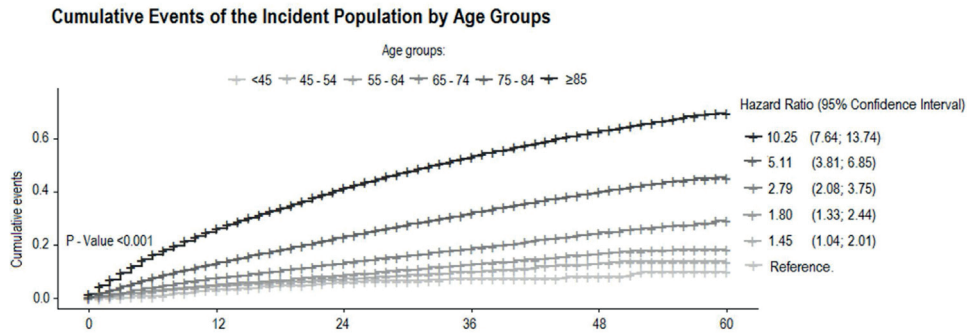
Age-adjusted HF incidence may tend to decrease in western countries, possibly due to optimized cardiovascular risk

Table 3 Differences in primary healthcare resource utilization and costs before and after diagnosis of heart failure by sex (women: 35 832 (55.6%) and men 28 609 (44.4%).

	Total of encounters (N)						Total cost (€)					
	After HF ^a diagnosis			Before HF diagnosis			After HF diagnosis			Before HF diagnosis		
	Total	Women	Men	Total	Women	Men	Total	Women	Men	Total	Women	Men
<i>Type of consultation</i>												
Nurse at PHC ^b	1 222 671	652 104	570 567	1 198 277	657 062	541 215	34 234 788	18 258 912	15 975 876	33 551 756	18 397 736	15 154 020
Nurse at patient's home	318 662	208 595	110 067	181 826	126 576	55 250	14 339 790	9 386 775	4 953 015	8 182 170	5 695 920	2 486 250
Laboratory test ^c	164 861	90 567	74 294	180 531	99 885	80 646	1 500 235	824 160	676 075	1 642 832	908 954	733 879
General practitioner at PHC ^b	1 320 889	741 253	579 636	1 526 364	870 065	656 299	52 835 560	29 650 120	23 185 440	61 054 560	34 802 600	26 251 960
General practitioner visit at patient's home	128 248	83 651	44 597	86 240	59 298	26 942	8 336 120	5 437 314	2 898 806	5 605 600	3 854 370	1 751 230
Primary care emergency visits	30 640	16 039	14 601	8406	4945	3461	1 838 400	962 340	876 060	504 360	296 700	207 660
Total	3 185 971	1 792 209	1 393 762	3 181 644	1 817 831	1 363 813	113 084 893	64 519 621	48 565 272	110 541 278	63 956 280	46 584 999
<i>Yearly person cost (€)</i>												
	After HF ^a diagnosis			Before HF diagnosis								
	Total	Women	Men	Total	Women	Men	Total	Women	Men	Total	Women	Men
<i>Type of consultation</i>												
Nurse at PHC ^b			268.68			254.55			286.90			201.60
Nurse at patient's home			112.54			130.86			88.95			49.16
Laboratory test ^c			11.77			11.49			12.14			9.87
General practitioner at PHC ^b			414.67			413.35			416.37			366.85
General practitioner visit at patient's home			65.42			75.80			52.06			33.68
Primary care emergency visits			14.42			13.42			15.73			3.03
Total			887.50			899.47			872.15			664.19

^a Heart failure.^b Primary healthcare.^c Includes the following (haemoglobin, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, fasting blood glucose, glycosylated haemoglobin in diabetics, creatinine, glomerular filtration rate).

Pannel A: mortality according to age groups



Pannel B: mortality according to sex and age

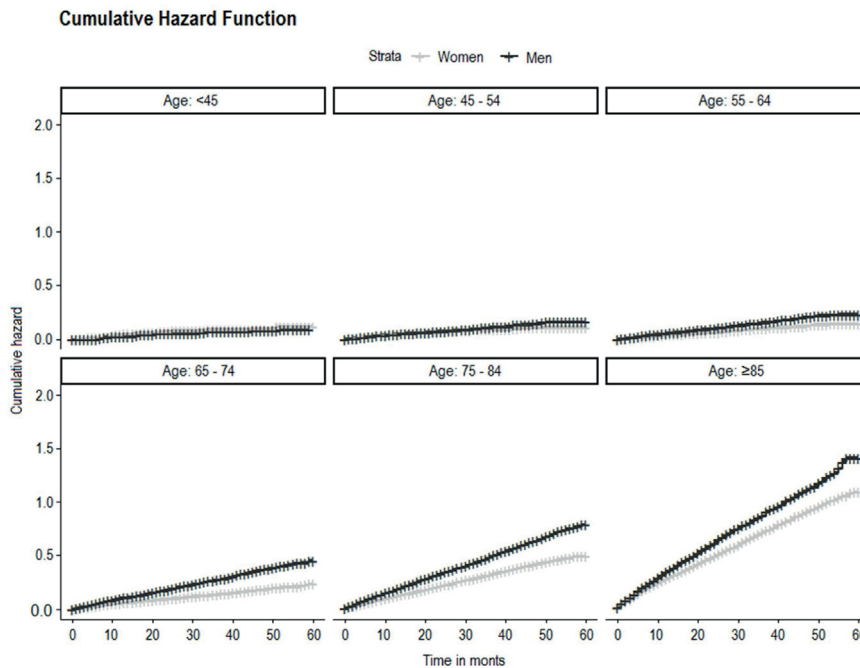


Figure 1 Mortality in incident heart failure patients between 2012 and 2014.
 Panel A: mortality according to age groups
 Panel B: mortality according to sex and age.

factor management.¹⁷ Our findings show that HF incidence remained almost stable along the study period and was much lower in the youngest subjects compared to the oldest. A study from administrative databases in Spain found similar rates to those described in our population.⁶ The incidence observed by the Rotterdam study was 1.4%.¹⁸ Similar results in a Swedish one analysing information from an administrative database.¹⁹

Regarding mortality, a meta-analysis of 1.5 million HF patients observed an 87% survival rate the first year and 35% five years after diagnosis. Five-year survival, however, increased from 29.1% in the period before 1979 to 59.7% in the period 2000–2009.²⁰

After a median follow-up of 5 years, a study based on England, found up to 56.1% mortality among incident HF patients.²¹ A recent publication from Spain found a mortality rate of 14% and was even higher in hospitalized patients (24%).²²

Healthcare resource utilization may be approached from a number of perspectives, depending on setting, health-care system, and variables analyzed. A publication from Spain described a lower number of PHC consultations, but higher emergency care use, in HF patients. Findings probably were due to the sample taken from secondary care and because all subjects were symptomatic at the inclusion baseline.²³

In agreement with our research, it has been observed that the highest costs regarding HF patients are related to hospitalization episodes, and, in second term, PHC home visits.²⁴ Findings that concur with another study from an administrative database in Catalunya (Spain) in which the main expense was attributable to hospitalization.²⁵

The number of GP and the PHC nurse home visits increased after the first HF episode, probably due to the inherent limitations of the patient’s new condition.

Strengths and limitations

We analyzed the registered diagnosis from an administrative database oriented towards clinical purposes. It is possible, therefore, that the percentage of HF diagnoses was lower than expected.

Other variables could have been included in the resource utilization category such as medication. Nevertheless, as specific HF medication is usually prescribed by cardiologists after the first HF episode we cannot attribute the cost exclusively to the PHC setting.

Data from this study period do not allow discrimination between reduced and preserved ejection fraction, since this variable was not registered systematically at that time and we found some missing values.

Conclusion

Incidence of HF in the adult population increases with age, is greater in men, and remains stable. Mortality continues to be high in newly diagnosed HF patients in spite of the current, improved treatment. The greatest expense resulting from HF management in the PHC setting is due to home visits.

Conflict of interests

None declared.




Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge Novartis Pharma AG for partially funding this project, and SIDIAP database for providing data.

References

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1342–56.
2. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:649–56.
3. Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circ Res.* 2021;128:1421–34.
4. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature reviews. Cardiology.* 2016;13:368–78.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895–1032.
6. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75:31–8.
7. Wicke FS, Ditscheid B, Breitzkreuz T, Glushan A, Lehmann T, Karimova K, et al. Clinical and economic outcomes of a collaborative cardiology care program. *Am J Manag Care.* 2021;27:e114–22.
8. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;218:74.
9. OECD/European Union. Health at a glance: Europe 2020: state of health in the EU cycle. Paris: OECD Publishing; 2020. <http://dx.doi.org/10.1787/82129230-en>. Available at: https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-12/2020_healthatglance_rep_en_0.pdf [accessed online on 23.5.22].
10. Butler J, Djatche LM, Sawhney B, Chakladar S, Yang L, Brady JE, et al. Clinical and economic burden of chronic heart failure and reduced ejection fraction following a worsening heart failure event. *Adv Ther.* 2020;37:4015–32.
11. Escobar C, Varela L, Palacios B, Capel M, Sicras A, Hormigo A, et al. Costs and healthcare utilisation of patients with heart failure in Spain. *BMC Health Serv Res.* 2020;20:964.
12. Urbich M, Globe G, Pantiri K, et al. A Systematic review of medical costs associated with heart failure in the USA (2014–2020). *Pharmaco Econ.* 2020;38:1219–36.
13. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Vartiainen E, et al. BiomarcARE Consortium. Sex-specific epidemiology of heart failure risk and mortality in Europe: results from the BiomarcARE Consortium. *JACC Heart Fail.* 2019;7:204–13.
14. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. The MUSIC risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30:1088–96.
15. Bolibar B, Fina Avilés F, Morros R, Garcia-Gil Mdel M, Hermosilla E, Ramos R, et al. [SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research]. *Med Clin (Barc).* 2012;19:617–21.
16. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6:678–85.
17. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2004;25:1614–9.
18. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:342–50.
19. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:995–1002.
20. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1306–25.
21. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, Gho JM, Shah AD, Yu N, et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1119–27.
22. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Real world heart failure epidemiology and outcome: a population-based analysis of 88,195 patients. *PLoS ONE.* 2017 Feb 24;12:e0172745.
23. Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J, et al. Health care and non health care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67:643–50.
24. Escobar C, Varela L, Palacios B, Capel M, Sicras A, Sicras A, et al. Costs and healthcare utilisation of patients with heart failure in Spain. *BMC Health Serv Res.* 2020;20:964.
25. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1132–40.

Predictive model for atrial fibrillation in hypertensive diabetic patients

Rosa Abellana¹  | Felipe Gonzalez-Loyola^{2,3} | Jose-Maria Verdu-Rotellar^{3,4} | Alejandro Bustamante⁵ | Elena Palà⁶  | Josep Lluís Clua-Espuny⁷ | Joan Montaner⁶ | Alonso Pedrote⁸ | Jose Luis del Val-Garcia^{3,4} | Domingo Ribas Seguí⁹ | Miguel Angel Muñoz^{2,3,4} 

¹Biostatistics, Department of Basic Clinical Practice, University of Barcelona, Barcelona, Spain

²Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallés), Spain

³Unitat de Suport a la recerca de Barcelona, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain

⁴Gerència Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

⁵Stroke Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

⁶Neurovascular Research Laboratory, Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR)-Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁷Equip Atenció Primària, Tortosa 1-Est, Institut Català Salut, Servei Atenció Primària, UDD Terres De l'Ebre, Tortosa, Spain

⁸Department of Cardiology, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

⁹Centre d'Atenció Primària les Horts de Miró, Institut Català de la Salut, Reus, Spain

Correspondence

Rosa Abellana, Biostatistics, Department of Basic Clinical Practice, University of Barcelona, Barcelona, Spain.
Email: rabellana@ub.edu

Abstract

Background: Several scores to identify patients at high risk of suffering atrial fibrillation have been developed. Their applicability in hypertensive diabetic patients, however, remains uncertain. Our aim is to develop and validate a diagnostic predictive model to calculate the risk of developing atrial fibrillation at five years in a hypertensive diabetic population.

Methods: The derivation cohort consisted of patients with both hypertension and diabetes attended in any of the 52 primary healthcare centres of Barcelona; the validation cohort came from the 11 primary healthcare centres of Terres de l'Ebre (Catalonia South) from January 2013 to December 2017. Multivariable Cox regression identified clinical risk factors associated with the development of atrial fibrillation. The overall performance, discrimination and calibration of the model were carried out.

Results: The derivation data set comprised 54 575 patients. The atrial fibrillation rate incidence was 15.3 per 1000 person/year. A 5-year predictive model included age, male gender, overweight, heart failure, valvular heart disease, peripheral vascular disease, chronic kidney disease, number of antihypertensive drugs, systolic and

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *European Journal of Clinical Investigation* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Stichting European Society for Clinical Investigation Journal Foundation.

diastolic blood pressure, heart rate, thromboembolism, stroke and previous history of myocardial infarction. The discrimination of the model was good (c-index = 0.692; 95% confidence interval, 0.684–0.700), and calibration was adequate. In the validation cohort, the discrimination was lower (c-index = 0.670).

Conclusions: The model accurately predicts future atrial fibrillation in a population with both diabetes and hypertension. Early detection allows the prevention of possible complications arising from this disease.

KEYWORDS

atrial fibrillation, diabetes, hypertension, incidence, prediction models

1 | INTRODUCTION

Worldwide, atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia in adults with a current prevalence of 2%–4%.¹ It has been estimated that one in three European citizens aged over 55 years will develop this condition.² Patients with AF have a fivefold greater risk of stroke, a higher incidence of heart failure and increased mortality.³ AF is commonly observed in diabetic patients, and prevalence rates are estimated to be at least double that of nondiabetic subjects.⁴ Moreover, in diabetic patients with hypertension, a frequent coexisting condition, AF prevalence is up to three times higher than in AF patients with only hypertension or diabetes.⁵

Hypertension is the most common risk factor associated with AF.³ Indeed, it has been reported that the risk for new-onset AF almost doubles, and progression to permanent AF multiplies by 1.5, when this condition is present.⁶ The pathophysiological mechanisms by which hypertension leads to AF are multiple: persistently high pressures can produce ventricular hypertrophy, insufficient muscle relaxation and consequently left atrial overload, fibrosis and structural remodelling at this level. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system may also be one of the inducers of AF in certain hypertensive patients. Both angiotensin and aldosterone are pro-inflammatory molecules that cause fibrosis in the atrium, which is closely related to AF.⁷ Individuals with hypertension and AF have a high prevalence of comorbidities, which raises the risk of all-cause mortality and thromboembolic events.⁸

With respect to diabetes mellitus, a higher risk of suffering a cardiovascular disease, and at least twice the risk of a fatal event when it is present, has been reported.⁹ Diabetes is related to an increase in the size of the left atrium, regardless of hypertension or diastolic function; it also causes sympathetic and parasympathetic denervation at the same level.¹⁰

A reliable, easy-to-apply tool that allows early detection of AF is crucial in clinical practice, particularly in hypertensive and diabetic patients. AF may remain undiscovered for

months or years and is often undiagnosed or untreated until stroke occurs. Due to the lack of AF detection in the early stages, stroke constitutes the first manifestation of unknown AF in 25% of cases.¹¹

Several scores predicting the risk of developing AF have already been created, such as the CHARGE-AF Consortium,¹² the Framingham Heart Study,¹³ Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC),¹⁴ Women's Health Study,¹⁵ LADS¹⁶ and HATCH score.¹⁷ Nevertheless, none of them is specific for predicting AF in hypertensive diabetic patients who are at greater risk. Moreover, the prognostic variables necessary to predict AF, and the individual weights of these variables in the construction of the risk function, may vary slightly compared to those of the general population.

The aim of this study was to develop and validate a diagnostic predictive model to calculate the risk of developing AF in a hypertensive diabetic population.

