

FACTORS ASSOCIATS A LA INCIDÈNCIA DE FIBRIL·LACIÓ AURICULAR I ESTUDI DE L'ASSOCIACIÓ DEL TRACTAMENT AMB ESTATINES AMB LA INCIDÈNCIA D'AQUESTA ARÍTMIA EN POBLACIÓ HIPERTENSA SENSE ANTECEDENTS DE MALALTIA ISQUÈMICA VASCULAR

Lia Alves i Cabratosa

Per citar o enllaçar aquest document:
Para citar o enlazar este documento:
Use this url to cite or link to this publication:
<http://hdl.handle.net/10803/666808>

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

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

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



TESI DOCTORAL

**Factors associats a la incidència de fibril·lació
auricular i estudi de l'associació del tractament
amb estatines amb la incidència d'aquesta arítmia
en població hipertensa sense antecedents de
malaltia isquèmica vascular**

Lia Alves i Cabratosa

2016



TESI DOCTORAL

**Factors associats a la incidència de fibril·lació
auricular i estudi de l'associació del tractament
amb estatines amb la incidència d'aquesta arítmia
en població hipertensa sense antecedents de
malaltia isquèmica vascular**

Lia Alves i Cabratosa

2016

Biologia molecular, biomedicina i salut

Dirigida per:

Maria García Gil i Rafel Santiago Ramos Blanes

Tutor:

Rafel Santiago Ramos Blanes

Memòria presentada per optar al títol de doctora per la Universitat de Girona

A l'Emma i en Marc
A en Jean Pierre
A la Sira, Eric
A en Karl, Robert, Aidan, Kian

Ens pensàvem que era una aventura,
però era la vida.

Agraïments

Als directors, la Maria i en Rafel, per ser allà sempre que cal, per posar la seva professionalitat a la nostra disposició en tot moment. Per encoratjar-nos a superar els reptes diaris de l'aprenentatge sense perdre mai el rigor, sense perdre mai l'humor.

Als companys de centre, aquesta experiència tant intensa en molts sentits és de tots. A en Marc, per fer possible l'impossible; a l'Ani, per fer fàcil allò difícil; a la Ruth, per treure energia d'allà on no n'hi ha; a en Jordi, per trobar respostes a totes les preguntes; a en Josep Maria, per cuidar la nostra salut mental; a la Martina, per el seu suport tant discret com inamovible; a la Lourdes, per la seva presència; a les Neus, per l'espontaneïtat de la benvinguda. A tots, per la seva paciència.

Als meus fills, els mestres del dia a dia. Al seu pare. Als meus pares, per fer-me creure un dia que podia i havia de fer el que volgués. Al meu germà, amb qui compartim aquest aprenentatge per òsmosi. Als meus avis, per demostrar-me amb la seva vida que, com deia Gandhi, en l'intent està l'èxit. A la Càndida, per recordar-me en tot moment la bella relativitat de l'existència. Als nebots i la resta de la família de la que formo part, per esculpir-me com a persona.

Als altres d'amics, alguns dels quals m'acompanyen i m'ajuden en aquest projecte sense saber-ho.

Aquest projecte s'ha realitzat amb una beca de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol.

Moltes gràcies a tots.

Finalment, mencionar a aquelles persones que voldrien o haurien volgut estudiar i no poden o no van poder en el seu moment.

Publicació derivada del contingut d'aquesta tesi fins al moment:

Alves-Cabratosa L, García-Gil M, Comas-Cufí M, Martí R, Ponjoan A, Parramon D, Blanch J, Ramos R. Diabetes and new-onset atrial fibrillation in a hypertensive population. *Ann Med.* 2016;48:119-127.

Llista d'abreviatures

AIC	Criteri d'infomació Aikaike
AIT	Accident isquèmic transitori
ARIC	Estudi del Risc d'Aterosclerosi en les Comunitats
ATC	Anatòmic, Terapèutic i Químic
ATRIA	Anèmia, malaltia renal greu –per exemple taxa de filtració glomerular <30 ml/min o depenent de diàlisi-, edat ≥ 75 anys, hemorràgia prèvia, i hipertensió
BIC	Criteri d'informació Bayesià
CHADS ₂	Insuficiència cardíaca congestiva, hipertensió, edat igual o major de 75 anys, diabetis, ictus (doble puntuació)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	Insuficiència cardíaca congestiva amb disfunció sistòlica moderada-greu/disfunció ventricular esquerra, hipertensió, edat igual o major de 75 anys (doble puntuació), diabetis, accident vàsculo-cerebral – ictus- (doble puntuació), malaltia vascular (la qual engloba infart de miocardi, placa aòrtica, i malaltia vascular perifèrica), edat de 65 a 74 anys, i sexe femení
CHARGE-AF	Estudi de Cohorts per a la Recerca Cardíaca i sobre Envelliment en Epidemiologia Genòmica- fibril·lació auricular
DS	Desviació estàndard
ECG	Electrocardiograma
EHRA	<i>European Heart Rhythm Association</i>
FA	Fibril·lació auricular
HAS-BLED	Hipertensió, funció renal/hepàtica anòmala, ictus isquèmic, antecedents d'hemorràgia o predisposició a aquesta, l' <i>International Normalized Ratio</i> (INR), envelliment (inclou edat >65 anys, fragilitat, etc), i consum d'alcohol/drogues concomitant
HEMORR ₂ HAGES	Malaltia renal o hepàtica, abús d'etanol, malignitat, edat (≥ 75 anys), funció o recompte plaquetar disminuïts, risc de ressagnat, hipertensió –no controlada-, anèmia, factors genètics, risc de caiguda excessiu, i accident vàsculo-cerebral
HDL	Lipoproteïnes d'alta densitat

HR	<i>Hazard ratios</i>
IC	Interval de confiança
ICD	Classificació Internacional de Malalties
ICS	Institut Català de la Salut
IDIAP Jordi Gol	l'Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol
IMC	Índex de massa corporal
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
LDL	Lipoproteïnes de baixa densitat
ln	Logaritme natural
MEDEA	Mortalitat en àrees petites Espanyoles i Desigualtats Socioeconòmiques i Ambientals
MPOC	Malaltia pulmonary obstructive crònica
MPR	<i>Medication possession ratio</i>
N	Nombre de casos
NACOs	Nous anticoagulants orals
NNT	Nombre necessari de pacients a tractar
PS	<i>Propensity score</i>
REGICOR	Registre Gironí del Cor
SIDIAP	Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària
SIDIAP ^Q	Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària, alta qualitat.

Índex de Figures

Figura 1	Tipus de FA.	24
Figura 2	Distribució geogràfica dels centres d'atenció primària gestionats per l'Institut Català de la Salut a Catalunya sobre la densitat de població per comarques.	45
Figura 3	Resum del procés per derivar model de predicció de FA incident.	52
Figura 4	Diagrama de flux de l'estudi la derivació i validació d'un model de predicció de FA incident.	55
Figura 5	Gràfic de Forest dels hazard ratios (IC del 95%) sobre el conjunt de dades de derivació (quadrats clars) i de validació (quadrats foscos).	61
Figura 6	Gràfic de validació de la funció de risc de FA incident. Conjunt de dades de validació.	62
Figura 7	Corbes de puntuació de Brier al llarg del temps.	63
Figura 8	Diagrama de flux de l'estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident.	68
Figura 9	Taxes d'incidència de FA en pacients diabètics segons la durada d'aquesta anomalia, l'hemoglobina A1c, el tractament farmacològic de la diabetis, i l'índex de massa corporal.	70
Figura 10	<i>Hazard ratios</i> i IC del 95% de A) durada de la diabetis, B) fàrmacs antidiabètics, C) hemoglobina A1c, i D) BMI sobre la FA incident dins del subconjunt de pacients diabètics.	72
Figura 11	Hazard ratios (IC del 95%) de A) durada de la diabetis, B) hemoglobina A1c, C) tractament farmacològic de la diabetis, i D) IMC per a la FA de nova aparició en el subgrup de pacients diabètics. Casos complets.	76
Figura 12	Diagrama de flux de l'estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident.	77
Figura 13	Incidència acumulada de fibril·lació auricular segons tractament amb estatines i temps de seguiment.	81