2 | MATERIALS AND METHODS

We first created a prediction model with information from patient medical records to calculate the probability of AF occurrence in a hypertensive diabetic individual at 5 years. Then, we validated the developed prediction rule internally using bootstrap techniques (derivation study). Finally, we validated this rule externally with data from a comparable patient sample (validation study).

2.1 | Patients

Data used to create the derivation cohort were drawn from the database of patients attended in any of the 52 primary health-care centres of the *Institut Català de la Salut* in Barcelona. Inclusion criteria were to be aged >50 years with a diagnosis of both hypertension and diabetes and without AF diagnosis at 1 January 2013. Patients with chronic inflammatory diseases, malignant neoplasm and dementia were excluded.

The cohort had a 5-year follow-up from January 2013 to December 2017.

Outcome was the first registration of an AF diagnosis, defined as a heart condition that causes an irregular and often abnormally fast heart rate (<https://www.nhs.uk/conditions/atrial-fibrillation/>). AF is registered in medical records using the International Diseases Classification code I48.

The validation cohort came from the 11 primary health-care centres in Terres de l'Ebre (Catalonia South). The information was collected in the same manner as the derivation data, from January 2013 to December 2017.

2.2 | Prognostic factors

Medical history and demographic characteristics were used to categorize patients' prognostic variables for the predicted AF model. They included gender, age, smoking status, alcohol risk (nondrinking, nonrisk drinking and high-risk drinking, defined as a consumption of ≥ 28 standard drink units in men and ≥ 17 in women) and laboratory information (systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), body mass index (BMI) and heart rate). Comorbidities included hypercholesterolaemia, myocardial infarction, peripheral vascular disease, valvular heart disease, heart failure, thromboembolism, stroke, chronic renal disease and treatment related to antihypertensive drugs. Antihypertensive treatment was analysed as the number of prescribed drugs and categorized as 0-1, 2 and ≥ 3 . BMI (kg/m^2) was classified as normal weight (18.5-24.9), overweight (25-29.9), obese or severely obese (30-39.9) and morbid obese (>40).

2.3 | Statistical analysis

Continuous prognostic variables were described as means and standard deviation and categorical ones as percentages and frequencies. Cox proportional regression was used to establish predictors associated with AF development in univariate and multivariate analyses. Clinically meaningful variables showing a significant level in the univariate analysis (P -values $< .1$) were thereafter included in the multivariate analysis. A backward stepwise analysis was employed to identify independent potential risk predictors. A multiple imputation by chained equations was used to deal with the missing values of the prognostic variables. Forty data sets were performed, and the values combined using Rubin's rules.¹⁸ The proportional-hazards assumption of the model was checked with scaled Schoenfeld residuals. The overall performance of the prediction model was assessed with the integrated Brier score.¹⁹ In addition, the discriminate ability of the prediction model was assessed with Harrell's c -index.²⁰ We studied the calibration of the AF occurrence

prediction model by plotting the predicted probability and the observed probabilities of the model in groups defined by the deciles of the predicted event probabilities.²¹ We calculated the adjustment or correction of the model's performance using 500 bootstrap samples (internal validation).²² A prognostic index (PI) for AF at 5 years was calculated for each hypertensive diabetic patient as the sum of the predictors included in the multivariate model multiplied by the log of the respective hazard ratios or by their regression coefficient (b). The equation was $\text{PI} = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_k \times X_k$. To create a prognostic group, we categorized the PI into four groups at the 25th, 50th and 75th centiles, which were labelled low-, medium-low-, medium-high- and high-risk groups for AF development. Additionally, using the Cox model we calculated the predicted probability at 5 years for hypertensive diabetic patients, according to the expression $1 - S_0(t)^{\text{exponential}(\text{PI})}$, with baseline survival function at 5 years, using the Breslow estimation of the cumulative baseline hazard.²³

The external validation of the predictive model was also evaluated in terms of both calibration and discrimination.

Analysis was performed using R software for Windows version 4.0.3 (R project for statistical computing; Vienna, Austria).

This study protocol was approved by two ethics committees, Valle Hebron Research Institute and IDIAP Jordi Gol. Data were totally anonymized to perform the analysis.

3 | RESULTS

The derivation data set was made up of 54 575 hypertensive diabetic patients. Follow-up time ranged from 1 to 60 months (median 60 months). AF developed in 3745 subjects, representing an incidence of 15.3 per 1000 person/year. Women represented 51.7%, and the mean age was 72.1 (SD: 10.4) years. Most of the patients were nonalcohol consumers (76.8%), but active smokers (72%). Mean BMI was 30.2 kg/m^2 (SD: 5.04), and the mean SBP and DBP were 136 (SD: 13.1) and 75 (SD: 8.65) mm Hg, respectively. The most prevalent comorbidities at baseline were hypercholesterolaemia (57.5%), chronic renal disease (18.8%) and stroke (11.3%). In relation to antihypertensive medication, 11.9% of the patients took ≥ 3 antihypertensives daily. In the univariate analysis, the potential predictive variables were gender, age, smoking status, BMI, SPB, DPB, heart rate, all the cardiovascular commodities, chronic renal disease and the number of antihypertensive drugs (Table 1). The multivariate analysis identified gender, age, BMI, SBP, DBP, heart rate, myocardial infarction, peripheral artery disease, valvular heart disease, heart failure, thromboembolism, stroke, chronic kidney disease and the number of antihypertensive drugs as independent AF predictors (Table 2).

TABLE 1 Participant characteristics and unadjusted association between each predictor and outcome

	Total N = 54 575	No event N = 50 830	Event N = 3745	Hazard ratio [95% CI]	P value	N
Gender: women (%)	28 054 (51.4)	26 293 (51.7)	1761 (47.0)	0.83 [0.78;0.89]	<.001	54 575
Age (years)	72.3 (10.4)	72.1 (10.5)	75.7 (8.49)	1.04 [1.04;1.05]	<.001	54 575
Age: (%)						
=<64	13 437 (24.6)	13 039 (25.7)	398 (10.6)	Ref.	Ref.	54 575
65-74	21 206 (38.9)	19 468 (38.3)	1738 (46.4)	2.99 [2.68;3.33]	<.001	
>=75	19 932 (36.5)	18 323 (36.0)	1609 (43.0)	3.12 [2.80;3.48]	<.001	
Alcohol drinking risk: (%)						
Not drinking	18 913 (76.8)	17 429 (76.9)	1484 (75.7)	Ref.	Ref.	24 640
Drinking not at risk	5372 (21.8)	4917 (21.7)	455 (23.2)	1.07 [0.96;1.19]	.220	
High-risk drinking	355 (1.44)	333 (1.47)	22 (1.12)	0.78 [0.51;1.18]	.240	
Smoking status: (%)						
Nonsmoker	1950 (28.0)	1778 (27.5)	172 (35.8)	Ref.	Ref.	6957
Active smoker	5007 (72.0)	4699 (72.5)	308 (64.2)	0.70 [0.58;0.84]	<.001	
Clinical and analytical variables						
Body mass index (kg/m ²)	30.2 (5.04)	30.1 (5.02)	30.9 (5.27)	1.03 [1.02;1.03]	<.001	27 210
Body mass index (%)					<.001	27 210
Normal	3490 (12.8)	3268 (13.0)	222 (10.4)	Ref.	Ref.	
Overweight	11 135 (40.9)	10 340 (41.2)	795 (37.2)	1.08 [0.93;1.25]	.315	
Obese	11 383 (41.8)	10 393 (41.5)	990 (46.3)	1.30 [1.12;1.50]	<.001	
Morbid obese	1202 (4.42)	1071 (4.27)	131 (6.13)	1.66 [1.34;2.06]	<.001	
Systolic blood pressure (mm Hg)	136 (13.1)	136 (13.1)	136 (13.8)	1.00 [1.00;1.01]	.014	39 027
Diastolic blood pressure (mm Hg)	75.0 (8.64)	75.2 (8.65)	73.3 (8.36)	0.97 [0.96;0.97]	<.001	39 005
Heart rate (bpm)	75.7 (11.3)	75.9 (11.3)	73.5 (11.5)	0.98 [0.98;0.98]	<.001	31 845
Pulse pressure	60.7 (12.5)	60.4 (12.5)	63.1 (13.0)	1.02 [1.01;1.02]	<.001	38 905
Glycated haemoglobin (%)	7.21 (1.28)	7.22 (1.28)	7.20 (1.20)	0.99 [0.96;1.02]	.681	33 147
Comorbidity						
Hypercholesterolaemia (%)	31 388 (57.5)	29 272 (57.6)	2116 (56.5)	0.94 [0.88;1.00]	.050	54 575
Myocardial infarction (%)	3061 (5.61)	2736 (5.38)	325 (8.68)	1.75 [1.56;1.96]	<.001	54 575
Peripheral vascular disease (%)	3297 (6.04)	2972 (5.85)	325 (8.68)	1.66 [1.48;1.86]	<.001	54 575
Valvular heart disease (%)	2243 (4.11)	1926 (3.79)	317 (8.46)	2.43 [2.17;2.73]	<.001	54 575
Heart failure (%)	2836 (5.20)	2448 (4.82)	388 (10.4)	2.71 [2.44;3.01]	<.001	54 575
Thromboembolism (%)	2162 (3.96)	1960 (3.86)	202 (5.39)	1.43 [1.24;1.65]	<.001	54 575
Stroke (%)	6194 (11.3)	5598 (11.0)	596 (15.9)	1.66 [1.52;1.81]	<.001	54 575
Chronic renal disease (%)	10 247 (18.8)	9273 (18.2)	974 (26.0)	1.69 [1.57;1.82]	<.001	54 575
Number of antihypertensive drugs (%)					<.001	54 575
0-1	32 961 (60.4)	31 232 (61.4)	1729 (46.2)	Ref.	Ref.	
2	15 125 (27.7)	13 883 (27.3)	1242 (33.2)	1.60 [1.49;1.72]	<.001	
>=3	6489 (11.9)	5715 (11.2)	774 (20.7)	2.47 [2.27;2.68]	<.001	
Diabetes duration (years)	7.95 (6.15)	7.91 (6.15)	8.43 (6.23)	1.02 [1.01;1.02]	<.001	54 534
Hypertension duration (years)	8.95 (6.14)	8.88 (6.10)	9.84 (6.50)	1.02 [1.02;1.03]	<.001	54 521

Note: Values are given as mean (standard deviation) or frequency (percentage).

Our AF predictive model demonstrated a good discrimination ability with an apparent c-index at 5 years of 0.692 (95% CI, 0.684-0.700) and an optimism-corrected c-index of

0.69. In addition, the overall performance using the integrated Bier score showed a score (0.03) below 0.25. In terms of agreement between the predicted and observed probabilities

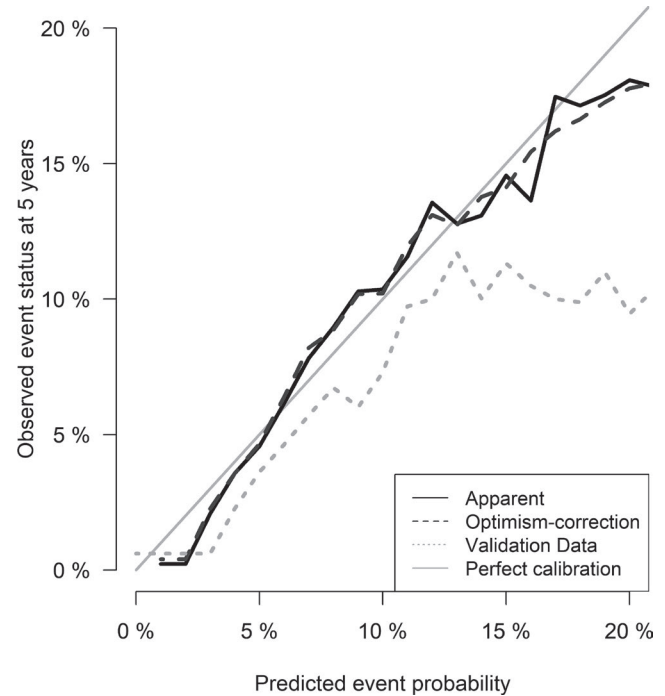
TABLE 2 Multivariate Cox model, including the baseline survival at 5 years and the expression to calculate the prognostic index of AF

Variables	Regression coefficient	P value	Hazard ratio [95% CI]
Gender: women	-0.452	<.001	0.64 [0.59; 0.69]
Age (years)	0.044	<.001	1.05 [1.04; 1.05]
Body mass index			
Normal	0	-	Ref.
Overweight	0.304	.008	1.35 [1.17; 1.57]
Obese	0.636	<.001	1.89 [1.59; 2.24]
Morbid obesity	1.039	<.001	2.83 [2.13; 3.75]
Systolic blood pressure (mmHg)	0.001	.299	1.00 [1.00;1.01]
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.007	<.001	0.99[0.98;0.99]
Heart rate (bpm)	-0.009	<.001	0.99 [0.98; 0.99]
Myocardial infarction	0.156	.010	1.17 [1.04; 1.32]
Peripheral vascular disease	0.214	<.001	1.24 [1.10; 1.39]
Valvular heart disease	0.559	<.001	1.75 [1.55; 1.97]
Heart failure	0.375	<.001	1.46 [1.30; 1.63]
Thromboembolism	0.220	.003	1.25 [1.08; 1.44]
Stroke	0.248	<.001	1.28 [1.17; 1.40]
Chronic kidney disease	0.116	.003	1.12 [1.04; 1.50]
Number of antihypertensive drugs			
0-1	0	-	Ref.
2	0.332	<.001	1.39 [1.29; 1.50]
>=3	0.574	<.001	1.77 [1.62; 1.95]

Note: $S_0(5) = 0.995$ (5 years of baseline survival). β -values are expressed per 1 unit increase for continuous variables and for the condition present in categorical variables. The predictive probability to develop a AF was determined by $1 - S_0(5)^{\exp(\text{PI})}$, and $\text{PI} = -0.452 \times \text{Woman} + 0.044 \times \text{Age} + 0.304 \times \text{Overweight} + 0.636 \times \text{Obese} + 1.039 \times \text{Morbid obesity} + 0.001 \times \text{SBP} - 0.007 \times \text{DBP} - 0.009 \times \text{Heart_Rate} + 0.156 \times \text{Myocardial Infarction} + 0.214 \times \text{Peripheral vascular disease} + 0.559 \times \text{Valvular heart disease} + 0.375 \times \text{Heart Failure} + 0.220 \times \text{Thromboembolism} + 0.248 \times \text{Stroke} + 0.116 \times \text{Chronic kidney disease} + 0.332 \times (\text{antihypertensive}) + 0.574 \times (\text{>=3 antihypertensive})$.

of the risk of developing an AF, both smoothness lines (the apparent and the optimism correction) lie around a 45 line of the plot with a slope of 1 (an optimism-corrected slope of 0.9897; Figure 1).

The risk groups based on the 25th, 50th and 75th centiles of the PI were defined as low with PI lower than 2.267, medium-low with PI between 2.267 and 2.702, medium-high with PI between 2.702 and 3.161, and the highest with PI greater than 3.161. The incidence of these risk groups was 4.95, 10.62, 20.70 and 36.60 per 1000 person/year, respectively. The cumulative incidence for PI risk groups is presented in Figure 2. It can be observed that the four curves

**FIGURE 1** Calibration of predictions using bootstrap validation; back line shows apparent calibration in the derivation cohort, grey long dash shows optimism-corrected calibration in the derivation cohort, grey dotted line shows calibration in the validation cohort, and light grey line shows the $x = y$ line

are quite well separated, indicating good discrimination of the patients ($\log\text{-rank} = 870.4$, $P < .001$). In addition, considering the reference group as the low risk, the hazard ratio for the medium-low-risk group was 2.15 (95% CI 1.76-2.62), 4.20 (95% CI 3.50-5.05) for the medium-high-risk group and 7.50 (95% CI 6.27-8.94) for the high-risk group.

The web-based risk calculator is available at <https://rabelana.shinyapps.io/RiskCalculatorAF/>

3.1 | External validation study

For the external validation, the data set from Terres de l'Ebre was made up of 7145 patients. Of these, 3080 had data available to calculate the PI. Patients had a median follow-up of 60 months. The baseline characteristics of these subjects differed significantly from those in the derivation cohort in that they were older and presented a lower prevalence of comorbidities (Table 3). Overall, 178 (5.8%) of the 3080 developed AF during the 5-year follow-up, resulting in an incidence of 12.25 per 1000 person/year. Thus, 588 (19.0%) were classified as low risk, 684 (22.2%) as medium-low risk, 789 (25.6%) as medium-high risk and 1019 (33.1%) as high risk. The incidence for these risk groups was 2.41, 8.19, 12.88 and 20.85 per 1000 person/year, respectively, with a smaller c-index value (0.67). Hazard ratios among the risk groups were 3.40 (95% CI 1.48-7.82) for the medium-low, 5.36 (95% CI 2.42-11.84) for the medium-high and 8.71 (95% CI 4.04-18.76) for the high risk. The hazard

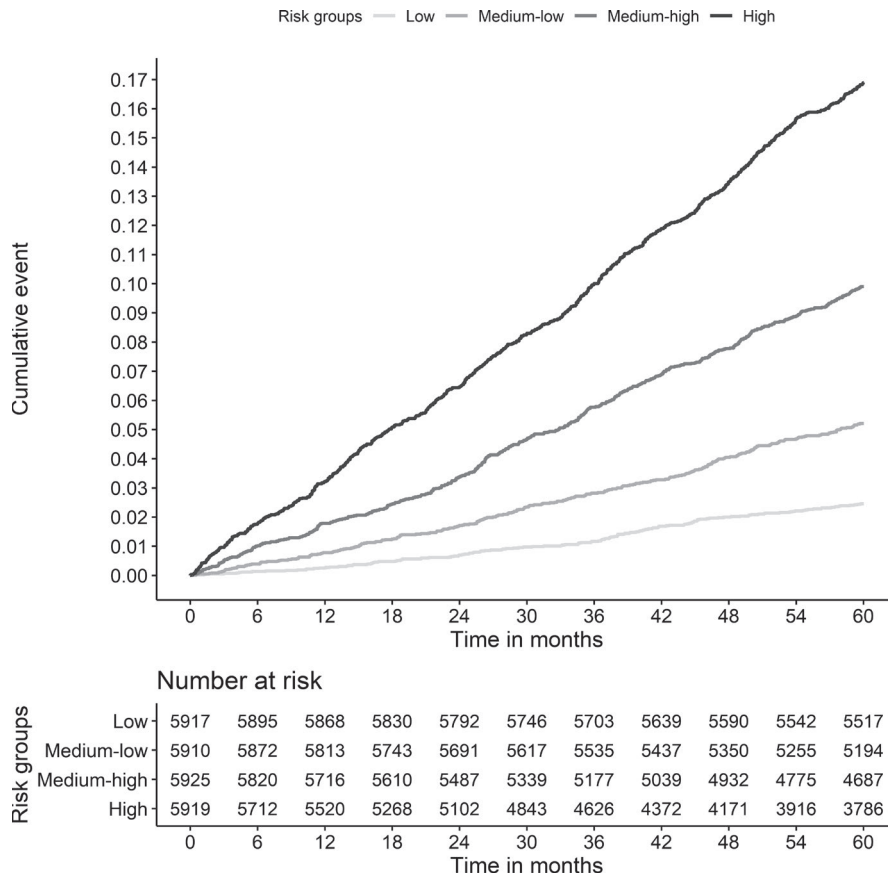


FIGURE 2 Cumulative incidence (Kaplan-Meier estimator) of developing an atrial fibrillation in four risk groups (lower risk with PI lower than 2.267, medium-low with PI between 2.267 and 2.702, medium-high with PI between 2.702 and 3.161, and the highest with PI greater than 3.161) in the derivation cohort

ratios obtained in the derivation data set were well maintained in the validation one. The cumulative incidence for PI risk groups in the validation cohort is depicted in Figure 3. In terms of calibration, however, the long grey dash line shows that the predicted probabilities of the AF development model were slightly greater than the observed probabilities in the external set.

4 | DISCUSSION

In hypertensive diabetic patients, the identified predictive variables of AF risk were age, male gender, overweight, heart failure, valvular heart disease, peripheral vascular disease, chronic kidney disease, number of antihypertensive drugs, SBP, DBP, heart rate and thromboembolism. From a clinical perspective, our risk model will help clinicians to evaluate the risk of AF developing in a high-risk population.

Predictive models for AF carried out in a general population, such as CHARGE-AF Consortium¹² and Mayo Clinic,²⁴ include several prognostic variables. Nevertheless, only a few of them are common in both scores, for instance heart failure, age, coronary heart disease, diabetes mellitus and hypertension, demonstrating the consistency and importance of these conditions with respect to AF. When we tested the CHARGE predictive model in our population, we found a reduction in its predictive capacity, the c-index decreasing from 0.76 to 0.66, whilst the Mayo Clinic model showed a c-index of 0.66.

To the best of our knowledge, no models specifically predicting the risk of AF in patients simultaneously presenting hypertension and diabetes have been reported. Yang et al developed a predictive model for diabetic patients²⁵ and found that age, gender, race, history of heart failure, DBP, BMI, triglycerides, glycosylated haemoglobin (HbA1c), diabetes duration, hypertensive medication and creatinine presented a concordance similar to our model. Regarding hypertension, Orozco-Beltran et al worked on a model to predict AF risk in a population with this condition. They included age, male gender, obesity and heart failure as independent predictors and reported a slightly lower concordance.²⁶

In our cohort, the number of antihypertensive drugs needed to control blood pressure was related to a higher AF risk. It has been reported that adequate management of hypertension may prevent AF by reducing atrial stretch and suppressing electrical and structural cardiac remodelling.^{27,28}

In line with our findings, an increased risk of AF related to obesity, due to its deleterious effect on hypertension and diabetes, has been published.^{29,30}

Cardiovascular diseases and risk factors (heart failure, valvular heart disease, myocardial infarction, peripheral vascular disease and chronic kidney disease) presented an association with AF in our study, as expected according to published evidence.³¹ In addition, higher mortality rates have been found in patients with heart failure.³²

TABLE 3 Comparison of participant characteristics in derivation and validation cohorts

	Derivation cohort (N = 54 575)	Validation cohort (N = 7145)	P Value
Gender: women (%)	28 054 (51.4%)	3637 (50.9%)	.426
Age (years)	72.3 (10.4)	77.1 (11.9)	<.001
Body mass index (%)			
Normal	3490 (12.8%)	284 (8.49%)	<.001
Overweight	11 135 (40.9%)	1238 (37.0%)	
Obese	11 383 (41.8%)	1611 (48.2%)	
Morbidity obese	1202 (4.42%)	212 (6.34%)	
Systolic blood pressure (mmHg)	75.0 (8.64)	76.3 (8.64)	<.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.0 (8.64)	76.3 (8.64)	<.001
Heart rate (bpm)	75.7 (11.3)	75.3 (11.3)	.012
Hypercholesterolaemia (%)	31 388 (57.5%)	2022 (28.3%)	<.001
Myocardial infarction (%)	3061 (5.61%)	145 (2.03%)	<.001
Peripheral vascular disease (%)	3297 (6.04%)	288 (4.03%)	<.001
Valvular heart disease (%)	2243 (4.11%)	218 (3.05%)	<.001
Heart failure (%)	2836 (5.20%)	163 (2.28%)	<.001
Thromboembolism (%)	2162 (3.96%)	251 (3.51%)	.070
Stroke (%)	6194 (11.3%)	14 (0.20%)	<.001
Chronic renal disease (%)	10 247 (18.8%)	221 (3.09%)	<.001
Number of antihypertensive drugs (%)			
0-1	32 961 (60.4%)	4308 (60.3%)	.663
2	15 125 (27.7%)	2009 (28.1%)	
≥3	6489 (11.9%)	829 (11.6%)	

Note: Values are given as mean (standard deviation) or frequency (percentage).

Higher SBP was related to greater AF incidence which also concurs with other studies.^{12,14} Tremblay et al observed that SBP >140 mmHg was associated with an increased risk of recurrent AF in subjects who have left ventricular systolic dysfunction (LVEF <40%). We have no available data concerning ejection fraction in our cohort to precisely classify such results.⁷ Muria-Subirats et al also reported an inverse relationship between heart rate and DBP with AF in diabetic and hypertensive patients, that is to say, patients with a lower heart rate and DBP were more likely to develop AF.³³

Several scores had been created for measuring AF risk across a broad spectrum of the general population. Nevertheless, our model specifically provides an accurate classification for hypertensive diabetic patients, a group at an elevated risk, by facilitating on-time diagnosis. Among the predictive variables, only blood pressure and body weight could be prevented. However, the early detection of high AF risk permits a close follow-up and better management to prevent the occurrence of this disease, and eventually serves to prevent the terrible consequences of arrhythmia, mainly stroke.

5 | LIMITATIONS AND STRENGTHS

Our predictive model has been calculated in an elderly population; hence, its use in younger populations must be carefully considered.

Our study data come from a large administrative database which enables a good external validity of the predictive model.

Although the populations of the derivation and validation models were geographically different, this allowed the model to be implemented in different settings.

6 | WHAT'S NEW

- A predictive tool for AF focused on hypertensive diabetic individuals with pre-existing risk for this arrhythmia.
- Accurate classification of patients at the highest risk of AF provides the opportunity to prevent future complications.
- Thromboembolism and stroke should be considered not only as consequences of AF but also as predictive variables for this arrhythmia

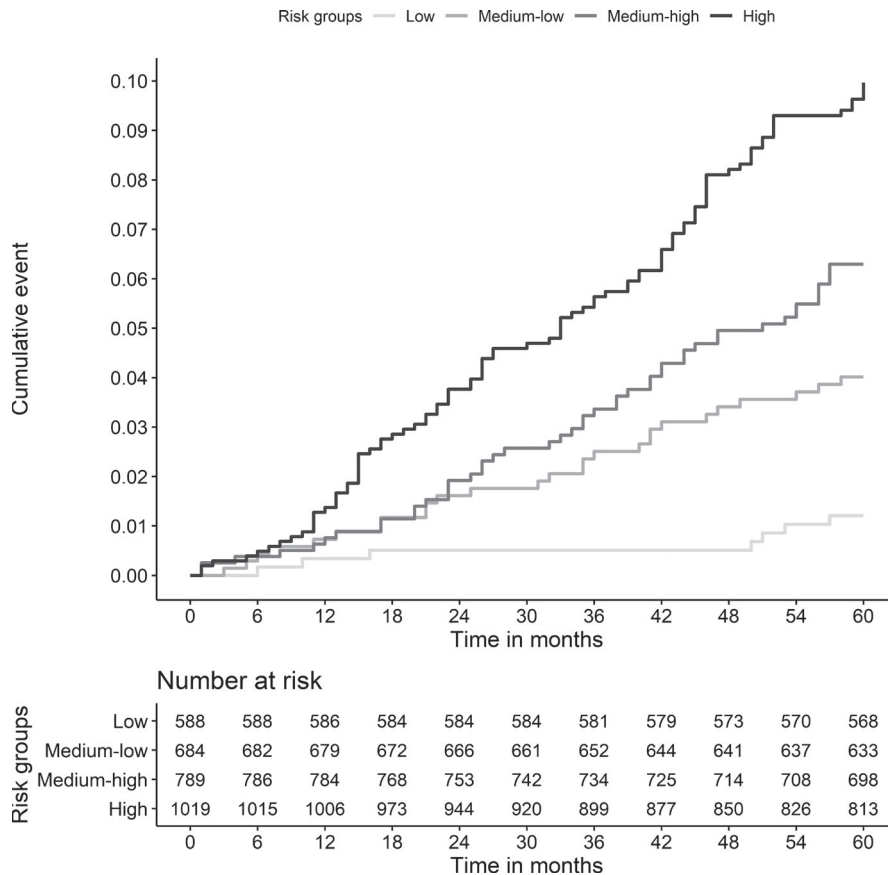


FIGURE 3 Cumulative incidence (Kaplan-Meier estimator) of developing an atrial fibrillation in four risk groups (low risk with PI lower than 2.267, medium-low with PI between 2.267 and 2.702, medium-high with PI between 2.702 and 3.161, and the highest with PI greater than 3.161) in the validation cohort



CONFLICTS OF INTEREST


The authors declare that they have no conflicts of interests, and there has been no financial support for this work.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Guarantors of integrity of entire study, HHS, SHP; study concepts, SSH, SHP, KHC; study design, SSH, HHS, YHP; literature research, SSH; data acquisition, SSH, JHB, SLJ; data analysis/interpretation, SSH, JHB, SHP; statistical analysis, HHS, JHB; manuscript preparation, SSH, HHS; manuscript definition of intellectual content, HHS, SHP; manuscript editing, HHS, SSH; manuscript revision/review and final version approval, all authors Guarantors of integrity of entire study: Rosa Abellana and Miguel Angel Muñoz. Study concepts and design: Rosa Abellana, Felipe Gonzalez-Loyola, Jose-Maria Verdu-Rotellar, Alejandro Bustamante, Elena Palà, Josep Lluís Clua-Espuny, Joan Montaner, Alonso Pedrote, Domingo Ribas Seguí and Miguel Angel Muñoz. Data acquisition: Jose Luis del Val-Garcia. Statistical Analysis: Rosa Abellana. Interpretation of the results: All authors. Manuscript preparation: Rosa Abellana, Miguel Angel Muñoz and Felipe Gonzalez-Loyola. Manuscript revision/review and final version approval: All authors.

ORCID

Rosa Abellana  <https://orcid.org/0000-0003-4487-4431>
Elena Palà  <https://orcid.org/0000-0002-1074-990X>

Miguel Angel Muñoz  <https://orcid.org/0000-0002-4083-3248>

REFERENCES

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Dellings FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB., Wilkins JT, Wong SSVirani SS. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10). <http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000659>
- Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018;k1453<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k1453>
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):e1-e88.
- Movahed MR, Hashemzadeh M, Mazen Jamal M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*. 2005;105(3):315–318. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.02.050>