Índex de Taules

Taula 1	Característiques basals de la població d'estudi globals i segons la presència o no de FA	56
Taula 2	Factors de risc i HR de FA incident ajustats per edat. Conjunt de dades de derivació	58
Taula 3	Freqüència amb la que cada variable candidata fou seleccionada per al model final, de 1000 mostres iteratives bootstrap extretes del conjunt de dades de derivació	59
Taula 4	<i>Hazard ratios</i> multiajustats del model final de riscos proporcionals de Cox per a FA incident. Conjunt de dades de derivació	60
Taula 5	Capacitat predictiva dels models construïts amb les variables seleccionades més freqüentment per als models iteratius de <i>bootstrap</i> . Conjunt de dades de derivació	60
Taula 6	Valors perduts de les variables imputades, considerant el total de la població, persones amb FA incident, i persones sense FA incident	63
Taula 7	Característiques basals dels participants respecte les variables que contenen valors perduts comparada amb les variables imputades	64
Taula 8	Característiques basals de la població d'estudi comparant els conjunts de dades amb valors perduts i els imputats. Subconjunt de dades de derivació	65
Taula 9	Característiques basals de la població d'estudi comparant els conjunts de dades amb valors perduts i els imputats. Subconjunt de dades de validació	66
Taula 10	HR (IC 95%) del model de Cox multiajustat a partir del subconjunt de dades amb casos complets. Conjunt de dades de derivació	67
Taula 11	Característiques basals de la població d'estudi segons la presència o no de diabetis	69
Taula 12	HR de diabetis mellitus per a FA incident	71
Taula 13	Hazard ratios de la diabetes mellitus sobre la FA incident estratificats per edat	71
Taula 14	Hazard ratios univariats i ajustats per edat de durada de la diabetis, hemoglobina A1c, tractament farmacològic de la diabetis i índex de massa corporal, sobre la FA incident en els pacients diabètics	73
Taula 15	Comparació de les característiques basals en participants diabètics i no	74

diabètics, mostrant les freqüències de valors perduts i la descripció de variables en el grup amb valors perduts (sense imputar) i en l'imputat

Taula 16	Característiques basals de la població d'estudi comparant pacients diabètics i pacients no diabètics. Casos complets	75
Taula 17	HR de tenir diabetis mellitus sobre la FA incident. Casos complets	76
Taula 18	Característiques basals dels usuaris d'estatines versus els no usuaris, abans i després de l'ajust per PS	78
Taula 19	Característiques en relació a la incidència de FA en usuaris i no usuaris d'estatines; s'inclouen HR de FA incident i NNTs	80
Taula 20	Incidències i HR d'efectes adversos de les estatines	82
Taula 21	Comparació de les característiques basals en nous usuaris d'estatines amb no usuaris. Freqüències de valors perduts i la descripció de variables en el grup amb valors perduts (sense imputar) i en l'imputat	83
Taula 22	Característiques basals de la població d'estudi comparant nous usuaris d'estatines amb no usuaris. Casos complets	85
Taula 23	Característiques en relació a la incidència de FA en usuaris i no usuaris d'estatines; s'inclouen HR de FA incident i els NNTs. Casos complets	87
Taula 24	Incidències i HR d'efectes adversos de les estatines. Casos complets	88

ÍNDIX

RESUM.....	1
RESUMEN	4
SUMMARY	9
1. INTRODUCCIÓ.....	12
1.1. DEFINICIÓ I CONSEQÜÈNCIES DE LA FIBRIL·LACIÓ AURICULAR	13
1.2. EPIDEMIOLOGIA DE LA FA.....	16
1.2.1. Incidència i prevalença de FA.....	16
1.2.2. Càrrega mèdica, social, i econòmica de la FA.....	17
1.3. TIPUS DE FA	18
1.4. FISIOPATOLOGIA de la FA	21
1.4.1. Anomalies estructurals.....	21
1.4.2. Mecanismes electrofisiològics.....	22
1.4.2.1. Desencadenants de FA.....	22
1.4.2.2. Manteniment de la FA	23
1.4.2.3. Paper del sistema nerviós autònom.....	23
1.4.3. Altres mecanismes fisiopatològics	24
1.4.3.1. Remodelatge per taquicàrdia auricular.....	24
1.4.3.2. El sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	24
1.5. CRIBRATGE DE FA.....	25
1.6. ABORDATGE INICIAL DE LA FA.....	25
1.6.1. Història clínica, exploració física i electrocardiograma.....	25
1.6.2. Proves diagnòstiques addicionals	26
1.7. PROFILAXI TROMBOEMBÒLICA EN LA FA	27
1.7.1. Escalles d'avaluació del risc tromboembòlic.....	28
1.7.3. Valoració del risc tromboembòlic versus l'hemorràgic.....	30
1.7.4. Fàrmacs per a la profilaxi tromboembòlica en la FA	30
1.7.5. Profilaxi tromboembòlica en la FA segons la puntuació CHA ₂ DS ₂ -VASc.....	32
1.7.6. Consideracions sobre cirurgia per a la profilaxi tromboembòlica en la FA	33

1.8. ABORDATGE DE LA FA AGUDA.....	33
1.8.1. Control de la freqüència en la FA aguda	33
1.8.2. Restauració del ritme sinusal en la FA aguda. Cardioversió.....	34
1.8.2.1. Cardioversió farmacològica en la FA aguda.....	34
1.8.2.2. Cardioversió elèctrica en la FA aguda	34
1.9. ABORDATGE DE LA FA A LLARG TERMINI.....	34
1.9.1. Control de la freqüència en la FA a llarg termini	35
1.9.2. Control del ritme en la FA a llarg termini.....	36
1.9.3. Ablació per catèter en el tractament de la FA	38
1.9.3.1. Indicacions de l'ablació per catèter en la FA.....	38
1.9.3.2. Procediments d'ablació per catèter en la FA.....	39
1.9.3.3. Riscos i complicacions de l'ablació per catèter en la FA.....	39
1.10. IMPORTÀNCIA DE LA PREVENCIÓ.....	40
1.11. FACTORS DE RISC DE FA.....	40
1.12. HIPERTENSIÓ I FA.....	42
1.13. DIABETIS MELLITUS I FA	43
1.14. ESTATINES I FA.....	43
1.15. JUSTIFICACIÓ.....	44
1.15.1. Justificació de la població d'estudi.....	44
1.15.2. Derivació i validació d'un model de predicció de FA incident.....	44
1.15.3. Estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident	45
1.15.4. Estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident	46
2. HIPÒTESIS.....	47
3. OBJECTIUS	49
4. MÈTODES.....	51
4.1. FONT DE DADES	52
4.2. POBLACIÓ D'ESTUDI	54
4.2.1. Criteris d'inclusió	54
4.2.2. Criteris d'exclusió	54
4.2.2.1. Generals	54
4.2.2.2. Estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident: criteris d'exclusió addicionals	55

4.3. DISSENY I SEGUIMENT	55
4.3.1. Derivació i validació d'un model de predicció de FA incident, i Estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident	55
4.3.2. Estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident	56
4.4. DEFINICIÓ DE VARIABLES.....	56
4.4.1. General.....	56
4.4.1.1. Definició d'hipertensió.....	57
4.4.1.2. Definició de FA.....	57
4.4.2. Derivació i validació d'un model de predicció de FA incident	57
4.4.2.1. Variables potencialment predictores o confusores	57
4.4.3. Estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb FA incident	58
4.4.3.1. Definició de diabetis i característiques d'aquesta	58
4.4.3.2. Variables d'ajust	58
4.4.4. Estudi de l'associació de les estatines amb FA incident	59
4.4.4.1. Definició d'exposició a estatines	59
4.4.4.2. Estratificació del risc de FA	59
4.4.4.3. Definició d'efectes adversos	60
4.5. ANÀLISIS ESTADÍSTIQUES	60
4.5.1. Descriptives i incidències	60
4.5.2. Imputació múltiple	60
4.5.3. Derivació i validació d'un model de predicció de FA incident	61
4.5.3.1. Derivació del model	62
4.5.3.2. Validació del model.....	64
4.5.4. Estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident	64
4.5.5. Estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident	65
4.5.6. Significació estadística	66
4.5.7. Programari	67
5. RESULTATS.....	69
5.1. Derivació i validació d'un model de predicció de FA incident	70
5.1.1. Població d'estudi	70
5.1.2. Incidència de FA	72
5.1.3. Derivació del model.....	72

5.1.4. Equació final del model	76
5.1.5. Validació del model	76
5.1.5.1. Índex C	76
5.1.5.2. Comparació de coeficients del model final	76
5.1.5.3. Gràfic de calibració	77
5.1.6. Ajust del model	77
5.1.7. Anàlisi de sensibilitat. Casos complets (sense imputar).	78
5.2. Estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident	84
5.2.1. Població d'estudi.....	84
5.2.2. Incidència de FA.....	86
5.2.2.1. En relació als participants diabètics i no diabètics	86
5.2.2.2. En relació a les característiques estudiades en pacients diabètics	87
5.2.3. Associació de la diabetis amb el risc de FA incident	88
5.2.3.1. Relació dels participants diabètics amb els no diabètics	88
5.2.3.2. En relació a les característiques estudiades en pacients diabètics.....	89
5.2.4. Anàlisi de sensibilitat. Casos complets (sense imputar)	91
5.3. Estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident.....	95
5.3.1. Població d'estudi	95
5.3.2. Associació de les estatines amb el risc de FA incident.....	98
5.3.2.1. Associació d'estatines amb el risc de FA incident segons MPR	99
5.3.3. Efectes adversos de les estatines.....	100
5.3.4. Anàlisi de sensibilitat. Casos complets (sense imputar)	101
6. DISCUSSIÓ	107
6.1. Derivació i validació d'un model de predicció de FA incident	108
6.1.1. Principals troballes	108
6.1.2. Estudis previs	109
6.1.2.1. Variables del model de predicció de FA incident	109
6.1.3. Característiques i limitacions d'aquest estudi.....	112
6.2. Estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident	113
6.2.1. Principals troballes	113
6.2.2. Possibles mecanismes d'associació de la diabetis i la FA incident.....	113
6.2.3. Estudis previs	114

6.2.3.1. Característiques de la diabetis sobre el risc de la FA incident	114
6.2.4. Característiques i limitacions d'aquest estudi.....	116
6.3. Estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident.....	118
6.3.1. Principals troballes	118
6.3.2. Efectivitat de les estatines en funció del risc predit de FA incident.....	118
6.3.3. Estudis previs	119
6.3.4. Possibles mecanismes.....	120
6.3.5. Efectes adversos de les estatines.....	120
6.3.6. Característiques i limitacions d'aquest estudi.....	121
7. DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS RESULTATS I IMPLICACIONS GENERALS	123
8. CONCLUSIONS	127
9. BIBLIOGRAFIA.....	129
ANNEX-1	149

RESUM

INTRODUCCIÓ

La fibril·lació auricular (FA) és l'arítmia més freqüent en la pràctica clínica i representa una important càrrega mèdica social i econòmica, ja que disminueix la qualitat de vida i augmenta el risc d'ictus, insuficiència cardíaca, demència i mortalitat. Tenint en compte el seu impacte epidemiològic, el qual augmenta amb l'edat, cobren importància l'estudi dels factors de risc que la promouen i les mesures per a la seva prevenció. L'anàlisi del risc de FA en certs grups poblacionals permetria individualitzar les recomanacions preventives segons les característiques de cada pacient.

Tot i que s'atribueix a la hipertensió un augment de risc de FA mitjà, aquest seria el factor de risc més prevalent, situant l'estudi d'aquests pacients en el centre d'interès. Els pacients diabètics serien un altre grup a considerar, tenint en compte la seva associació controvertida amb la FA per una banda, i la possibilitat que la hipertensió expliqués en part aquesta potencial associació, per l'altra.

Inicialment limitades en un context d'hipercolesterolèmia com a hipolipemians, les estatines es proposaren entre els fàrmacs per a la prevenció de FA. Tot i la discrepància de resultats quant a la seva associació amb la FA, es considera raonable el seu us després de cirurgia coronària. No obstant, altres grups d'interès han estat menys estudiats, com els hipertensos, i dins d'aquests els que no tenen antecedents que indiquin prevenció secundària de malaltia de l'artèria coronària.

OBJECTIUS

- Analitzar els factors de risc de FA en pacients hipertensos sense malaltia isquèmica vascular prèvia.
- Analitzar l'associació de la diabetis, el temps d'evolució de la mateixa, el grau de control metabòlic, el tractament farmacològic i l'índex de massa corporal amb la FA.

- Analitzar l'efectivitat del tractament amb estatines en la prevenció de FA.

METODOLOGIA

Es dissenyaren tres cohorts retrospectives amb les dades del Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària, que és una base de dades estructurada per a la recerca, des del juliol del 2006 fins al desembre del 2013. S'estudià la població hipertensa de ≥ 55 anys sense antecedents de cardiopatia isquèmica, ictus ni malaltia arterial perifèrica. Es van imputar els valors perduts de diverses variables al moment d'entrar a l'estudi.

Per construir la funció de risc de FA incident es van definir una cohort de derivació i de validació i es va modelar un model final de riscos proporcionals de Cox, a partir de múltiples models iteratius amb *bootstrap*.

També es van utilitzar la regressió de riscos proporcionals de Cox per examinar les incidències de FA segons la condició diabètica, i, dins dels pacients diabètics, per examinar les incidències segons la durada de la diabetes, l'hemoglobina A1c, el tractament farmacològic d'aquesta, i l'índex de massa corporal.

L'associació de l'ús de les estatines amb la FA incident es va modelar amb regressió de Cox, per a tota la població estudiada, i també en funció de grups de risc de FA establerts amb el model desenvolupat.

RESULTATS

Els resultats d'aquest estudi presenten una funció de risc de FA validada que està composta per les següents variables d'ús habitual en la pràctica diària en atenció primària: l'edat, el pes la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), la insuficiència cardíaca i les valvulopaties.

La diabetis es va associar amb un 11% d'augment de risc de FA incident. Dins de les característiques estudiades en pacients diabètics, la obesitat s'associa significativament (HR 1.41, IC 95% 1.22-1.64) a major incidència d'aquesta arítmia.

Les estatines es van associar a un 14% de reducció del risc d'incidència de FA en aquesta població hipertensa i sense malaltia isquèmica vascular. Per grups de risc de FA segons el model de predicció desenvolupat, aquesta associació quedà al límit de la significació estadística en el grup de més alt risc, que presenta un número necessari de persones a tractar en un any per evitar un cas de FA incident (NNT) de 335, mentre que fou no significativa en els altres dos grups.

CONCLUSIONS

En les persones a partir de 55 anys, hipertenses i sense malaltia isquèmica vascular prèvia,

-els factors de risc de FA es poden integrar en un model de predicció, que es compona de variables d'ús habitual a l'atenció primària.

-La diabetis presenta una associació modesta amb la FA. De les característiques estudiades en el subgrup amb diabetis, la obesitat es relaciona significativament amb major incidència de FA.

-L'inici del tractament amb estatines s'associa a una menor incidència de FA. Per grups de risc de FA, el benefici net de l'ús d'aquests fàrmacs es podria considerar en el grup de més alt risc, en què l'associació de les estatines amb la FA incident queda al límit de la significació estadística.