5. Ostgren CJ, Merlo J, Rastam L, Lindblad U. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2004;6(5):367–374. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1462-8902.2004.00358.x>
6. Ogunsua AA, Shaikh AY, Ahmed M, McManus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2015;11(4):228–234. <http://dx.doi.org/10.14797/mdcj-11-4-228>
7. Tremblay-Gravel M, White M, Roy D, et al. Blood pressure and atrial fibrillation: a combined AF-CHF and AFFIRM analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2015;26(5):509–514.
8. Dan GA, Badila E, Weiss E, Laroche C, Boriani G, Dan A, Tavazzi L, Maggioni AP, Crijs HJ, Popescu R, Blommaert D, Streb W, Lip GYH. Arterial hypertension in patients with atrial fibrillation in Europe: A report from the EURObservational Research Programme pilot survey on atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2018;254:136–141. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.092>
9. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332(7533):73–78. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38678.389583.7c>
10. Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Olesen JB, Hansen ML, Carlson N, Gislason GH. Management and prognosis of atrial fibrillation in the diabetic patient. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2015;13(6):643–651. <http://dx.doi.org/10.1586/14779072.2015.1043892>
11. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Lancet*. 2016;388(10046):806–817. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31257-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31257-0)
12. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2:e000102.
13. Schnabel R, Sullivan L, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *The Lancet*. 2009;373(9665):739–745.
14. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *American journal of cardiology*. 2011;107(1):85–91.
15. Everett BM, Cook NR, Conen D, Chasman DI, Ridker PM, Albert CM. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction. *European heart journal*. 2013;34(29):2243–2251.
16. Malik S, Hicks WJ, Schultz L, et al. Development of a scoring system for atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients: the LADS scoring system. *Journal of the neurological sciences*. 2011;301(1–2):27–30.
17. Chen K, Bai R, Deng W, et al. HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation after catheter ablation of typical atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1483–1489.
18. White IR, Royston P. Imputing missing covariate values for the Cox model. *Stat Med*. 2009;28:1982–1998.
19. Gerds TA, Schumacher M. Consistent estimation of the expected Brier score in general survival models with right-censored event times. *Biom J*. 2006;48(6):1029–1040.
20. Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Statistics in Medicine*. 2004;23(13):2109–2123.
21. Gerds TA, Andersen PK, Kattan MW. Calibration plots for risk prediction models in the presence of competing risks. *Stat Med*. 2014;33(18):3191–3203.
22. Gerds TA, Schumacher M. Efron-Type Measures of Prediction Error for Survival Analysis. *Biometrics*. 2007;63(4):1283–1287. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1541-0420.2007.00832.x>
23. Breslow NE. Discussion of the paper by D. R. Cox. *J R Statist Soc B*. 1972;34:216–217.
24. Brunner KJ, Bunch TJ, Mullin CM, May HT, Bair TL, Elliot DW, Anderson JL, Mahapatra S. Clinical Predictors of Risk for Atrial Fibrillation. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89(11):1498–1505. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.08.016>
25. Yang P, Zhao Y, Wong ND. Development of a Risk Score for Atrial Fibrillation in Adults With Diabetes Mellitus (from the ACCORD Study). *The American Journal of Cardiology*. 2020;125(11):1638–1643. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.002>
26. Orozco-Beltran D, Quesada JA, Bertomeu-Gonzalez V, Lobos-Bejarano JM, Navarro-Perez J, Gil-Guillen VF, Garcia Ortiz L, Lopez-Pineda A, Castellanos-Rodriguez A, Lopez-Domenech A, Cardona-Llorens AFJ, Carratala-Munuera C. A new risk score to assess atrial fibrillation risk in hypertensive patients (ESCARVAL-RISK Project). *Scientific Reports*. 2020;10(1). <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-61437-w>
27. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas G, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, Kirchhof P, Kühne M, Aboyans V, Ahlsson A, Balsam P, Bauersachs J, Benussi S, Brandes A, Braunschweig F, Camm AJ, Capodanno D, Casadei B, Conen D, Crijs HJGM, Delgado V, Dobrev D, Drexel H, Eckardt L, Fitzsimons D, Folliguet T, Gale CP, Gorenek B, Haeusler KG, Heidbuchel H, Jung B, Katus HA, Kotecha D, Landmesser U, Leclercq C, Lewis BS, Mascherbauer J, Merino JL, Merkely B, Mont L, Mueller C, Nagy KV, Oldgren J, Pavlović N, Pedretti RFE, Petersen SE, Piccini JP, Popescu BA, Pürerfellner H, Richter DJ, Roffi M, Rubboli A, Scherr D, Schnabel RB, Simpson IA, Shlyakhto E, Sinner MF, Steffel J, Sousa-Uva M, Suwalaki P, Svetlosak M, Touyz RM, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Neil Thomas G, Valgimigli M, Van Gelder IC, Watkins CL. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021;42(5):373–498. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
28. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace*. 2011;13(5):610–625. <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eur023>
29. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FZ, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano

- NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SSVirani SS. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10). <http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000659>
30. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*. 2016;37(29):2315-2381.
31. Santhanakrishnan R, Wang Na, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, Ellinor PT, Cheng S, Vasan RS, Lee DS, Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Ho JE. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa. *Circulation*. 2016;133(5):484–492. <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.115.018614>
32. Gonzalez-Loyola F, Abellana R, Verdú-Rotellar JM, Bustamante Rangel A, Clua-Espuny JL, Muñoz MA. Mortality in heart failure with atrial fibrillation: Role of digoxin and diuretics. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(11):e13014<http://dx.doi.org/10.1111/eci.13014>
33. Muria-Subirats E, Clua-Espuny J, Ballesta-Ors J, Lorman-Carbo B, Lechuga-Duran I, Fernández-Saez JPla-Farnos R. Incidence and Risk Assessment for Atrial Fibrillation at 5 Years: Hypertensive Diabetic Cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(10):3491<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17103491>

How to cite this article: Abellana R, Gonzalez-Loyola F, Verdu-Rotellar J-M, et al. Predictive model for atrial fibrillation in hypertensive diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2021;51:e13633. <https://doi.org/10.1111/eci.13633>

ORIGINAL ARTICLE

Mortality in heart failure with atrial fibrillation: Role of digoxin and diuretics

Felipe Gonzalez-Loyola^{1,2,3} | Rosa Abellana^{1,4} | José- Maria Verdú-Rotellar^{1,2,5} | Alejandro Bustamante Rangel⁶ | Josep Lluís Clua-Espuny^{7,8} | Miguel-Angel Muñoz^{1,2,3} 

¹Institut de Recerca en Atenció Primària Jordi Gol, Barcelona, Spain

²Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

³Facultat de Medicina, Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

⁴Facultat de Medicina, Departament de Fonaments Clínics, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Facultat de Medicina, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

⁶Neurovascular Research Laboratory, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) - Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁷EAP Tortosa 1-Est, Institut Català Salut, SAP Terres de l'Ebre, Tortosa, Spain

⁸Universidad Miguel Hernández, Elche, Spain

Correspondence

Miguel-Angel Muñoz, Institut de Recerca en Atenció Primària Jordi Gol, Barcelona, Spain.

Email: mamunoz.bcn.ics@gencat.cat.

Funding information

Novartis Pharma (NA)

Abstract

Background: The impact of atrial fibrillation (AF) on mortality of patients with heart failure (HF) has been established. Nevertheless, the effect of some factors in mortality, such as digoxin or diuretic use, remains controversial. This study aims at assessing mortality in community-dwelling patients with stable HF related to AF and determines the relation of these drugs with prognosis.

Materials and methods: Community-based cohort study of HF patients diagnosed between January 2010 and December 2014 attended at any one of the 279 primary healthcare centres of the Catalan Institute of Health (Spain). Follow-up ended on December 31, 2015, and the main outcome was mortality for all causes. The effect of clinical and demographic characteristics on survival was assessed by Cox proportional hazards model.

Results: A total of 13 334 HF patients were included. Mean age was 78.7 years (SD 10.1), and 36.8% had AF. Mean follow-up was 26.9 months (SD 14.0). At the end of the study, 25.8% patients had died, and mortality was higher when AF was present (28.8% vs 24.1%, $P < 0.001$, respectively). Multivariate model confirmed the higher risk of death for AF patients (HR 1.10 95% CI 1.02-1.19). Digoxin and diuretics were not associated with higher mortality in AF patients (HR 1.04 95% CI 0.92-1.18 and HR 1.04 95% CI 0.85-1.26, respectively).

Conclusions: An excess of mortality in HF patients with AF was found in a large retrospective community-based cohort. Digoxin and diuretics did not affect mortality in HF patients with AF.

KEYWORDS

atrial fibrillation, digoxin, diuretic, heart failure, mortality, primary health care

1 | INTRODUCTION

Heart failure (HF) prevalence has been growing in recent years due to the progressive ageing of the population and advances in treatment.¹ HF affects more than 10% of the population over 70 years of age, and in patients over

65 years, it is the third cause of death and major motive for hospital admissions.²⁻⁴

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia detected in general practice with prevalence around 6% in the adult population.⁵ AF patients present a higher incidence of HF, stroke, and mortality.⁶ Moreover, the

TABLE 1 Characteristics of heart failure patients at baseline

	Total		Non-AF patients		AF patients		P value
	n = 13 334		n = 8426		n = 4908		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age	78.7	10.1	77.9	10.8	80.0	8.7	<0.001
	n	%	n	%	n	%	
Women	7168	53.8	4465	53.0	2703	55.1	0.020
Alcohol consumption (n = 9300)							
None	6786	73.0	4252	72.7	2534	73.4	0.637
High risk	193	2.1	119	2.0	74	2.1	
Smoker	1393	12.0	1023	13.9	370	8.7	<0.001
Cardiovascular comorbidities							
Diabetes	4955	37.2	3278	38.9	1677	34.2	<0.001
Dyslipidaemia	6696	50.2	4405	52.3	2291	46.7	<0.001
Hypertension	10 651	79.9	6683	79.3	3968	80.8	0.033
Atrial fibrillation	4908	36.8					
Peripheral artery disease	1016	7.6	669	7.9	347	7.1	0.068
Obesity	4335	32.5	2765	32.8	1570	32.0	0.326
Coronary Heart Disease	3639	27.3	2490	29.6	1149	23.4	<0.001
Stroke	1473	11.0	827	9.8	646	13.2	<0.001
Other comorbidity							
Dementia	530	4.0	340	4.0	190	3.9	0.640
Anaemia	2808	21.1	1725	20.5	1083	22.1	0.029
Cancer	2153	16.1	1331	15.80	822	16.70	0.150
Chronic kidney disease	2918	21.9	1791	21.3	1127	23.0	0.022
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2733	20.5	1756	20.8	977	19.9	0.198
Depression	1671	12.5	1084	12.9	587	12.0	0.128
Left ventricular ejection fraction							
<50%	963	7.2	689	8.2	274	5.6	<0.001
≥50%	1746	13.1	1056	12.5	690	14.1	
Unknown	10 625	79.7	6681	79.3	3944	80.4	
New York heart association (NYHA)							
I	2628	19.7	1759	20.9	869	17.7	<0.001
II	6955	52.2	4347	51.6	2608	53.1	
III	3346	25.1	2060	24.4	1286	26.2	
IV	405	3.0	260	3.1	145	3.0	
Medication							
ACEi/ARBs	9695	72.7	6231	73.9	3464	70.6	<0.001
Beta blockers	6494	48.7	3865	45.9	2629	53.6	<0.001
Digoxin	1658	12.4	272	3.2	1386	28.2	<0.001
Diuretics	11 276	84.6	6937	82.3	4339	88.4	<0.001
Ivabradine	419	3.1	374	4.4	45	0.9	<0.001
Mortality	3444	25.8	2030	24.1	1414	28.8	<0.001

AF, atrial fibrillation; ACE inhibitors, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers.

morbidity and mortality of this disease are expected to increase with a corresponding financial burden for national health systems and organizations. The lifetime possibility of developing AF at the age of 55 years has been reported as 23.8% in men and 22.2% in women.⁷ The main AF risk factors are age, gender, hypertension, heart failure, diabetes, and myocardial infarction.^{8,9}

It has been found that the percentage of HF patients who also present AF ranges from 10 to 57%.^{10,11} The two conditions share some risk factors such as valvular heart disease, hypertension, diabetes, and myocardial infarction.^{10,12}

Some evidence based on diverse populations has reported that HF patients have a higher mortality risk when AF is present.¹³ Patients suffering both conditions have been shown to present a threefold mortality risk with respect to those without them.¹⁴ In contrast, a number of observational cohort studies did not identify AF as a risk factor for mortality.^{15,16} It has not yet been established in Spain whether AF is responsible for a higher risk of death in community-dwelling HF patients.

Digoxin and diuretics are commonly used in patients suffering HF and AF, especially in those with marked symptoms in spite of the use of ACEi and beta blockers. Digoxin and diuretics have also been found to reduce hospitalizations.⁴ Nevertheless, it has been described (the DIG trial) that digoxin has a neutral effect on mortality in HF patients,¹⁷ whilst the role of diuretics remains uncertain.¹⁸

Since most evidence comes from hospitalised cohorts, our study is aimed at assessing the excess of mortality due to AF in HF patients in a large, community-dwelling, Mediterranean cohort, and determining the relationship of digoxin and diuretic use with prognosis.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study design

A retrospective cohort study was carried out from January 1, 2010, to December 31, 2014. The population consisted of adults living in the region of Catalonia (northeast Spain) with a registered HF diagnosis [International Classification of Diseases 10th version: I50 (ICD-10: I50)], and who had attended at least once any of the primary healthcare centres of the Catalan Institute of Health (ICS) during the study. Follow-up was extended to December 31, 2015, to lengthen the period to detect events. Mortality was obtained from the general administrative database.

Data came from the Information System for the Enhancement of Research in Primary Care (SIDIAP).¹⁹ This database contains clinical data from more than five million patients attended at the 279 primary healthcare

centres located throughout the Catalan territory and has been validated for research in the cardiovascular field.²⁰

2.2 | Ethics

All ethical aspects related to the confidentiality of data were taken into consideration and treated anonymously. The study protocol was approved by the Clinical Ethic Committee of the Primary Healthcare University Research Institute IDIAP Jordi Gol (P15/147).

2.3 | Variables

Information regarding socio-demographics (age and gender), lifestyles (smoking status and alcohol consumption), cardiovascular comorbidities (diabetes, dyslipidemia, hypertension, AF, peripheral artery disease, obesity, coronary heart disease, and stroke) and other comorbidities (dementia, anaemia, cancer, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, and depression) was gathered. All diseases were defined according to the International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10).

The New York Heart Association (NYHA) classification, Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF), and medications used for treating HF (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEi), Angiotensin II Receptor Blockers (ARB), Beta Blockers, Digoxin, Diuretics and Ivabradine) were also analysed.

2.4 | Statistical methods

Continuous variables are presented as the mean value and standard deviation (SD). Categorical variables are expressed as total number and percentages. The characteristics of the AF and non-AF patients were compared using Student's t test and Chi-square or Fisher's exact test as appropriate. Event-free survival was evaluated by the Kaplan–Meier method. The effect of different variables on survival was investigated using the Cox proportional hazards model. Variables that showed a statistically significant effect on survival in univariate analyses were entered in a multivariate Cox proportional hazards model. The proportional hazards assumption was studied and overcome by stratifying the Cox model (separating baseline hazard functions to be fitted within different strata). The survival analysis was also performed according to the AF diagnosis group. The variables showing different hazard ratios in the stratified models were further included as interactions in the final multivariate Cox model. The significance level was fixed at 0.05. Analysis was performed using R software for Windows version 3.3.2 (R project for statistical computing; Vienna, Austria).

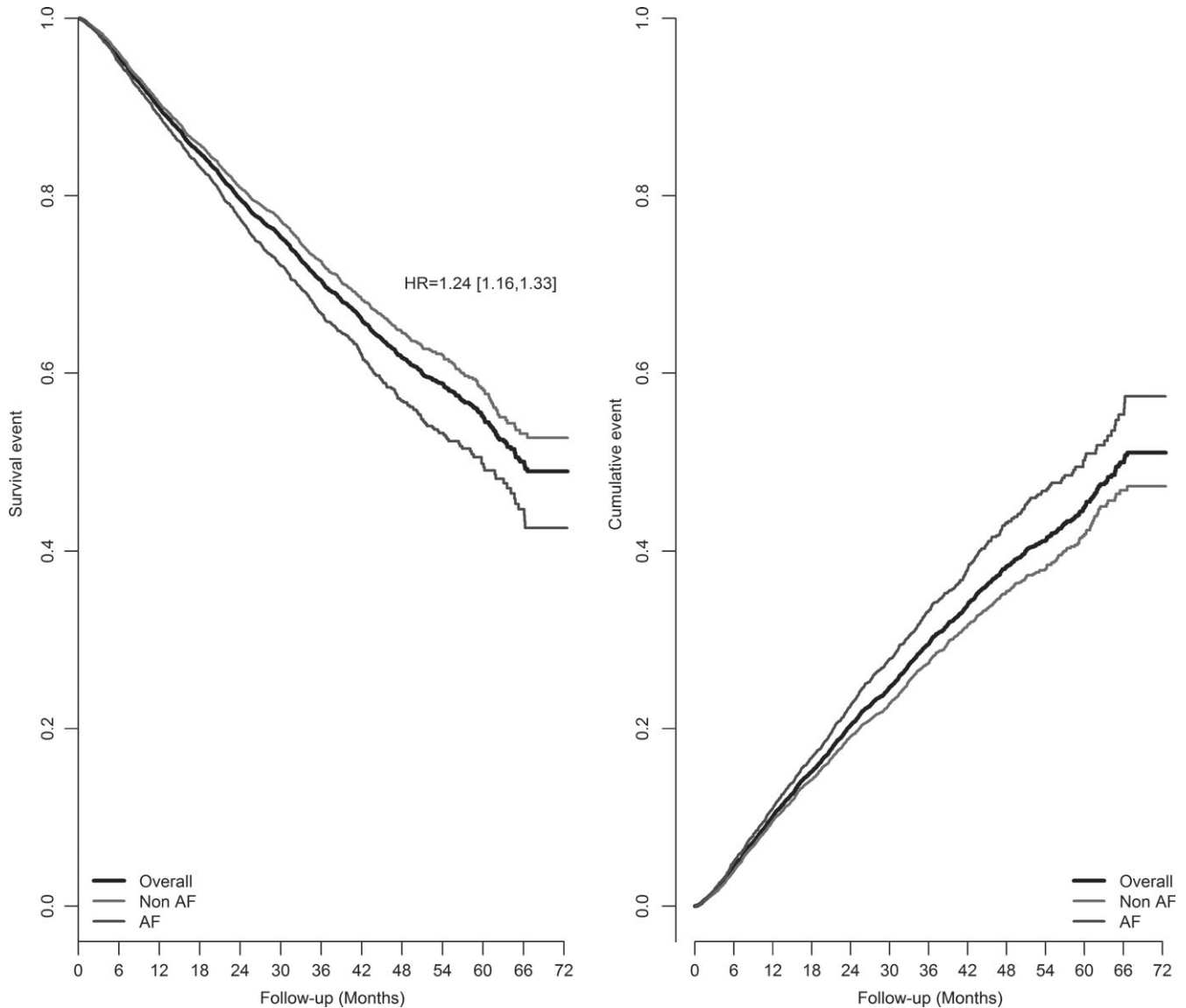


FIGURE 1 Kaplan Meier curves of survival and cumulative mortality according to diagnosis of atrial fibrillation

3 | RESULTS

A total of 13 334 patients registered with HF diagnoses were included. Mean age was 78.7 years (SD 10.1). Baseline characteristics of the cohort are given in Table 1. Ninety per cent of patients were older than 65 years old and 53.8% were women. AF was found in 36.8% of the patients. Mean follow-up was 26.9 months (SD 14.03).