RESUMEN

INTRODUCCIÓNLa fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica y representa una importante carga médica, social y económica ya que disminuye la calidad de vida de los individuos y aumenta el riesgo de ictus, insuficiencia cardiaca,

demencia y mortalidad. Dado el gran impacto epidemiológico, que aumenta con la edad, cobra importancia el estudio de los factores de riesgo asociados y las medidas para su prevención. El análisis del riesgo de FA en ciertos grupos poblacionales permitiría individualizar las recomendaciones preventivas según las características de cada paciente.

Aunque el riesgo de FA asociado a la hipertensión se considera como intermedio, la hipertensión es uno de los factores de riesgo más prevalentes con los que el estudio de estos pacientes es de gran interés. Los pacientes diabéticos serían otro grupo a considerar, teniendo en cuenta su asociación controvertida con la FA por un lado, y la posibilidad de que la hipertensión explicara en parte esta potencial asociación, por otro.

Adicionalmente, e inicialmente limitadas en un contexto de hipercolesterolemia como hipolipemiantes, las estatinas se propusieron entre los fármacos para la prevención de FA. A pesar de la discrepancia de resultados en cuanto a su asociación con la FA, se considera razonable su uso después de cirugía coronaria. Sin embargo, otros grupos de interés han sido menos estudiados, como los hipertensos, y dentro de éstos los que no tienen antecedentes que indiquen prevención secundaria de enfermedad coronaria.

OBJETIVOS

- Analizar los factores de riesgo de FA en pacientes hipertensos sin enfermedad vascular previa.
- Analizar la asociación de la diabetes, el tiempo de evolución de la misma, el grado de control, el tratamiento farmacológico y el índice de masa corporal con la FA.
- Analizar la efectividad del tratamiento con estatinas en la prevención de FA.

METODOLOGÍA

Se diseñaron tres cohortes retrospectivas con los datos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en la Atención Primaria, que es una base de datos estructurada para la investigación, desde julio de 2006 hasta diciembre de 2013. Se estudió la población

hipertensa de ≥ 55 años sin antecedentes de cardiopatía isquémica, ictus ni enfermedad arterial periférica. Se imputaron los valores perdidos de varias variables en el periodo basal.

Para construir la función de riesgo de FA incidente se definieron una cohorte de derivación y de validación y se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, a partir de múltiples modelos iterativos utilizando la metodología *bootstrap*.

También se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para estimar los *Hazards Ratios* (HR) de FA según la condición diabética, y, en los pacientes diabéticos, para examinar los HR asociados a la duración de la diabetes, los niveles de hemoglobina A1c, el tratamiento farmacológico de la diabetes, y el índice de masa corporal.

La asociación del uso de las estatinas con la FA incidente se modeló con regresión de Cox, para toda la población estudiada, y también en función de grupos de riesgo de FA establecidos con el modelo de predicción resultante del primer objetivo.

RESULTADOS

La función de riesgo de FA se compuso por las siguientes variables de uso habitual en la práctica diaria en atención primaria: la edad, el peso, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la insuficiencia cardíaca y las valvulopatías.

La diabetes se asoció con un 11% de aumento de riesgo de FA incidente. Dentro de las características estudiadas en pacientes diabéticos, la obesidad se asocia significativamente (HR 1.41, IC 95% 1.22-1.64) a mayor incidencia de esta arritmia.

Se observó un 14% de reducción relativa en el riesgo de FA incidente en la población hipertensa y sin enfermedad isquémica vascular usuaria de estatinas en comparación a los no usuarios de estatinas. Por grupos de riesgo de FA según el modelo de predicción desarrollado, esta asociación quedó al límite de la significación estadística en el grupo de más alto riesgo, que presenta un número necesario de personas a tratar en un año para evitar un caso de FA incidente (NNT) de 335, mientras que fue no significativa en los otros dos grupos.

CONCLUSIONES

En las personas de ≥ 55 años, hipertensas y sin enfermedad isquémica vascular previa,

- los factores de riesgo de FA se pueden integrar en un modelo de predicción que se compone de variables de uso habitual en la atención primaria.

- La diabetes presenta una asociación moderada con la FA. De las características estudiadas en el subgrupo de pacientes diabéticos, la obesidad se relaciona significativamente con una mayor incidencia de FA.

-El inicio del tratamiento con estatinas se asocia a una menor incidencia de FA. Por grupos de riesgo de FA, el beneficio neto del uso de estos fármacos se podría considerar en el grupo de más alto riesgo, en el que la asociación de las estatinas con la FA incidente queda al límite de la significación estadística.

SUMMARY

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in clinical practice and it conveys an important medical, social and economical burden, because it is related to impaired quality of life and increased stroke, heart failure, dementia, and mortality risk. Given its epidemiologic impact, that increases with age, the study of its risk factors and preventative measures play an important role. Risk AF analysis in certain population groups would allow patient tailored recommendations according to individual characteristics.

Even though the risk associated to hypertension is considered intermediate, it is the most prevalent risk factor, thus the study of these patients becomes central. Another group of population to consider would be diabetic patients, considering its controversial association with AF, and the possibility that hypertension might explain part of such association.

Statins were initially used as lipid-lowering agents in the context of hypercholesterolemia, but it has been suggested they could be of use in AF prevention. The results on the association of statins with AF have given conflicting results, but its use after coronary surgery could be considered. But other groups of interest have been less studied, hypertensive patients amongst them, and within this group, those with no history of comorbidities that may indicate secondary prevention of coronary heart disease.

OBJECTIVES

- To analyse AF risk factors in hypertensive patients with no previous ischemic vascular disease.
- To analyse the association of diabetes, its duration, its metabolic control, its pharmacological treatment, and the body mass index of diabetic patients with AF.
- To analyse the statin treatment effectiveness in AF prevention.

METHODS

We defined three historical cohorts with the Information System for Research Development in Primary Care, a database that is specifically structured for research purposes, from July 2006 through December 2013. We studied hypertensive population ≥ 55 years old with no history of ischemic heart disease, stroke, or peripheral artery disease. Missing values of continuous variables were imputed at baseline.

To build the incident atrial fibrillation risk function, a derivation and a validation cohort were defined and the risk function was built using a Cox proportional hazards model, from multiple bootstrap modeling.

Cox proportional hazards model was also used to study AF incidence according to the diabetic condition. Within the diabetic subpopulation we also studied AF incidences according to diabetes duration, haemoglobin A1c, diabetes pharmacological treatment, and body mass index.

The association of statin use with incident AF was examined with another Cox regression for the whole studied population, and by risk strata defined with the previously developed model.

RESULTS

A validated risk function to predict AF is presented. It is integrated by variables routinely used in Primary Care settings: age, weight, chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, and valvular heart disease.

To suffer from diabetes was associated with an 11% of increased risk of incident AF in hypertensive population with no ischemic vascular disease. Within the studied characteristics in diabetic patients, obesity significantly associated (HR 1.41, IC 95% 1.22-1.64) with a higher incidence of this arrhythmia.

Statins associated with a 14% of incident AF risk reduction in this hypertensive population with no ischaemic vascular disease. When examining the risk groups according to the previously developed prediction model, such association was at the limit of statistical significance in the highest risk group, with a number necessary to treat in one year to prevent one case of new-onset AF (NNT) of 335, but it was non-significant in the other two risk groups.

CONCLUSIONS

In a population aged ≥ 55 years old, hypertensive, with no ischemic vascular disease,

-AF risk factors can be fit in a prediction model, with variables routinely used in Primary Care settings.

-Diabetes is modestly associated with AF. Of the studied characteristics within the diabetic subgroup, obesity significantly associates with higher AF incidence.

-Statin treatment initiation is associated with lower incidence of AF. When examining risk groups, the net benefit from the use of these agents could be considered in the highest risk group, in which the association of statines with AF incidence is placed at the limit of the statistical significance.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. DEFINICIÓ I CONSEQÜÈNCIES DE LA FIBRIL·LACIÓ AURICULAR

La fibril·lació auricular (FA) és una arítmia supraventricular caracteritzada per una incoordinada activació de les aurícules cardíques i, consegüentment, per una contracció auricular inefectiva (1).

En condicions fisiològiques, la freqüència cardíaca és controlada pel node sinoatrial, el qual s'adapta amb precisió a les necessitats metabòliques, requerint des d'uns 60 batecs per minut en repòs fins a 180-200 batecs per minut en esforç màxim (o alts nivells d'stress) (2).

Durant la FA, el node sinoatrial perd el control del ritme cardíac, degut a despolaritzacions desorganitzades de les aurícules cardíques, enviant aquestes 400-600 impulsos per minut (2,3). La limitada capacitat del node aurículo-ventricular per transportar l'impuls elèctric actua de filtre de conducció, evitant que es doni una ràpida contracció ventricular tal que resultaria inefectiva i conduiria a una mort ràpida (2). Tot i així, la freqüència ventricular resultant d'una FA pot arribar als 150 batecs per minut, el qual podria descompensar malalties cardíques subjacents, altrament compensades (4,5).

L'electrocardiograma (ECG) de la FA es caracteritza per intervals R-R irregulars, quan la conducció aurículo-ventricular està intacta; substitució de les ones P per oscil·lacions ràpides o ones fibril·latòries; i activitat auricular irregular (1,6).

Les conseqüències hemodinàmiques de la FA depenen d'una combinació variable entre el control subòptim de la freqüència ventricular (o bé massa ràpid, o bé massa lent), la pèrdua de la contracció auricular coordinada, la variabilitat en l'ompliment ventricular batec a batec, i l'activació simpàtica (1,2). Les conseqüències per als pacients a nivell individual varien des de l'absència de símptomes fins a fatiga, palpitations, dispnea, hipotensió, síncope o insuficiència cardíaca; essent la fatiga el símptoma més freqüent de la FA (1). L'aparició d'aquesta arítmia sovint s'associa amb exacerbacions de cardiopaties subjacents que hi

pogué haver (5). Exemples en són aquells pacients inicialment asimptomàtics que podrien evolucionar a una disfunció ventricular induïda per taquicàrdia i insuficiència cardíaca (cardiomiopatia induïda per taquicàrdia) quan la freqüència cardíaca no es controla adequadament (2,5). A més, la formació de trombes auriculars confereix als pacients amb FA un risc augmentat d'accident vàsculo-cerebral i/o tromboembolisme perifèric (1,7).

La freqüència ventricular està determinada (en absència de vies accessòries aurículo-ventriculars) per la capacitat de conducció i les propietats refractàries del node aurículo-ventricular i per la seqüència de fronts d'ona que es propaguen fins al node aurículo-ventricular (8). En les cèl·lules d'aquest node, els canals de calci tipus L són els principals implicats en el corrent de despolarització. L'estimulació dels receptors beta-adrenèrgics accelera la conducció nodal, mentre que aquesta és enlentida quan hi ha estimulació vagal – per tant, l'activació simpàtica i la inhibició vagal acceleren la freqüència ventricular. Cada front d'ona d'estimulació auricular que despolaritza el node aurículo-ventricular deixa les cèl·lules d'aquest node en període refractari durant un temps, evitant que els impulsos immediatament subseqüents es propaguin a través del node (1).

La pèrdua de contracció auricular pot disminuir la despesa cardíaca, sobretot quan l'ompliment ventricular en diàstole es troba dificultat per estenosi mitral, hipertensió, cardiomiopatia hipertròfica o cardiomiopatia restrictiva (9,10). Després de la restauració del ritme sinusal, alguns pacients no recuperen la funció mecànica auricular, segurament com a conseqüència de remodelatge o malaltia auricular subjacents, i de la durada de la FA (1,11).

La contracció ventricular no és constant durant la FA degut a que el temps d'ompliment en diàstole és variable (12). La despesa cardíaca disminuiria i les pressions d'ompliment augmentarien, comparat amb una situació amb ritme regular a la mateixa freqüència cardíaca de mitjana (13). Finalment, els intervals R-R irregulars promourien també l'activació simpàtica (1,14).

La FA es pot donar aïlladament o associada a altres arítmies, sobretot el flutter auricular. El flutter auricular es caracteritza per un patró de dents de serra d'activació auricular regular (ones f) a l'ECG (15). Sense tractar, la freqüència auricular en el flutter auricular va dels 240 als 320 batecs per minut, però com que normalment es dona amb un bloqueig 2:1 aurículo-ventricular, la freqüència ventricular resultant ronda els 150 batecs per minut. El flutter auricular pot degenerar a FA i la FA pot convertir-se a flutter auricular. Es pot donar una activació variable de l'activació de l'aurícula que es veuria reflectida en un patró electrocardiogràfic fluctuant entre FA i el flutter auricular. Altres arítmies que podrien al seu torn generar FA inclouen les taquicàrdies auriculars focals, taquicàrdies aurículo-ventriculars amb reentrada.

1.2. EPIDEMIOLOGIA DE LA FA

La FA representa una càrrega important per als sistemes de salut. Múltiples estudis, sobretot de població europea i americana han intentat de definir amb precisió la prevalença i incidència actuals de FA i projectar aquesta informació sobre les dades demogràfiques per estimar i anticipar les necessitats de prestació d'assistència sanitària amb la conseqüent assignació de recursos en relació a aquesta arítmia.

1.2.1. Incidència i prevalença de FA

Tot i que les taxes d'incidència varien amplament segons les poblacions estudiades, aquesta es trobaria entre 0.8 a 28.3 casos per 1000 persones-any (16). En africans americans, la incidència de FA sembla que és més baixa, tot i la major prevalença de factors de risc de FA. Quant a la prevalença global de FA, aquesta està sobre l'1-2% en la població general (16-18). Tant la prevalença com al incidència de la FA depenen de l'edat. La densitat d'incidència augmenta des de <0.5 a 2, 3 a 9, i 10 a 39 casos per 1000 persones-any als 50, 65, i 80 anys, respectivament. Les xifres corresponents de prevalença augmenten de <0.5 a l'1%, de l'1 al 4%, i del 6 al 15% respectivament (16).

Pel que fa a les tendències al llarg del temps, les anàlisis mostren taxes d'incidència relativament estables. En canvi, la prevalença de FA continua augmentant. El factor demogràfic predominant que augmenta la prevalença seria l'envelliment poblacional (a occident); també podria atribuir-se a una lleugera millora en la supervivència relacionada amb la FA, la qual està relacionada amb una millor detecció i tractament de trastorns subjacents, com la hipertensió, cardiopatia isquèmica, i insuficiència cardíaca (16).

És molt probable que aquestes xifres subestimïn la càrrega real de la FA. S'estima que entre un quart i dos terços de la població amb aquesta arítmia té el tipus paroxíctic, el qual no va ser tingut en compte en els estudis epidemiològics inicials, que es basaven en poblacions amb FA permanent diagnosticada per electrocardiograma. A més, les estimacions de la prevalença de FA basades en la seva presentació simptomàtica també són part d'aquesta qüestió, ja que la FA s'estima silent des d'un $\leq 5\%$ a un 35% de pacients (16).

1.2.2. Càrrega mèdica, social, i econòmica de la FA

Les característiques epidemiològiques de la FA i les seves conseqüències il·lustren la gran càrrega mèdica, social i econòmica que aquesta arítmia comporta (19). S'ha estimat que el risc de patir una FA a partir dels 40 anys és del 26% en homes i del 23% en dones (20).