The most frequent cardiovascular comorbidity conditions were hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus (79.9%, 50.2%, and 37.2%, respectively). Among the noncardiovascular comorbidities, the most prevalent was chronic kidney disease (CKD), anaemia, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (21.9%, 21.1%, and 20.5%, respectively). The greatest number of prescribed medications was for ACEi/ARBs, diuretics, and beta blockers.

Patients with AF were predominantly women, older, and presented higher prevalence of hypertension and previous stroke.

At the end of the follow-up, 3444 patients (25.8%) had died. The highest mortality occurred during the first and the second year of follow-up (1338 (38.9%) and 1155 (33.5%)), respectively. Mortality was greater in patients with AF (28.8%) than in those without (24.1%), and the hazard ratio was 1.25 (95% CI, 1.16-1.33). The survival probability for overall patients, as well as cumulative mortality, according to AF diagnosis, is plotted in Figure 1.

Table 2 shows the results of the associations among the characteristics of the patients and the probability of dying during follow-up (univariate analysis). Patients who died were more frequently men and older. Regarding

TABLE 2 Association between the baseline characteristics of heart failure patients and mortality at the end of the follow up

Demographics	Death N = 3444		Alive N = 9890		Hazard ratio	95% Confidence interval
	Mean	SD	Mean	SD		
Age	83	8.3	77	10.2	1.08	1.07-1.08
	n	%	n	%		
Women	1765	51.2	5403	54.6	0.87	0.82-0.94
Risk factors						
Alcohol consumption						
None	1869	74.4	4917	72.4		
Risk	43	1.7	150	2.2	0.77	0.57-1.04
Smoker	326	10.8	1067	12.4	0.89	0.80-1.00
Cardiovascular comorbidities						
Diabetes	1308	38.0	3647	36.9	1.03	0.96-1.10
Dyslipidaemia	1576	45.8	5120	51.8	0.81	0.76-0.87
Hypertension	2780	80.7	7871	79.6	1.07	0.98-1.16
Atrial fibrillation	1414	41.1	3494	35.3	1.24	1.16-1.33
Peripheral artery disease	366	10.6	650	6.6	1.61	1.44-1.79
Obesity	793	23.0	3542	35.8	0.62	0.57-0.67
Coronary Heart Disease	1035	30.1	2604	26.3	1.14	1.06-1.23
Stroke	487	14.1	986	10.0	1.47	1.33-1.61
Other comorbidity						
Dementia	223	6.5	307	3.1	2.03	1.77-2.32
Anaemia	991	28.8	1817	18.4	1.77	1.64-1.91
Cancer	668	19.4	1485	15.0	1.38	1.26-1.50
Chronic kidney disease	973	28.3	1945	19.7	1.61	1.49-1.73
Chronic obstructive pulmonary disease	860	25.0	1873	18.9	1.37	1.27-1.48
Depression	408	11.8	1263	12.8	0.94	0.85-1.04
LVEF						
Preserved ($\geq 50\%$)	322	9.3	1424	14.4		
Reduced ($< 50\%$)	210	6.1	753	7.6	1.18	0.99-1.41
Unknown	2912	84.6	7713	78.0	1.44	1.28-1.61
New York heart association (NYHA)						
I	379	11.0	2249	22.7		
II	1583	46.0	5372	54.3	1.71	1.52-1.91
III	1241	36.0	2105	21.3	3.06	2.73-3.44
IV	241	7.0	164	1.7	6.43	5.47-7.56
Medication						
ACEi/ARBs	2333	67.7	7362	74.4	0.73	0.68-0.78
Beta blockers	1507	43.8	4987	50.4	0.77	0.72-0.83
Digoxin	504	14.6	1154	11.7	1.16	1.06-1.28
Diuretics	3067	89.1	8209	83.0	1.54	1.38-1.71

LVEF, left ventricular ejection fraction; ACE inhibitors, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers.

cardiovascular comorbidities, peripheral artery disease, coronary heart disease, AF, and stroke were found to be associated with a greater probability of dying. Other

comorbidities associated with higher mortality were dementia, anaemia, cancer, CKD, and COPD. With respect to functional status, the highest risk of mortality occurred in

TABLE 3 Adjusted Hazard ratio of mortality in heart failure patients

	Multivariate model		Multivariate model (with interaction analyses)		
	Hazard ratio	95% Confidence interval	Hazard ratio	95% Confidence interval	
Women	0.75	0.69-0.81	0.75	0.69-0.81	
Age	1.06	1.06-1.07	1.06	1.06-1.07	
Smoking	1.28	1.13-1.45	1.28	1.13-1.45	
Dyslipidaemia	0.94	0.87-1.01	0.94	0.88-1.01	
Atrial fibrillation	1.10	1.02-1.19			
Peripheral artery disease	1.33	1.18-1.49	1.32	1.17-1.49	
Obesity	0.74	0.68-0.81	0.74	0.68-0.80	
Coronary heart disease	1.08	1.00-1.18	1.09	1.01-1.18	
Stroke	1.20	1.08-1.33	1.20	1.08-1.33	
Dementia	1.35	1.16-1.57	1.34	1.16-1.56	
Anaemia	1.38	1.27-1.49	1.37	1.27-1.49	
Cancer	1.16	1.06-1.27	1.15	1.05-1.26	
Chronic kidney disease	1.25	1.15-1.35	1.24	1.14-1.35	
Chronic obstructive pulmonary disease	1.12	1.02-1.22	1.11	1.01-1.21	
Reduced ejection fraction (<50%)	1.38	1.14-1.67	1.36	1.13-1.65	
Unknown Ejection Fraction	1.34	1.18-1.52	1.33	1.18-1.5	
ACEi/ARBs	0.80	0.74-0.87	0.80	0.74-0.86	
Beta-blockers	0.95	0.88-1.03	0.94	0.87-1.02	
Digoxin	1.09	0.98-1.22	Non-Atrial fibrillation	1.32	1.05-1.66
			Atrial fibrillation	1.04	0.92-1.18
Diuretics	1.27	1.13-1.43	Non-Atrial fibrillation	1.40	1.20-1.62
			Atrial fibrillation	1.04	0.85-1.26

ACEi, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; LVEF, left ventricular ejection fraction; AF, atrial fibrillation.

NYHA III and IV. ACEi/ARBs and beta blockers were found to be protective, whilst diuretics were associated with a higher mortality.

The multivariate model confirmed the higher risk of death for AF patients. Adjusted mortality for all HF patients was found to be higher in men and older patients, as well as in smokers or those with peripheral arteriopathy, coronary heart disease, stroke, dementia, anaemia, cancer, CKD, and COPD. Reduced/missing LVEF and the use of diuretics were also associated with higher mortality. In contrast, ACEi/ARB and obesity were found to be protective.

A further multivariate model was performed to study the interactions among variables. It was observed that diuretics and digoxin interacted with the diagnoses of AF, and their use did not affect mortality in HF with AF. Nevertheless, both diuretics and digoxin were associated with a higher mortality in non-AF patients (HR 1.32 95% CI 1.05-1.66) (Table 3).

4 | DISCUSSION

In our study, we observed that the presence of AF in HF patients slightly increased mortality risk, although lower than in previous reports. It was noteworthy that in non-AF patients the use of digoxin and diuretics was related to higher mortality.

It has been argued that AF may imply abnormalities in patients with HF, such as diastolic function, impaired left ventricular systolic function because of heart rate irregularity and ventricular impairment²¹

Our results contrast with two different meta-analyses which observed a higher excess of mortality risk in HF patients with AF. Oduyayo et al. included more than 10 000 participants during a follow-up of 1.8 years and found that AF was associated with a 24% increased risk of death in patients presenting HF. They did, however, report heterogeneity in relative risk estimates for the analysis of all-cause mortality.²² Another meta-analysis

including 20 randomised, prospective, and case-control studies also concluded that HF patients with AF had higher mortality than those without. Nevertheless, the research was carried out in Anglo-Saxon and northern European countries, and the included population was hospitalised and came mostly from randomised clinical trials.²³ McManus et al., in a community-based study, also observed poorer survival rates among AF patients although prognosis could have been influenced by the fact they had suffered acute decompensation.²⁴ A local prospective study showed a considerable increase in mortality among AF patients with HF, similar to the described meta-analyses although the cohort consisted of individuals with multiple comorbidities.²⁵

The relationship between the use of digoxin and risk of mortality remains controversial; our findings showed that it was linked to higher mortality in non-AF patients. Currently, European and American HF guidelines recommend digoxin for persistent symptoms or as an alternative to reduce hospital admissions.^{4,26} A recent meta-analysis described a risk of death associated with digoxin, especially in AF patients without HF.²⁷ In contrast, another one reported a neutral effect on mortality in AF patients with HF related to this drug. The latter study argued that excess in mortality related to digoxin could be due to a worse clinical profile such as more advanced stage of HF.²⁸ Finally, one retrospective analysis observed that digoxin was related with higher risk for all-cause mortality in AF patients, regardless of the presence of HF.²⁹

It is well known that the need to increase doses of diuretics is a sign of advanced HF and is followed by higher mortality.³⁰ It has been recently published that HF patients with AF who had been prescribed diuretics presented twofold mortality, possibly because they were at a more advanced/severe stage.³¹ However, in our study, diuretics were not linked with higher mortality in HF patients presenting AF.

A decrease in AF incidence in patients with HF using ACEi/ARB has been described.³² In our cohort, the use of ACEi/ARB was higher in HF patients without AF, nevertheless such a result cannot be substantiated as it was not included in the objectives of our study.

Beta blockers were more commonly used in AF patients due to their effect on reducing heart rate and mortality.

In agreement with previous studies, most of our findings regarding cardiovascular comorbidities among all patients with HF (peripheral vascular disease, coronary heart disease, and stroke) as well as other comorbidities (dementia, anaemia, cancer, chronic kidney disease, and chronic obstructive pulmonary disease) were associated with mortality risk.³³

5 | CONCLUSIONS

HF community-dwelling patients with AF presented an excess of mortality. The use of digoxin and diuretics was not related to higher rates of mortality in HF patients with AF.

5.1 | Strengths and limitations

Unlike other research based on meta-analyses from heterogeneous cohorts, our study analysed a large community-based cohort of HF patients attended in primary care.

An under-registration of patients with HF or AF diagnoses could be present because some patients may only have been attended by cardiologists.

Our study is retrospective analysis of clinically available data, which may limit the accuracy of some measurements.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge the work carried out by the SIDIAP database professionals. This work was partially funded by Novartis Pharma AG. Dr González-Loyola received a grant from the Primary Health Care Administration of Barcelona supported by the Catalan Institute of Health, in order to develop his doctoral thesis. Alejandro Bustamante is supported by a Juan Rodés research contract (JR16/00008) from the Instituto de Salud Carlos III.

ORCID

Miguel-Angel Muñoz  <http://orcid.org/0000-0002-4083-3248>

REFERENCES

1. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: european perspective. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(2):123-127.
2. Sayago-Silva IS, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Española Cardiol (English Ed.)*. 2013;66(8):649-656.
3. Sánchez MA. Programas de intervención en la insuficiencia cardíaca: análisis crítico. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007;7(6):45F-56F.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
5. Barrios V, Calderó A, Escobar C, De La Figuera M. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(1):47-53.
6. John Camm A, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;33(21):2719-2747.

7. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-953.
8. 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(8):843-849.
9. Zuo ML, Liu S, Chan KH, et al. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;37(1):47-54.
10. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-492.
11. O'Neal WT, Qureshi W, Zhang Z-M, Soliman EZ. Bidirectional association between atrial fibrillation and congestive heart failure in the elderly. *J Cardiovasc Med*. 2016;17(3):181-186.
12. Chamberlain AM, Redfield MM, Alonso A, Weston SA, Roger VL. Atrial fibrillation and mortality in heart failure: a community study. *Circ Heart Fail*. 2011;4(6):740-746.
13. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):676-683.
14. Bajaj NS, Bhatia V, Sanam K, et al. Impact of atrial fibrillation and heart failure, independent of each other and in combination, on mortality in community-dwelling older adults. *Am J Cardiol*. 2014;114(6):909-913.
15. Gigli L, Ameri P, Secco G, et al. Clinical characteristics and prognostic impact of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure. *World J Cardiol*. 2016;8(11):647-656.
16. Tveit A, Flonaes B, Aaser E, et al. No impact of atrial fibrillation on mortality risk in optimally treated heart failure patients. *Clin Cardiol*. 2011;34(9):537-542.
17. Belz GG, Breithaupt-Grögler K, Osowski U. Treatment of congestive heart failure—current status of use of digitoxin. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(Suppl 2):10-17.
18. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82(2):149-158.
19. Bolibar B, Fina Avilés F, Morros R, et al. [SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research]. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(14):617-621.
20. Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):29-37.
21. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):197-204.
22. Odutayo A, Wong CX, Williams R, Hunn B, Emdin CA. Prognostic importance of atrial fibrillation timing and pattern in adults with congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2017;23(1):56-62.
23. Wasywich CA, Pope AJ, Somaratne J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Atrial fibrillation and the risk of death in patients with heart failure: a literature-based meta-analysis. *Intern Med J*. 2010;40(5):347-356.
24. McManus DD, Saczynski JS, Lessard D, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and prognosis of patients with heart failure and atrial fibrillation (the Worcester Heart Failure Study). *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1460-1465.
25. Queralt-Tomas ML, Panisello-Tafalla A, González-Henares A, et al. Complex chronic patients and atrial fibrillation: association with cognitive deterioration and heart failure. *J Clin Exp Res Cardiol*. 2017;3(1):104.
26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-1852.
27. Qureshi W, O'Neal WT, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Systematic review and meta-analysis of mortality and digoxin use in atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2016;23(3):333-343.
28. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.
29. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Behloui H, Pilote L. Relation of digoxin use in atrial fibrillation and the risk of all-cause mortality in patients ≥ 65 years of age with versus without heart failure. *Am J Cardiol*. 2014;114(3):401-406.
30. Puckett C, Mudd JO. Tailoring therapies in advanced heart failure. *Heart Fail Clin*. 2016;12(3):375-384.
31. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational research programme pilot survey on atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(6):570-582.
32. Huang G, Xu JB, Liu JX, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(7):719-733.
33. Tribouilloy C, Buiciuc O, Rusinaru D, Malaquin D, Lévy F, Peltier M. Long-term outcome after a first episode of heart failure. A prospective 7-year study. *Int Cardiol* 2010;140(3):309-314.