La càrrega mèdica que comporta la FA es veu reflectida en les implicacions principals d'aquest trastorn del ritme. El risc d'ictus està augmentat per 5 en pacients amb FA. A més, el risc d'ictus atribuïble a FA augmenta molt amb l'edat, essent en pacients de 50 a 59 anys d' 1.5% , mentre que en pacients de 80 a 89 anys és de més del 20% (21). A més, els ictus relacionats amb la FA acostumen a ser més greus que els que no hi estan relacionats (1). La FA també s'associa a un increment per 3 del risc d'insuficiència cardíaca i a un risc doblat de demència i mortalitat (1). Els pacients amb FA reben hospitalització el doble de vegades que els pacients sense aquest trastorn del ritme, i tenen 3 vegades més probabilitats d'haver de ser hospitalitzats en múltiples ocasions. Un cop admesos, els pacients amb FA presenten un 2.1% de mortalitat, aquesta xifra es redueix fins al 0.1% and pacients admesos que no tenien FA (1).

Les conseqüències i els trastorns associats a la FA comporten una càrrega social directa, si tenim en compte el risc augmentat d'ictus i l'empitjorament de la qualitat de vida després d'aquest, i la major gravetat de l'afectació neurològica; la probable disminució de la capacitat de fer exercici físic (6), la major freqüència i durada de les hospitalitzacions, i el major risc de mortalitat (22).

A més, cal tenir en compte el cost econòmic de l'atenció de les persones que pateixen aquesta arítmia. A Espanya es pot estimar el cost anual de la FA en 1545 milions d'euros (si tenim en compte la mitjana del cost d'admissió hospitalària d'un pacient per FA, l'estimació de la prevalença del 5.5% en persones de 55 anys o més, i la demografia poblacional) (23). Als Estats Units, s'estima que l'atenció d'un pacient amb FA costa 8700 dòlars més per any que un pacient sense FA (1). Aquestes xifres s'han de considerar dins del mencionat context d'augment de prevalença de FA, que prediu doncs un augment dels costos a nivell mèdic, social i econòmic relacionats amb aquesta arítmia.

1.3. TIPUS DE FA

En funció de la seva presentació clínica i durada, es distingeixen diversos tipus de FA: FA diagnosticada per primera vegada, FA paroxística, FA persistent i FA permanent (6). La FA diagnosticada per primera vegada s'adscriu a tot pacient a qui es detecta un primer episodi de AF, independentment de la durada i gravetat d'aquest(6); així es reconeix la incertesa sobre la durada de l'episodi i sobre episodis previs no detectats(15). La FA paroxística es defineix quan aquesta s'auto-limita en menys de 7 dies, tot i que normalment es detura en 48 hores - un període finestra passat el qual la conversió espontània és poc probable. La FA persistent, en canvi, dura més de 7 dies o requereix cardioversió (6); s'anomena FA persistent de llarga durada a aquella que dura 1 any o més i sobre la qual s'adopta una estratègia de control del ritme (6). Finalment, la FA permanent es designa quan el pacient i el clínic prenen la decisió conjunta de no realitzar intervencions per restaurar i/o mantenir el ritme sinusal (6). Així, l'acceptació de la FA representa una actitud terapèutica per part del pacient i el clínic, més

que no pas un atribut fisiopatològic inherent a la FA. Aquesta acceptació de la FA pot canviar per adaptar-se a l'evolució dels símptomes, l'eficàcia de les intervencions terapèutiques i les preferències del pacient i del clínic(1). Si s'adoptés una estratègia de control del ritme, llavors l'arítmia es redesigna com a FA persistent de llarga durada (6). Les categories de FA esmentades no són mútuament excloents en un pacient donat, però quant a les categories paroxística i persistent, és pràctic categoritzar els pacients d'acord amb la seva presentació més freqüent (15).

La FA tendeix a progressar des d'episodis ocasionals i de curta durada cap a episodis més freqüents i de més llarga durada en la majoria dels pacients, perquè les condicions que promouen i remodelen la FA nodreixen el substrat que la fomenta i la manté. No obstant això, un primer episodi de FA tant pot ser el primer de diversos atacs recurrents, com persistir i finalment ésser classificada com a permanent (6). La Figura 1 (1) mostra un esquema que simplifica els tipus de FA.

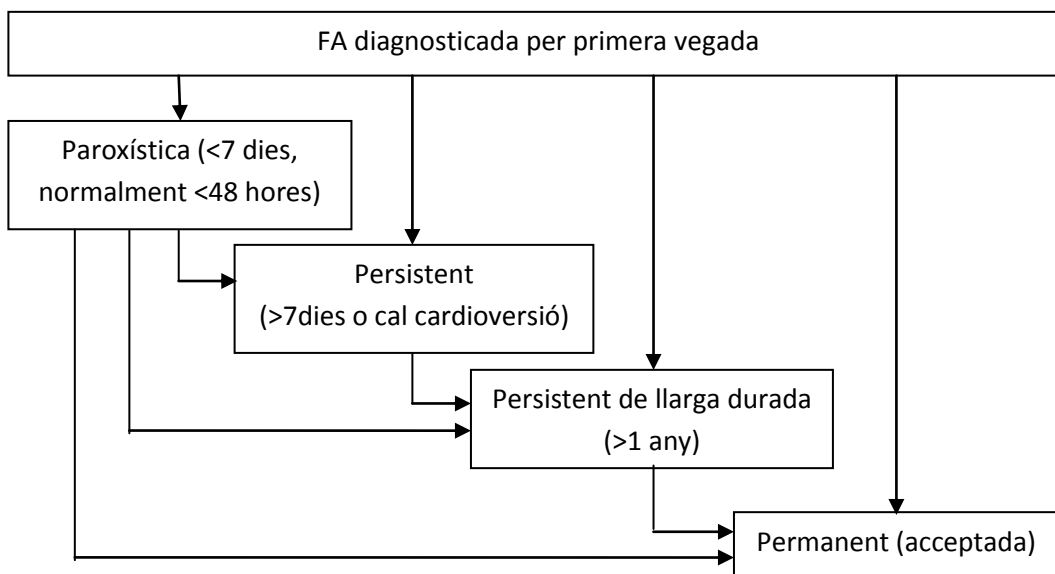


Figura 1. Tipus de FA. L'arítmia tendeix a progressar de paroxística a persistent, persistent de llarga durada i amb el temps AF permanent. La FA diagnosticada per primera vegada tant pot ser el primer episodi d'una sèrie d'atacs recurrents, o passar a ser considerada permanent(6).

El terme 'FA no-valvular' es refereix per convenció als casos en que l'arítmia es dona en absència de valvulopatia reumàtica mitral, reparació de vàlvula mitral, o vàlvula cardíaca protèsica (1).

Aquesta classificació és útil per a l'abordatge clínic de pacients amb FA, sobretot quan els símptomes relacionats també es tenen en consideració. A més, les decisions terapèutiques requereixen una avaluació curosa de factors addicionals i comorbiditats de cada pacient (6). Si la FA és secundària a cirurgia cardíaca, pericarditis, infart de miocardi, hiperteroidisme, embòlia pulmonar, malaltia pulmonar, o altres causes que siguin reversibles, el tractament es dirigeix cap al trastorn subjacent, a més de cap a l'arítmia.

La FA silenciosa (asimptomàtica) es pot manifestar com una complicació relacionada amb la FA (accident isquèmic vàsculo-cerebral o taquicardiomiopatia) o pot ser una troballa en un electrocardiograma oportunístic. La FA silenciosa es pot presentar com a qualsevol de les formes temporals de FA (6).

Finalment, el terme 'FA aïllada' s'aplicava de manera heterogènia a individus joves (menors de 60 anys) sense evidència clínic ni ecocardiogràfica de malaltia cardiopulmonar, hipertensió o diabetes mellitus. Aquests pacients tenen un pronòstic favorable quant al tromboembolisme i la mortalitat (15). Amb el temps, els pacients poden perdre la categoria de FA aïllada, degut a l'envelliment o al desenvolupament d'anomalies cardíques com l'engrandiment de l'aurícula esquerra; i en consonància augmenten els riscos de tromboembolisme i mortalitat (15). Però les definicions d'aquesta condició són variables, i per tant es considera que 'FA aïllada' es presta potencialment a confusió i es recomana que no s'usi com a orientatiu per guiar decisions terapèutiques (1).