How to cite this article: Gonzalez-Loyola F, Abellana R, Verdú-Rotellar J.-M., Bustamante Rangel A, Clua-Espuny JL, Muñoz M-A. Mortality in heart failure with atrial fibrillation: Role of digoxin and diuretics. *Eur J Clin Invest*. 2018; e13014. <https://doi.org/10.1111/eci.13014>

7.DISCUSIÓN

7.1 Incidencia, mortalidad, utilización de recursos en los pacientes con insuficiencia cardiaca

En la población incluida en nuestro estudio sobre la epidemiología de IC, la incidencia fue de 1,24%, aumentó con la edad y fue mayor en hombres. La mortalidad en pacientes con IC incidente fue diez veces mayor en el grupo con mayor edad y también fue mayor en los hombres. Se observó un aumento en la utilización de recursos en AP después del primer episodio de IC.

7.1.1 Incidencia

En los países occidentales la incidencia de IC ajustada por edad tiene tendencia a disminuir, posiblemente debido a las mejoras en el manejo de los factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, debido al envejecimiento de la población, la incidencia general está aumentando. (85) En nuestro estudio, la incidencia de IC se mantuvo estable a lo largo del período de seguimiento, al igual que en otros estudios (41), y fue mucho menor en los más jóvenes, en comparación con el grupo de mayor edad. El estudio Framingham (25, 86), y algunos informes en Europa (42, 87) mostraron mayores incidencias de IC que en nuestro trabajo. Por ejemplo la incidencia observada por el estudio de Rotterdam fue del 1,4%. (88) Varios factores están posiblemente relacionados con estas diferencias, tales como la metodología utilizada en el estudio y los criterios de diagnóstico utilizados. (89) Una prueba de ello es que se ha informado que el diagnóstico de IC solo pudo confirmarse en la mitad de los pacientes previamente etiquetados como IC en los registros de Atención Primaria. (90) Por otro lado, otro estudio en varias regiones de España

mostró tasas similares en la incidencia de IC (29), y se han descrito resultados similares en un estudio sueco que analizó la información de una base de datos administrativa. (91) Si se compara con los índices actuales en Europa, según el proyecto HFA Atlas, que incluía doce países miembros, la incidencia anual media era de 3.2 por 1000 /personas/año, variando desde menos de 2 por 1000 /personas/año en Italia hasta más de 6 por 1000 /personas/año en Estonia y Alemania, entre 2018–2019 (92)

Finalmente, cuando se clasifica por FE, según estudios más recientes la incidencia en IC-FEc está aumentando y la IC-FEr tiende a decrecer. (93)

7.1.2 Mortalidad

Un metaanálisis sobre 1,5 millones de pacientes con IC observó una tasa de supervivencia del 87% el primer año y del 35% cinco años después del diagnóstico. Sin embargo, la supervivencia a cinco años aumentó de 29,1% en el período anterior a 1979 a 59,7% en el período 2000 a 2009. (94) Después de una mediana de seguimiento de 5 años, un estudio en Inglaterra encontró hasta un 56,1% de mortalidad entre los pacientes con IC incidente. (95) En España se encontró una tasa de mortalidad del 14% el primer año y fue mayor en pacientes hospitalizados (24%). (96) El número de certificados de defunción en los que la causa principal es la IC ha aumentado en los últimos años, probablemente por el envejecimiento de la población y las mejoras en la supervivencia tras un IAM. (93) En nuestro estudio la mortalidad fue del 25.3% durante los cinco años de seguimiento en pacientes de la comunidad no hospitalizados.

7.1.3 Utilización de Recursos

La utilización de los recursos sanitarios puede abordarse desde varias perspectivas, dependiendo del entorno geográfico, demográfico, el sistema de salud, y otras variables. Un estudio realizado en España describió una menor frecuencia de utilización de las consultas de AP, pero un mayor uso de servicios de emergencia, en pacientes con IC. Los hallazgos probablemente se debieron a que los pacientes de la muestra estudiada estaban siendo seguidos por los especialistas y que todos eran sintomáticos en el momento de la inclusión. (97) En la misma línea de nuestra investigación, se ha observado que los mayores costes con respecto a los pacientes con IC están relacionados con los episodios de hospitalización y, en segundo lugar, a visitas domiciliarias realizadas desde AP. (33) Estas conclusiones coinciden con otro estudio proveniente de una base de datos administrativa de Cataluña en el que se observó que el coste más importante era atribuible a la hospitalización. (98)

En nuestro estudio observamos que, en relación al uso de recursos, el número de visitas domiciliarias del médico de familia y de enfermería de AP aumentó después del primer episodio de IC, probablemente debido a las limitaciones inherentes a la nueva condición del paciente.

7.1.4 Limitaciones y fortalezas

Se analizó el diagnóstico registrado a partir de una base de datos administrativa orientada a la práctica clínica. Es posible, por tanto, que el porcentaje de diagnósticos de IC fuera menor de lo esperado. Otras variables podrían haberse incluido en la categoría de utilización de recursos, como el coste del tratamiento farmacológico. Sin embargo, como la medicación específica para IC suele ser

prescrita por cardiólogos después del primer episodio de IC, no podemos atribuir el coste exclusivamente al ámbito de AP.

La información contenida en este trabajo se centra en una región específica con un enfoque homogéneo en el sistema de salud y una población extensa. Los datos procedentes de la base de datos SIDIAP han sido utilizados en estudios previos y han mostrado fiabilidad y una elevada validez externa.

Los datos de los que disponemos, en este período de estudio, no nos permiten discriminar entre fracción de eyección reducida y preservada, ya que en el momento en que se introdujo la información en la historia clínica electrónica, la FE no se registraba sistemáticamente, por lo que en esta variable se encontraron muchos valores faltantes.

7.1.5 Futuras líneas de investigación

Se deberían realizar estudios orientados a definir en la población de la comunidad, las causas, conductas y variables ambientales, más comúnmente relacionadas con la incidencia de IC. Asimismo, llevar a cabo estudios que permitan caracterizar el perfil de paciente con mayor riesgo de mortalidad en el ámbito AP.

7.2 Fibrilación auricular: modelo predictivo

Las variables encontradas en nuestro estudio, que se relacionaban con mayor riesgo de sufrir FA fueron, edad, sobrepeso, número de fármacos antihipertensivos, enfermedad valvular, sexo masculino, insuficiencia cardíaca, ictus previo, tromboembolismo, enfermedad vascular periférica, PAS elevada, PAD disminuida,

frecuencia cardíaca disminuida y enfermedad renal crónica. El presente score permite clasificar pacientes en el máximo riesgo de padecer FA, por tanto, facilitaría la posibilidad de hacer un seguimiento más estrecho y detectar oportunamente esta arritmia para evitar las consecuencias de la misma, principalmente ictus.

7.2.1 Modelos propuestos previamente

Modelos predictivos de FA realizados en población general, como CHARGE-AF Consortium (50) y Mayo Clinic (99), incluyen algunas variables pronósticas, sin embargo, sólo unas pocas son comunes para esos dos scores, como la insuficiencia cardíaca, edad, enfermedad coronaria, diabetes mellitus e hipertensión, lo que demuestra la consistencia y la importancia de estas enfermedades con respecto a la FA. A diferencia del modelo CHARGE-AF, nuestro artículo incluyó la enfermedad cardíaca valvular y el sexo masculino como factores predictivos de FA. Ambas variables han sido bien descritas como factores de riesgo para FA. La prevalencia de la enfermedad valvular reumática ha descendido en el mundo desarrollado. (100) Sin embargo, se observó en Europa que, en pacientes mayores de 65 años atendidos en atención primaria, que la prevalencia de enfermedad cardíaca valvular leve era de hasta 51% en sujetos sin diagnóstico previo. (101) En la escala mayo también se incluía la enfermedad valvular como un importante factor pronóstico de esta arritmia. (99)

Por otro lado, el sexo masculino se relaciona con hasta 1,5 - 2 veces mayor riesgo de FA respecto al sexo femenino. (99, 102)

Nuestra cohorte también presentó tromboembolismo e ictus como variables pronósticas. Dado que esta población no tenía diagnóstico de fibrilación auricular al inicio del estudio, tiene un interés clínico particular, posiblemente mostrando las

consecuencias de la arritmia en individuos no diagnosticados. Como diversos estudios han determinado, hay una proporción de pacientes en la población general sin diagnóstico adecuado de FA. (103, 104) Por tanto, es crucial investigar la presencia de FA cuando estos factores de riesgo están presentes. Para comparación visual de las escalas Mayo, Charge AF y Score FA en DM-HTA ver anexos, Tabla 1.

Cuando probamos el modelo predictivo CHARGE en nuestra población, encontramos una reducción en su capacidad predictiva, el índice c disminuyó de 0.76 a 0.66, mientras que el modelo de Mayo Clinic mostró un índice c de 0.66.

Hasta donde conocemos, no existen modelos que predigan específicamente el riesgo de FA en pacientes que presentan simultáneamente hipertensión y diabetes. Yang et al desarrollaron un modelo predictivo para pacientes diabéticos (105) y encontraron que la edad, el sexo, raza, antecedentes de insuficiencia cardíaca, PAD, IMC, triglicéridos, hemoglobina glicosilada (HbA1c), duración de la diabetes, medicación hipertensiva y creatinina presentaban una concordancia similar a nuestro modelo. Por otro lado, Orozco-Beltrán et al presentaron un modelo para predecir el riesgo de FA en una población con HTA. Incluyeron la edad, el sexo masculino, la obesidad y la insuficiencia cardíaca como predictores independientes e informaron una concordancia ligeramente menor. (106) Por tanto, nuestro modelo es una herramienta especializada en la detección de pacientes en el más alto riesgo de sufrir FA y se podría utilizar en entornos como cardiología, endocrinología, AP y medicina interna. En general en cualquier situación donde se requiera saber la probabilidad de sufrir FA en pacientes HTA DM.

En nuestra cohorte, el número de fármacos antihipertensivos necesarios para controlar la presión arterial se relacionó con mayor riesgo de FA. Una posible

explicación sería que en el esfuerzo por controlar los valores de PA se introduce en el manejo del paciente un número creciente de fármacos. Por otra parte, estos individuos han estado expuestos probablemente por más largo tiempo a los efectos deletéreos de presiones más elevadas a nivel de auricular.

7.2.2 Factores relacionados con FA

Se conoce que un manejo adecuado de la hipertensión puede prevenir la FA al reducir la dilatación auricular y reducir la remodelación cardíaca eléctrica y estructural. (12, 107) Asimismo, en línea con nuestros hallazgos, se ha visto que existe mayor riesgo de FA relacionado con obesidad, debido a su efecto deletéreo sobre la hipertensión y la diabetes. (104, 108)

La insuficiencia cardíaca y la cardiopatía valvular presentaron asociación con la FA en nuestro estudio. La insuficiencia cardíaca está muy comúnmente asociada con FA como se ha descrito previamente en diversos estudios (66, 67) En un reciente estudio en pacientes con IC de 70 años el riesgo de padecer FA a un año en hombres era del 9.3%, considerando factores de riesgo preexistentes y estadios NYHA III/IV (109) Nuestro grupo de investigación publicó que en individuos con estas dos enfermedades (IC y FA) las tasas de mortalidad son mayores. (110)

La PAS elevada se relacionó con una mayor incidencia de FA, lo que también concuerda con otros estudios (50, 51) Tremblay et al observaron que la PAS >140 mmHg se asoció con mayor riesgo de FA recurrente en sujetos que tienen disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI menos de 40%) No disponemos de datos sobre la fracción de eyección en nuestra cohorte para clasificar con precisión dichos resultados (59) Un estudio reciente evaluó la relación entre los rangos en

valores de PA con la aparición de FA en pacientes diabéticos y mostró que los valores más altos de PA se relacionaban con mayor incidencia de FA. (111)

7.2.3 Modelo predictivo en pacientes DM y HTA

El riesgo de presentar FA es 3 veces mayor en individuos que sufren HTA y DM concomitantemente (112) en comparación con personas que no las sufren, por lo que hemos realizado el análisis en este grupo.

Se han creado varios scores para medir el riesgo de FA, pero en cohortes de población general. Nuestro modelo permite una clasificación más exacta para los pacientes diabéticos hipertensos, que como se ha mencionado, es un grupo con un riesgo muy elevado para FA, y así mejorar la probabilidad de un diagnóstico temprano. Además, se posibilita el poder medir el riesgo de los pacientes en periodos de tiempo, por ejemplo, anualmente si se quiere. La clasificación precisa de estos individuos permite un seguimiento más cercano y si se detecta, prevenir su morbilidad junto con las consecuencias de esta arritmia, principalmente accidentes cerebrovasculares.

Los factores modificables relacionados con esta arritmia son presión arterial y peso corporal, lo que representa una oportunidad para darles un mejor manejo e intentar prevenir la aparición de esta.

7.2.4 Tendencias para screening de FA

Un metaanálisis comparó los scores existentes según ciertos parámetros con el score C2HEST. Según sus conclusiones ese score es el más preciso de los existentes. Sin embargo, la estrategia de búsqueda, tal y como está descrita en el

artículo tiene importantes limitaciones en cuanto a los términos de dicha búsqueda, lo que le provoca un importante sesgo porque no se estarían incluyendo estudios con los términos faltantes equivalentes a las palabras clave. (113)

Un algoritmo de predicción de riesgo de FA aplicadas junto con la detección oportunista estándar podría mejorar su detección y reduciría los costes, según un trabajo realizado en UK. (114)

También se han estudiado diversos factores genéticos que pueden predisponer a la aparición de esta arritmia. Según se ha informado se podrían utilizar juntamente con escalas de riesgo clínico y el NT-pro-BNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) para mejorar la predicción de FA. (115)

El consenso de la 8ª AFNET/EHRA (Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association/European Heart Rhythm Association) recomienda el cribado de FA en todas las personas de ≥ 75 años, y considerar la detección para personas de 65 a 74 años con factores de riesgo adicionales (por ejemplo, IC, hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular/AIT, infarto de miocardio, enfermedad arterial de extremidades inferiores), elevación de péptidos natriuréticos (NT-proBNP ≥ 125 ng/L), o una alerta positiva por un dispositivo digital mediante foto pletismografía. (116)

En los últimos años se han desarrollado trabajos utilizando estrategias de inteligencia artificial (AI por sus siglas en inglés) en FA. El enfoque guiado por AI aprovecha los datos clínicos existentes y podría mejorar la efectividad de la detección de fibrilación auricular. (117) Los métodos estadísticos están basados en el principio de inferencia. La AI implementa algoritmos que pueden imitar comportamiento humano, como descubrir significado, generalizar, o aprender de la

experiencia pasada, lo que representaría nuevas oportunidades para la caracterización de la enfermedad. (118)

Finalmente, un estudio describe que los modelos desarrollados a partir de registros electrónicos de salud en muestras comunitarias y validados externamente para la predicción de FA incidente, demuestran una capacidad predictiva moderada y un alto riesgo de sesgo; sin embargo, también se ha visto que los modelos derivados por aprendizaje automático (machine learning) demostraron mejor rendimiento discriminativo, pero carecían de validación externa rigurosa. (119)

7.2.5 Limitaciones y fortalezas

Nuestro modelo predictivo se desarrolló a partir de pacientes mayores de 65 años, por tanto, su uso en otro rango de población debe considerarse cuidadosamente. Los datos de nuestro estudio provienen de una gran base de datos administrativa que permite tener una buena validez externa para el modelo predictivo. Los individuos de los modelos de derivación y validación fueron elegidos de áreas geográficamente diferentes lo que significa que puede ser utilizado para pacientes en entornos diferentes.

7.2.6 Futuras líneas de investigación

A fecha de hoy no se han realizado metaanálisis que tengan en cuenta el abordaje más eficiente para el screening de FA, incorporando el uso de los recursos sanitarios.

Harían falta estudios que analicen la aplicación de los algoritmos para screening de FA para determinar el que detecta mayor incidencia de esta arritmia.

Se debería determinar la validez externa de los algoritmos creados mediante machine learning para intentar obtener resultados más exactos.

Hacen falta también estudios orientados a determinar si el control de los factores de riesgo modificable puede prevenir la presentación de FA.

Como se ha visto la FA y la IC comparten factores de riesgo, etiología y fisiopatología. Estas dos entidades están relacionadas epidemiológicamente, por tanto, se podría suponer que la población con IC sería una buena diana poblacional para un screening de ictus causado por FA. Es en este sentido habría que plantearse estudios con el objetivo de determinar la incidencia y la prevalencia de ictus en población con IC.

Se podría determinar como un objetivo añadido, la posible reducción en la aparición de IC al realizar el screening de FA.

7.3 Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardiaca

Se pudo observar que existe mayor mortalidad en pacientes que sufren IC y AF conjuntamente, aunque menor que lo descrito en estudios anteriores. Por otro lado, individuos que solo tenían diagnóstico de IC (sin FA) tuvieron mayor mortalidad con el uso de digoxina y diuréticos.

7.3.1 Mortalidad IC y FA

La FA en pacientes con IC altera la función diastólica, produce daño en la función sistólica ventricular izquierda además de disfunción ventricular. (120)

Nuestros resultados contrastan con los de dos metaanálisis que describieron un mayor exceso de mortalidad en pacientes con estas dos enfermedades. Ouditayo et al describieron un riesgo de mortalidad aumentado de 24% asociado a FA en pacientes que sufren IC durante un seguimiento de 1.8 años. Sin embargo, se observó heterogeneidad en las estimaciones de riesgo relativo para el análisis de mortalidad por todas las causas. (121) Otro metaanálisis que incluyó 20 estudios aleatorizados, prospectivos y de casos y controles, también concluyó que los pacientes con IC con FA tenían mortalidad más alta. Sin embargo, la investigación se llevó a cabo en países del norte de Europa y el área anglosajona, se trataba de pacientes hospitalizados y procedían principalmente de ensayos clínicos aleatorios. (122) McManus et al., en un estudio basado en la comunidad, también observó tasas de supervivencia más bajas entre los que padecían FA, aunque el pronóstico podría haber estado comprometido porque los pacientes pudieron haber sufrido descompensación aguda. (123) Un estudio local también mostró índices de mortalidad elevados en individuos con IC y FA parecido a los descritos en metaanálisis mencionados, pero se debe tomar en cuenta que eran pacientes con múltiple comorbilidad. (124)

Un estudio reciente realizado en pacientes post-mortem con estos dos diagnósticos, informó que 47% de las muertes por IC estaban asociadas con clase NYHA más alta y menor FEVI. Las muertes relacionadas con factores vasculares representaron el 26%, y se asociaban con HTA y mayor FEVI. Las muertes no

cardiovasculares ocurrieron en 28% se asociaban a obesidad y mayor FEVI. No se habría encontrado relación entre mortalidad y el tipo de FA. (125)

7.3.2 Riesgo de mortalidad con el uso de digoxina

El uso de digoxina y su relación con el riesgo de mortalidad permanece controvertido. Nuestros resultados mostraron que en pacientes que sufrían las dos enfermedades (FA e IC) la digoxina no tenía relación con mayor mortalidad, pero sí que se relacionaba con mayor mortalidad en pacientes con IC sin FA. Guías Europeas y de EU recomiendan el uso de digoxina en pacientes sintomáticos y también para reducir hospitalizaciones en pacientes con IC. (35, 126) Un metaanálisis describió un riesgo de muerte asociado con digoxina, especialmente en pacientes con FA sin IC. (127) Un análisis retrospectivo observó que la digoxina estaba relacionada con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con FA, independientemente de la presencia de IC. (128) En línea con nuestros hallazgos otro metaanálisis informó un efecto neutro sobre la mortalidad en pacientes con IC y FA relacionada con este fármaco. Este último estudio argumentó que el exceso de mortalidad que se relacionaba con digoxina podría deberse a un peor perfil clínico, así como a un estadio más avanzado de IC. (129) Otro reciente metaanálisis tampoco encontró asociación de este fármaco en pacientes con estas dos enfermedades y un peor pronóstico. Sin embargo, este último sí encontró que la digoxina empeoraba el pronóstico de individuos que padecían FA. (130). Hay que destacar, según los estudios citados en esta tesis, que la digoxina tiene un efecto neutro en los pacientes con IC y FA. Para interpretación visual resumida ver anexos, Tabla 2.

7.3.3 Riesgo de mortalidad con el uso de diuréticos

La necesidad de aumentar las dosis de diuréticos es un signo de IC avanzada y es seguido por mayor mortalidad. (131) Se ha publicado que pacientes con IC y FA a los que se les habían prescrito diuréticos presentaron el doble de mortalidad, posiblemente porque estaban en un estadio más avanzado o grave. (132)

Otro estudio retrospectivo mostró también que en pacientes con IC y FA el uso de diuréticos se relacionaba con peor pronóstico. (72)

Se ha observado que en pacientes con FA que reciben diuréticos de asa tienen mortalidad similar a la de pacientes con IC y FA, de lo cual se desprende como lo describe Zakeri R. et al., que podría existir cierta frecuencia de infra diagnóstico de IC en pacientes que aparentemente solo sufren FA y la necesidad de vigilancia más estrecha. (133)

En nuestro estudio los diuréticos de asa no se relacionaron con mayor mortalidad en pacientes con IC y FA, pero si hubo relación con mayor mortalidad en pacientes que tenían solo IC. Estos resultados tienen que ser valorados desde el punto de vista de que los resultados provienen de una extensa cohorte comunitaria, es decir, que los pacientes con IC y FA en la comunidad posiblemente no eran pacientes complicados por lo que no tuvieron aumento en el riesgo de mortalidad con diuréticos, a diferencia de estados de patología ulterior más avanzada donde se hace necesaria hospitalización y donde los índices de mortalidad probablemente aumentan debido a su propia condición. Para interpretación visual resumida ver anexos, Tabla 3.

En resumen, la interpretación de los resultados de los diferentes estudios con digoxina y diuréticos (en pacientes con IC y FA), sería que la mortalidad depende más de la complejidad y el estadio de enfermedad que de los propios fármacos.

7.3.4 Otras variables

Se ha descrito el uso de IECA/ARA en la disminución de la incidencia de FA en pacientes con IC. (134) En nuestra cohorte, se encontró un mayor uso de IECA/ARA en pacientes con IC sin FA y los betabloqueantes se usaron con mayor frecuencia en pacientes con FA.

De acuerdo con estudios previos, la mayoría de nuestros hallazgos con respecto a las comorbilidades cardiovasculares entre todos los pacientes con IC (enfermedad vascular periférica, enfermedad coronaria, y accidente cerebrovascular), así como otras comorbilidades (demencia, anemia, cáncer, enfermedad renal crónica y enfermedad renal crónica enfermedad pulmonar obstructiva) se asociaron con mayor riesgo de mortalidad. (135)

7.3.5 Limitaciones y fortalezas

A diferencia de otras investigaciones basadas en metaanálisis de cohortes heterogéneas, nuestro análisis se realizó en la comunidad con una cohorte extensa de pacientes con IC atendidos en atención primaria.

Podría estar existir un subregistro de pacientes con diagnósticos de IC o FA dado que algunos podrían haber sido atendidos por cardiólogos. Este estudio es un análisis retrospectivo que utiliza registros clínicos, lo que podría limitar su precisión.

7.3.6 Futuras líneas de investigación

Harían falta estudios para determinar el riesgo de mortalidad con las diferentes clases de diuréticos en ensayos clínicos controlados y en periodos de tiempo más extensos. Se necesita determinar por qué en individuos que sufren IC y FA

concomitantemente, la digoxina tiene efecto neutro, en comparación a que cuando los pacientes sufren cada patología por separado este fármaco empeoraría el pronóstico. Se deberían validar o comparar los presentes resultados de IC y FA obtenidos en la comunidad en otras poblaciones en un ámbito geográfico e idiosincrático diferente.

8.CONCLUSIONES

8.1 Incidencia, mortalidad, costes de la insuficiencia cardiaca

La incidencia de Insuficiencia cardiaca en la población adulta aumenta con la edad, es mayor en los hombres y se mantiene estable a lo largo de los últimos años.

La mortalidad continúa siendo alta en pacientes con IC recién diagnosticados a pesar de los abordajes actuales.

Las visitas domiciliarias representan el mayor coste para el manejo de esta enfermedad en el ámbito de atención primaria.

8.2 Fibrilación auricular: modelo predictivo

El modelo predictivo realizado en nuestra cohorte permite clasificar a los pacientes diabéticos hipertensos en categorías de riesgo de sufrir una fibrilación auricular.

El modelo permitirá realizar un seguimiento más cercano a estos pacientes para detectar tempranamente la fibrilación auricular y evitar sus consecuencias, principalmente el ictus.

8.3 Fibrilación auricular e Insuficiencia Cardiaca

Los pacientes con insuficiencia cardiaca que presentan fibrilación auricular tienen un exceso de mortalidad respecto a la esperada.

No se encontró relación entre el uso de digoxina y diuréticos con mortalidad en pacientes que presentan estas dos enfermedades simultáneamente.

9. REFERENCIAS

1. World Health Organization. [Acceso](#). [Centro de prensa](#). [Notas descriptivas](#). Enfermedades cardiovasculares. [Internet]. Ginebra: WHO; 2017 [consulta 23 septiembre 2022]. Disponible: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Roth G, Mensah G, Johnson C, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec, 76 (25) 2982–3021.
3. Sociedad española de cardiología. Portada. Publicaciones Infografías. Mortalidad cardiovascular en España en 2020. [Internet]. Madrid. 2021. [consulta 15 julio 2023]. Disponible: <https://secardiologia.es/publicaciones/infografias/13105-mortalidad-cardiovascular-en-espana-en-2020>
4. Vivencio Barrios, Alberto Calderón, Carlos Escobar, Mariano de la Figuera. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(1):47-53.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016. pii: ehw210.
6. di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, Zaninelli A, Baldereschi M, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: The FAI Project. *Europace*. 2019 Oct 1;21(10):1468–75.
7. Julián Pérez-Villacastín, Nicasio Pérez Castellano, Javier Moreno Planas. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(7):561-5.
8. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: Cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ (Online)*. 2018;361.

9. Alonso A, Alam AB, Kamel H, Subbian V, Qian J, Boerwinkle E, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the All of Us Research Program. PLoS One. 2022 Mar 1;17(3 March).
10. Ajabnoor AM, Zghebi SS, Parisi R, Ashcroft DM, Rutter MK, Doran T, et al. Incidence of nonvalvular atrial fibrillation and oral anticoagulant prescribing in England, 2009 to 2019: A cohort study. PLoS Med. 2022 Jun 1;19(6).
11. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. International Journal of Stroke. 2021 Feb 1;16(2):217–21.
12. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax JJ, Boriani G, Dan GA, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. p. 373–498.
13. [European Society of Cardiology. Press releases](#) [Internet]. Sophia Antipolis: ESC; 2019. [consulta el 15 noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Atrial-fibrillation-set-to-affect-more-than-14-million-over-65s-in-the-EU-by-2060#:~:text=Atrial%20fibrillation%20is%20the%20most,healthcare%20spending%20in%20European%20countries>.
14. Johnsen SP, Dalby LW, Täckström T, Olsen J, Fraschke A. Cost of illness of atrial fibrillation: A nationwide study of societal impact. BMC Health Serv Res. 2017 Nov 10;17(1):714.
15. 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(8):843–9.
16. Zuo M, Liu S, Chan K, Lau K, Chong B, Lam K, et al. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke. J Interv Card Electrophysiol. 2013;37(1):47-54.
17. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Outcomes. Vol. 120, Circulation Research. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 1501–17.

18. Roselli C, Chaffin MD, Weng LC, Aeschbacher S, Ahlberg G, Albert CM, et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2018 Sep 1;50(9):1225–33.
19. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998; 98:946–52. [PubMed: 9737513]
20. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *bmj BMJ BMJ.* 2016;354354:4482–4482.
21. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet.* 2016; 388:1161–9. [PubMed: 27515684].
22. Bajaj NS, Bhatia V, Sanam K, Ather S, Hashim T, Morgan C, et al. Impact of atrial fibrillation and heart failure, independent of each other and in combination, on mortality in community-dwelling older adults. *Am J Cardiol.* 2015;114(6):909–13.
23. Wang H, Wang HJ, Chen YD, Tao T, Guo YT, Zhao XN, et al. Prognostic factors of clinical endpoints in elderly patients with atrial fibrillation during a 2-year follow-up in China: An observational cohort study. *Med (United States).* 2017 Aug 1;96(33).
24. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Vol. 22, *European Journal of Heart Failure.* John Wiley and Sons Ltd; 2020. p. 1342–56.
25. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol.* 2013 ;66:649-56
26. Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary per-spective. *Circ Res.* 2021;128:1421---34.
27. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heartfailure. *Nature reviews. Cardiology.* 2016;13:368---78.
28. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, ColvinMM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the managementof heart failure: a report of the

- American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895---1032.
29. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75:31---8.7.
 30. Wicke FS, Ditscheid B, Breitzkreuz T, Glushan A, Lehmann T, Kari-mova K, et al. Clinical and economic outcomes of a collaborative cardiology care program. *Am J Manag Care*. 2021;27:e114---22.
 31. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004---2016. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;218:74.
 32. Butler J, Djatche LM, Sawhney B, Chakladar S, Yang L, Brady JE, et al. Clinical and economic burden of chronic heart failure and reduced ejection fraction following a worsening heart failure event. *Adv Ther*. 2020;37:4015---32.
 33. Escobar C, Varela L, Palacios B, Capel M, Sicras A, Hormigo A, et al. Costs and healthcare utilisation of patients with heart failure in Spain. *BMC Health Serv Res*. 2020;20:964
 34. Urbich M, Globe G, Pantiri K, et al. A Systematic review of medical costs associated with heart failure in the USA (2014---2020). *Pharmaco Econ*. 2020;38:1219---36.
 35. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
 36. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: Regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808–17.
 37. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, Pascual-Figal D, Grigorian-Shamagian L, Pavon R, et al. The MUSIC Risk score: A simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2009 May;30(9):1088–96
 38. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blanken-berg S, Vartiainen E, et al. BiomarCaRE Consortium. Sex-specific epidemiology of heart failure risk and mortality in Europe: results from the BiomarCaRE Consortium. *JACC Heart Fail*. 2019;7:204---13

39. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, Názara-Otero C, Fernández-Villaverde JM, del Álamo-Alonso A, et al. Morbidity and mortality among heart failure patients in Galicia, N.W. Spain: the GALICAP study. *Int J Cardiol.* 2009 Jul 24;136(1):56–63
40. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med.* 2015 Jun 1;175(6):996–1004.
41. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018 Aug 1;6(8):678–85.
42. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Vol. 42, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2021. p. 3599–726.
43. Motiejunaite J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni A pietro, Mueller C, Choi DJ, et al. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J.* 2020 Apr 1;41(13):1357–64.
44. Postmus D, Van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, Luttik ML, Lassus J, Mebazaa A, et al. The COACH risk engine: A multistate model for predicting survival and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012 Feb;14(2):168–75
45. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014;35:25_32
46. Welton NJ, McAleenan A, Thom HHZ, Davies P, Hollingworth W, Higgins JPT, et al. Screening strategies for atrial fibrillation: A systematic review and cost-effectiveness analysis. Vol. 21, *Health Technology Assessment. NIHR Journals Library;* 2017. p. vii–235.
47. Zuo M, Liu S, Chan K, Lau K, Chong B, Lam K, et al. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013;37(1):47-54.