1.4. FISIOPATOLOGIA de la FA

La FA es dona quan certs anomalies estructurals i/o electrofisiològiques alteren el teixit atrial fomentant la formació i/o propagació anormal de l'impuls elèctric (15). Aquestes anomalies són causades per diversos mecanismes fisiopatològics, de manera que la FA representa un fenotipus final comú on desemboquen múltiples vies i mecanismes.

1.4.1. Anomalies estructurals

Qualsevol noxa sobre l'arquitectura auricular incrementa potencialment la susceptibilitat de patir FA. Així, les alteracions que promouen la FA inclouen inflamació, fibrosi i hipertròfia; i es donen sobretot en el marc de cardiopaties subjacents associades a hipertensió, malaltia de l'artèria coronària, valvulopatia, cardiomiopaties, i insuficiència cardíaca, les quals tendeixen a augmentar la pressió a l'aurícula esquerra, causar-ne dilatació a i alterar-ne la tensió parietal. També pot promoure la FA la isquèmia atrial en el context de malaltia de l'artèria coronària i de malalties infiltratives (com l'amiloïdosi, l'hemocromatosi i la sarcoïdosi). A més, també poden promoure la FA factors extracardíacs que tenen efectes fisiopatològics sobre l'estructura i/o funció de les cèl·lules atrials; i que inclouen la hipertensió, l'apnea del son, la obesitat, la presa d'alcohol/altres drogues i l'hipertiroïdisme (1).

La inflamació (associada per exemple a pericarditis i a cirurgia cardíaca) estaria relacionada amb la FA i es correlacionaria amb un augment de les concentracions plasmàtiques de proteïna C-reactiva (24). A més, la inflamació, així com l'edat, l'stress ambiental i l'activació del sistema renina-angiotensina-aldosterona poden causar dany oxidatiu sobre l'aurícula (1).

La fibrosi miocàrdica és freqüent en la FA. Les aurícules són més sensibles a senyals profibròtics i contenen més fibroblasts que els ventricles. Múltiples factors profibròtics que s'acaben generant pel sistema renina-angiotensina-aldosterona, activat per l'estirament auricular. La fibrosi atrial també pot estar promoguda per mecanismes addicionals, incloent-hi processos inflamatoris i factors genètics (1).

L'excés de proteïna de la matriu extra-cel·lular per l'augment de dipòsits de teixit connectiu pot interrompre la continuïtat longitudinal dels feixos musculars cardíacs, resultant en un enlentiment i bloqueig de la conducció que ajuden a iniciar i mantenir circuits de re-entrada. A més els fibroblasts poden interactuar elèctricament amb els cardiomiòcits: poden frenar la conducció, ja que representen una embornal de corrent inexcitable. A més, com que estan menys polaritzats que els cardiomiòcits, els fibroblasts poden promoure la despolarització fase 4 (desembocant en despolarització espontània), poden despolaritzar el potencial de membrana de repòs del cardiomiòcit, i escurçar la durada del potencial d'acció (afavorint la re-entrada) (16). Així, la remodelació estructural comporta dissociació elèctrica entre els feixos musculars i heterogeneïtats de conducció locals, facilitant l'inici i perpetuació de la FA. Aquest substrat electroanatòmic permet la generació de múltiples circuits de reentrada que poden estabilitzar l'arítmia (6).

En la FA es dona també una pèrdua de miòcits, degut a dipòsits de glucogen, alteracions mitocondrials, i anomalies de les unions-gap que causen necrosi cel·lular i apoptosi. Aquestes anomalies estructurals poden alterar la conducció de l'impuls i/o el període refractari de manera heterogènia (1).

1.4.2. Mecanismes electrofisiològics

S'han proposat diverses hipòtesis per explicar els mecanismes electrofisiològics que inicien i mantenen la FA. A més, és probable que múltiples mecanismes coexisteixin en un mateix pacient.

1.4.2.1. Desencadenants de FA

La FA és sovint iniciada per descàrregues focals ectòpiques. Les mànegues de miocardi que s'extenen cap a les venes pulmonars són la localització més freqüent d'aquests focus d'estimulació ràpida. Així, l'aïllament de les venes pulmonars és fonamental en les estratègies d'ablació per catèter. La naturalesa aritmogènica d'aquest teixit ve donada pels trets anatòmics i electrofisiològics particulars de les venes pulmonars i de les unions d'aquestes

amb les aurícules. Les fibres atrials miocàrdiques estan orientades en direccions disperses, amb variabilitat anatòmica considerable entre individus. A més, els miòcits de les venes pulmonars tenen uns potencials de repòs relativament despolaritzats (que provoquen una inactivació dels canals de sodi), i uns potencials d'acció escurçats; una automaticitat anòmala que podria promoure descàrregues ràpides focals (1).

A banda de les venes pulmonars, es poden trobar focus de descàrrega ectòpics en altres localitzacions, incloent-hi la part posterior de l'aurícula esquerra, el lligament de Marshall (25), el sinus coronari, la vena cava, el septum i els apèndix (1).

El maneig anòmal del calci intracel·lular també podria tenir un paper en la FA, ja que la fuga de calci des del reticle sarcoplasmàtic pot desencadenar postdespolaritzacions retardades (1,26).

1.4.2.2. Manteniment de la FA

Les teories que explicarien la perpetuació de la FA inclouen 1) petites ones, 'wavelets', múltiples i independents de reentrada, associades amb conducció heterogènia i amb refractarietat; 2) múltiples focus de descàrrega ràpida, que poden ser responsables d'activitat provinent del plexe ganglionar cardíac; 3) rotors: circuits de reentrada en espiral.

Amb un sol focus o excitació d'un rotor, els fronts de descàrrega poden trobar teixit en període refractari i dividir-se mentre es propaguen, resultant en una conducció irregular o fibril·latòria. Durant la FA es poden donar descàrregues focals ràpides i reentrada alhora.

Aquests suposats mecanismes han dirigit el desenvolupament dels tractaments, particularment de les estratègies de prevenció (1).

1.4.2.3. Paper del sistema nerviós autònom

L'estimulació autonòmica pot provocar FA (entre altres arítmies). L'acetilcolina activa un canal específic de potassi, que heterogèniament escurça la durada del potencial d'acció auricular i el període refractari, augmentant la susceptibilitat a fenòmens de reentrada.

L'estimulació simpàtica augmenta el calci intracel·lular, promovent l'automatisme i l'activitat de descàrrega. En alguns pacients amb estructura cardíaca normal, pateixen "AF mediada vagalment", ja que aquesta es precipita durant condicions de predomini del to parasimpàtic, com ara durant la son, o després de menjar. Finalment, la FA podria estar també relacionada amb el plexe de ganglis autonòmics que constitueixen el sistema nerviós autònom cardíac, i que es troben situats en el teixit gras epicàrdic prop de la unió de les venes pulmonars amb l'aurícula esquerra i el lligament de Marshall (1).

1.4.3. Altres mecanismes fisiopatològics

1.4.3.1. Remodelatge per taquicàrdia auricular

La fibril·lació auricular, independentment del mecanisme que la generi, indueix certes modificacions en les aurícules cardíques que afavoreixen la perpetuació de l'arítmia, fins i tot en absència dels factors que l'han iniciada: és el concepte remodelació auricular, que pot ser tant elèctric com estructural (27) –'AF begets AF'–; que explicaria tant la freqüent progressió de la malaltia de paroxística a persistent amb el temps, com la millor resposta a la cardioversió i subsegüent manteniment del ritme sinusal en FA de <6 mesos de durada (1).