48. Schnabel R, Sullivan L, Levy D, Pencina M, Massaro J, D'Agostino R, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373(9665):739-45.
49. Yang Y, Zhang Z, Yuan C, Li G, Liu T. Meta-analysis of CHADS2 Score in Predicting Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;116(4):554-62.
50. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2:e000102
51. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *American journal of cardiology*. 2011;107(1):85-91
52. Everett BM, Cook NR, Conen D, Chasman DI, Ridker PM, Albert CM. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction. *European heart journal*. 2013;34(29):2243-2251
53. Malik S, Hicks WJ, Schultz L, et al. Development of a scoring system for atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients: the LADS scoring system. *Journal of the neurological sciences*. 2011;301(1–2): 27-30
54. Chen K, Bai R, Deng W, et al. HATCH score in the prediction of new-onset atrial fibrillation after catheter ablation of typical atrial flutter. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):1483-1489
55. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, et al. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort The Framingham Heart Study. *American Heart Association*; 1993. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
56. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *The Lancet*. 2016;388(10046):806–817. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31257-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31257-0)
57. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310(9):959–68

58. Ogunsua AA, Amir MPH, Shaikh Y, Ahmed M, Mcmanus DD. atrial fibrillation and hypertension: mechanistic, epidemiologic, and treatment parallels. *houstonmethodist.org/debakey-journal*. 2015;(4):228
59. Tremblay-Gravel M, White M, Roy D, Leduc H, Wyse DG, Cadrin-Tourigny J, et al. Blood pressure and atrial fibrillation: A combined AF-CHF and AFFIRM analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(5):509–14.
60. Gumprecht J, Domek M, Lip GYH, Shantsila A. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management. Vol. 33, *Journal of Human Hypertension*. Springer Nature; 2019. p. 824–36
61. Dan GA, Badila E, Weiss E, Laroche C, Boriani G, Dan A, et al. Arterial hypertension in patients with atrial fibrillation in Europe: A report from the EURObservational Research Programme pilot survey on atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2018 Mar 1;254:136–41
62. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med*. 2010;25(8):853–8.)
63. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: An update. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):206–17.)
64. Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Olesen JB, Hansen ML, Carlson N, Gislason GH. Management and prognosis of atrial fibrillation in the diabetic patient., *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. Expert Reviews Ltd.; 2015. 13(6):643–51
65. Fumagalli S, Said SA, Laroche C, Gabbai D, Boni S, Marchionni N, et al. Management and prognosis of atrial fibrillation in diabetic patients: An EORP-AF General Pilot Registry report. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother*. 2018 Jul 1;4(3):172–9.)
66. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-492.
67. O 'Neal WT, Qureshi W, Zhang Z-M, Soliman EZ. Bidirectional association between atrial fibrillation and congestive heart failure in the elderly. *J Cardiovasc Med*. 2016 ;17(3):181-6.)

68. Krummen DE. Atrial Fibrillation and Heart Failure – Identification of Patients at Risk. *Circ J*. 2016;80(3):587-9.
69. Chamberlain AM, Redfield MM, Alonso A, et al. Atrial fibrillation and mortality in heart failure: a community study. *Circ Hear Fail*. 2011;4(6):740-746.
70. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):676-683.
71. Bajaj NS, Bhatia V, Sanam K, et al. Impact of atrial fibrillation and heart failure, independent of each other and in combination, on mortality in community-dwelling older adults. *Am J Cardiol*. 2015;114(6):909–13
72. Gigli L, Ameri P, Secco G, et al. Clinical characteristics and prognostic impact of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure. *World J Cardiol*. 2016;8(11):647-656
73. Tveit A, Flonaes B, Aaser E, et al. No impact of atrial fibrillation on mortality risk in optimally treated heart failure patients. *ClinCardiol*. 2011;34(9):537-542.
74. Belz GG, Breithaupt-Grögler K, Osowski U. Treatment of congestive heart failure—current status of use of digitoxin. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(Suppl 2):10-17
75. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82(2):149-158.
76. Internacional C. CIE • 10 • Es ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad ministerio de la presidencia y para las administraciones territoriales - boletín oficial del estado [Internet]. 2018. [consulta 21 marzo 2023]. Available from:
https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIE10ES_2018_diag_pdf_20180202.pdf
77. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, et al. [SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research]. *Med Clin (Barc)*. 2012;19:617---21
78. White IR, Royston P. Imputing missing covariate values for the Cox model. *Stat Med*. 2009;28:1982- 1998

79. Gerds TA, Schumacher M. Consistent estimation of the expected Brier score in general survival models with right-censored event times. *Biom J.* 2006;48(6):1029-1040.
80. Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. *Statistics in Medicine.* 2004;23(13):2109-2123.
81. Gerds TA, Andersen PK, Kattan MW. Calibration plots for risk prediction models in the presence of competing risks. *Stat Med.* 2014;33(18):3191-3203
82. Gerds TA, Schumacher M. Efron-Type Measures of Prediction Error for Survival Analysis. *Biometrics.* 2007;63(4):1283–1287. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1541-0420.2007.00832.x>
83. Breslow NE. Discussion of the paper by D. R. Cox. *J R Statist Soc B.* 1972;34:216-217
84. Ramos R, Balló E, Marrugat J, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(1):29-37.
85. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet.* 2018 Feb 10;391(10120):572–80
86. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 SUPPL. 1).
87. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:342---50
88. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2004;25:1614---9.
89. Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: A systematic review. *Heart.* BMJ Publishing Group; 2022.
90. Verdú-Rotellar JM, Frigola-Capell E, Alvarez-Pérez R, da Silva D, Enjuanes C, Domingo M, et al. Validation of heart failure diagnosis registered in primary care records in two primary care centres in Barcelona (Spain) and factors related. A cross-sectional study. *Eur J Gen Pract.* 2017 Dec;23(1):107-113. doi: 10.1080/13814788.2017.1305104. PMID: 28376668; PMCID: PMC5774267

91. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:995---1002.20
92. Seferovic PM, Vardas P, Jankowska EA, et al.; National Heart Failure Societies of the ESC member countries. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail* 2021;23:906–914.
93. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report from the American Heart Association. Vol. 145, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. E153–639.
94. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1306---25
95. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, Gho JMIH, Shah AD, Yu N, et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1119---27
96. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Real world heart failure epidemiology and outcome: a population-based analysis of 88,195 patients. *PLoS ONE.* 2017 Feb 24;12:e0172745.
97. Delgado JF, Oliva J, Llano M, Pascual-Figal D, Grillo JJ, Comín-Colet J, et al. Health care and non health care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67:643---50
98. Farré N, Vela E, Clèries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88 195 patients. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1132--40
99. Brunner KJ, Bunch TJ, Mullin CM, et al. Clinical Predictors of Risk for Atrial Fibrillation. *Mayo Clinic Proceedings.* 2014;89(11):1498–1505. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.08.016>
100. John B, Lau CP. Atrial Fibrillation in Valvular Heart Disease. Vol. 13, *Cardiac Electrophysiology Clinics*. W.B. Saunders; 2021. p. 113–22.

101. D'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: The OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016 Dec 1;37(47):3515–3522a.
102. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: Epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. Vol. 13, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group; 2016. p. 321–32.
103. Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, Roso-Llorach A, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular desconocida y la no tratada con anticoagulantes. Estudio AFABE. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Jul;66(7):545–52.
104. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56–528
105. Yang P, Zhao Y, Wong ND. Development of a Risk Score for Atrial Fibrillation in Adults With Diabetes Mellitus (from the ACCORD Study). *The American Journal of Cardiology*. 2020;125(11):1638–1643. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.002>
106. Orozco-Beltran D, Quesada JA, Bertomeu-Gonzalez V, et al. A new risk score to assess atrial fibrillation risk in hypertensive patients (ESCARVAL-RISK Project). *Scientific Reports*. 2020;10(1). <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-61437-w>
107. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, et al. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace*. 2011;13(5):610–625. <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eur023>
108. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*. 2016;37(29):2315–2381

109. Vinter N, Gerds TA, Cordsen P, et al. Development and validation of prediction models for incident atrial fibrillation in heart failure. *Open Heart* 2023;10:e002169. doi:10.1136/openhrt-2022-002169
110. Gonzalez-Loyola F, Abellana R, Verdú-Rotellar JM, et al. Mortality in heart failure with atrial fibrillation: Role of digoxin and diuretics. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(11):e13014 <http://dx.doi.org/10.1111/eci.13014>
111. Choi J, Lee SR, Choi EK, Lee H, Han M, Ahn HJ, Kwon S, Lee SW, Han KD, Oh S, Lip GYH. Accumulated hypertension burden on atrial fibrillation risk in diabetes mellitus: a nationwide population study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Jan 19;22(1):12. doi: 10.1186/s12933-023-01736-4. PMID: 36658574; PMCID: PMC9854085.
112. Östgren CJ, 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):367–74.7
113. Haybar H, Shirbandi K, Rahim F. C2HEST score for atrial fibrillation risk prediction models: a Diagnostic Accuracy Tests meta-analysis. Vol. 73, *Egyptian Heart Journal*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021.
114. Szymanski T, Ashton R, Sekelj S, Petrungraro B, Pollock KG, Sandler B, et al. Budget impact analysis of a machine learning algorithm to predict high risk of atrial fibrillation among primary care patients. *Europace*. 2022 Sep 1;24(8):1240–7.
115. Marston NA, Garfinkel AC, Kamanu FK, Melloni GM, Roselli C, Jarolim P, et al. A polygenic risk score predicts atrial fibrillation in cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2023 Jan 14;44(3):221–31.
116. Schnabel RB, Marinelli EA, Arbelo E, Boriani G, Boveda S, Buckley CM, et al. Early diagnosis and better rhythm management to improve outcomes in patients with atrial fibrillation: the 8th AFNET/EHRA consensus conference. *EP Europace*. 2022 Feb 8; 25, (1)
117. Noseworthy PA, Attia ZI, Behnken EM, Giblon RE, Bews KA, Liu S, et al. Artificial intelligence-guided screening for atrial fibrillation using electrocardiogram during sinus rhythm: a prospective non-randomised interventional trial. *The Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1206–12.

118. de La Nava AMS, Atienza F, Bermejo J, Fernández-Avilés F. Artificial intelligence for a personalized diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Vol. 320, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. American Physiological Society; 2021. p. H1337–47.
119. Nadarajah R, Alsaeed E, Hurdus B, Aktaa S, Hogg D, Bates MGD, et al. Prediction of incident atrial fibrillation in community-based electronic health records: a systematic review with meta-analysis. *Heart*. 2022 Jun 10;108(13):1020–9.
120. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):197-204.
121. Odutayo A, Wong CX, Williams R, Hunn B, Emdin CA. Prognostic importance of atrial fibrillation timing and pattern in adults with congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2017;23(1):56-62.
122. Wasywich CA, Pope AJ, Somaratne J, et al. Atrial fibrillation and the risk of death in patients with heart failure: a literature-based meta-analysis. *Intern Med J*. 2010;40(5):347-356
123. McManus DD, Saczynski JS, Lessard D, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and prognosis of patients with heart failure and atrial fibrillation (the Worcester Heart Failure Study). *Am J Cardiol*. 2013;111(10):1460-1465.
124. Queralt-Tomas ML, Panisello-Tafalla A, González-Henares A, et al. Complex chronic patients and atrial fibrillation: association with cognitive deterioration and heart failure. *J Clin Exp Res Cardiol*. 2017;3(1):104.
125. Țica O, Țica O, Bunting K v., deBono J, Gkoutos G v., Popescu MI, et al. Post-mortem examination of high mortality in patients with heart failure and atrial fibrillation. *BMC Med*. 2022 Dec 1;20(1).
126. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-1852
127. Qureshi W, O'Neal WT, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Systematic review and meta-analysis of mortality and digoxin use in atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2016;23(3):333-343.

128. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Behlouli H, Pilote L. Relation of digoxin use in atrial fibrillation and the risk of all-cause mortality in patients ≥ 65 years of age with versus without heart failure. *Am J Cardiol.* 2014;114(3):401-406
129. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ.* 2015;351:h4451.
130. Wang X, Luo Y, Xu D, Zhao K. Effect of Digoxin Therapy on Mortality in Patients With Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Oct 1;8.
131. Puckett C, Mudd JO. Tailoring therapies in advanced heart failure. *Heart Fail Clin.* 2016;12(3):375-384
132. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational research programme pilot survey on atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(6):570-582
133. Zakeri R, Morgan AD, Sundaram V, Bloom C, Cleland JGF, Quint JK. Under-recognition of heart failure in patients with atrial fibrillation and the impact of gender: a UK population-based cohort study. *BMC Med.* 2021 Dec 1;19(1)
134. Huang G, Xu JB, Liu JX, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(7):719-733.
135. Tribouilloy C, Buiciuc O, Rusinaru D, Malaquin D, Lévy F, Peltier M. Long-term outcome after a first episode of heart failure. A prospective 7-year study. *Int Cardiol* 2010;140(3):309-314

10. ANEXOS

Tabla 1. Comparación entre las escalas Mayo, Charge AF y nuestro score en pacientes DM HTA

RISK FACTOR	MAYO (OR) *	CHARGE (HR) **	SCORE in DM HTA (HR)
HEART FAILURE	3.6	1.97	1.46
AGE (*10 YEARS – **5 YEARS)	2.1	1.65	1.05 per year
*CORONARY ARTERY DISEASE / **MYOCARDIAL INFARCTION	2.1	1.60	1.17
VALVULAR DISEASE	2.4	-----	1.75
DIABETES MELLITUS	1.6	1.27	DIAGNOSED
*HYPERTENSION / **SYSTOLIC BLOOD PRESURE	1.6	1.20	DIAGNOSED 1.01 (every mmHg)
SEX (MALE)	1.5	-----	1.46
<120 PR INTERVAL	-----	1.91	-----
RACE (WHITE)	-----	1.63	-----

(Continuación) **Tabla 1.** Comparación entre las escalas Mayo, Charge AF y nuestro score en pacientes DM HTA

RISK FACTOR	MAYO (OR) *	CHARGE (HR) **	SCORE in DM HTA (HR)
LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY (ECG)	----	1.49	----
SMOKING	----	1.44	----
ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION USE	----	1.41	2 or ≥ 3 drugs. 1.77
HEIGHT (10CM)	----	1.28	----
WEIGHT (15KG)	----	1.13	Overweight. 2.83
>199 PR INTERVAL	----	1.13	----
STROKE	----	----	1.28
TROMBOEMBOLISM	----	----	1.25
PERIPHERAL VASCULAR DISEASE	----	----	1.24
CHRONIC KIDNEY DISEASE	----	----	1.12

Tabla 2. Interpretación del efecto de la digoxina en pacientes con IC y FA, sólo IC y sólo FA en diferentes estudios.

	DIGOXINA		Mortalidad
IC y FA	2015	Ziff OJ	N
	2018	Gonzalez FE*	N
	2021	Xiaoxu Wang	N
Solo IC	2018	Gonzalez FE*	+
Solo FA	2014	Shan M*	+
	2016	Qureshi W	+
	2021	Xiaoxu Wang	+

IC insuficiencia Cardiaca

FA Fibrilación Auricular

N efecto neutro

+ empeora el pronóstico

* No metaanálisis

Tabla 3. Interpretación del efecto de los diuréticos en pacientes con IC y FA, sólo IC y sólo FA en diferentes estudios

	DIURETICOS		Mortalidad
IC y FA	2015	Lip GY*	+
	2016	Gigli, L*	+
	2018	Gonzalez FE*	N
Solo IC	2016	Puckett C	+
	2018	Gonzalez FE*	+
Solo FA	2022	Zakeri R*	+

IC insuficiencia Cardiaca

FA Fibrilación Auricular

N efecto neutro

+ empeora el pronostico

* No metaanálisis