1.4.3.2. El sistema renina-angiotensina-aldosterona

El miocardi atrial sintetitza angiotensina II, enzim convertidor de l'angiotensina i aldosterona, els quals augmenten durant una situació de taquicàrdia i de FA. L'activació del sistema renina-angiotensina-aldosterona promou els efectes estructurals i probablement també electrofisiològics sobre l'aurícula i el ventricle que augmenten la susceptibilitat a l'arítmia. A més dels efectes hemodinàmics adversos, es relaciona amb augment del calci intracel·lular, hipertròfia, apoptosi, inflamació, estrés oxidatiu, fibrosi i una possible modulació dels canals iònics. Variants del gen de l'enzim convertidor de l'angiotensina que augmenta les concentracions d'angiotensina II en plasma poden elevar el risc de FA, mentre que la sobreexpressió d'enzim convertidor de l'angiotensina causa dil·latació auricular, fibrosi i susceptibilitat augmentada a la FA. Finalment, l'aldosterona té un paper important en la

inflamació i fibrosi mediades per angiotensina II, com es reflecteix en l'augment d'incidència de FA en pacients amb hiperaldosteronisme primari (1).

1.5. CRIBRATGE DE FA

El diagnòstic de la FA abans que es presenti en forma de complicacions és una prioritat, sobretot cares a la prevenció d'accidents vasculars cerebrals (28). Es recomana, en persones a partir de 65 anys, cribatge oportunístic de FA per palpació de pols -seguit d'electrocardiograma per confirmar-la en cas de sospita-, per a la detecció precoç de FA ja que fins i tot episodis curts de FA asimptomàtica comporten un risc augmentat d'accident vascular cerebral (29).

1.6. ABORDATGE INICIAL DE LA FA

El diagnòstic de FA en una persona es basa en la història clínica i exploració física, i es confirma electrocardiogràficament (nivell de recomanació IC) (1)).

El maneig agut dels pacients amb FA s'ha de concentrar en alleujament dels símptomes i avaluació del risc associat a la FA, i hauria d'incloure l'avaluació de tals símptomes amb la puntuació de l'*European Heart Rhythm Association* (EHRA), estimació del risc tromboembòlic, cerca de les condicions que predisposen a aquesta arítmia, i de les seves complicacions (6).

1.6.1. Història clínica, exploració física i electrocardiograma

La història clínica d'un pacient amb FA de sospita o coneguda ha de ser exhaustiva i registrar si el ritme durant l'episodi es nota regular o irregular; el tipus de FA: si els episodis són freqüents o infreqüents i si duren molt o poc; factors precipitants, com l'exercici, emocions, o presa d'alcohol; malalties cardíques i extra-cardíques associades i factors de risc potencialment reversibles (com hipertensió, malaltia de l'artèria coronària, insuficiència cardíaca, malaltia vascular perifèrica, malaltia cerebro-vascular, diabetis o malaltia pulmonar crònica); anàlisi del risc tromboembòlic; antecedents familiars de FA; tractaments previs (1,6).

També cal avaluar els símptomes durant els episodis incloent-hi la determinació de la puntuació de l' EHRA (6): EHRA I: “sense símptomes”;II “amb símptomes moderats”, però sense afectació de les activitats quotidianes; III “amb símptomes greus”, i afectació de les activitats quotidianes; IV “símptomes incapacitants”, amb activitats quotidianes interrompudes (6). La puntuació EHRA només considera els símptomes atribuïbles a FA que reverteixen o es redueixen al restaurar-se el ritme sinusal o amb un control efectiu de la freqüència cardíaca.

L'exploració física suggereix FA si es troba un pols irregular, pulsacions irregulars venoses jugulars, variació en la intensitat del primer soroll cardíac, o absència d'un quart soroll existent prèviament durant el ritme sinusal. El pols en el flutter auricular és sovint regular i ràpid, i les oscil·lacions venoses corresponents poden ser visibles en el pols jugular (1).

L'electrocardiograma o altres proves electrocardiogràfiques també pot mostrar signes de cardiopatia estructural (infart de miocardi –agut o previ-, hipertròfia del ventricle esquerre, bloqueig de branca o pre-estimulació ventricular, cardiomiopatia, o isquèmia).

1.6.2. Proves diagnòstiques addicionals

Inicialment, cal establir el moment d'inici de l'episodi d'arítmia per definir-ne el tipus. La majoria de pacients amb FA de menys de 48 hores de durada es poden cardiovertir amb heparina de baix pes molecular, per controlar el risc d'accident vascular cerebral. Si la durada de la FA és de més de 48 hores o hi ha dubtes sobre la seva durada, una ecocardiografia transesofàgica pot descartar l'existència d'un trombe intracardíac previ a la cardioversió, tot i que pot ser difícil de realitzar en pacients en situació de distress agut, o pot no estar disponible a urgències (tot i que una ecocardiografia transtoràcica pot aportar informació útil per prendre decisions clíniques, no pot excloure trombes a l'apèndix de l'aurícula esquerra).

Els pacients amb FA i signes d'insuficiència cardíaca aguda requereixen un control de la freqüència urgent i sovint cardioversió. En pacients hemodinàmicament compromesos cal realitzar també una ecocardiografia urgent per examinar el ventricle esquerre, la funció valvular, i la pressió al ventricle dret.

Els pacients amb accident vascular cerebral, o amb accident isquèmic transitori requereixen un diagnòstic immediat, normalment amb una tomografia computeritzada d'emergència i una revascularització cerebral adequada. Cal estudiar el risc d'accident vascular cerebral dels pacients. La majoria dels que presenten FA aguda necessitaran anticoagulació a menys que tinguin un risc molt baix de complicacions tromboembòliques i no requereixin cardioversió (per exemple en el cas que la FA acabi en 24-48 hores).

Després del maneig inicial de símptomes i complicacions, cal cercar les causes subjacents de FA. L'ecocardiografia és útil per detectar malaltia auricular, ventricular i valvular, així com cardiopatia congènita (poc freqüent). Els tests de funció tiroïdal (normalment els nivells en sèrum de hormona estimulant de la tiroïde), recompte de cèl·lules sanguínies i fòrmula, creatinina en sèrum, proteïnúria, mesura de la pressió arterial, test per a diabetis mellitus (normalment mesura de la glucèmia en dejú) són útils. En pacients seleccionats es pot considerar un test serològic de funció hepàtica. Un test d'*stress* és raonable en pacients amb signes o factors de risc de malaltia arterial coronària. Finalment, els pacients amb signes persistents de disfunció del ventricle esquerre o signes d'isquèmia miocàrdica són candidats a angiografia coronària.

1.7. PROFILAXI TROMBOEMBÒLICA EN LA FA

En pacients amb FA, cal individualitzar la teràpia anti-trombòtica en base a decisions compartides amb el pacient després de discutir els seu risc d'accident vàsculo-cerebral i hemorràgic, i les seves preferències (Recomanació de classe I, nivell d'evidència C) (1).

La selecció de teràpia anti-trombòtica hauria de basar-se en el risc tromboembòlic, independentment del si la FA és paroxística, persistent o permanent (Recomanació de classe I, nivell d'evidència B) (1).

1.7.1. Escales d'avaluació del risc tromboembòlic

Per a l'avaluació del risc tromboembòlic en pacients amb FA, es recomana la puntuació CHA₂DS₂-VASc, que inclou insuficiència cardíaca congestiva amb disfunció sistòlica moderada-greu/disfunció ventricular esquerra, hipertensió, edat igual o major de 75 anys (doble puntuació), diabetis, accident vàsculo-cerebral –ictus- (doble puntuació), malaltia vascular (la qual engloba infart de miocardi, placa aòrtica, i malaltia vascular perifèrica), edat de 65 a 74 anys, i sexe femení (29) (recomanació de classe I, nivell d'evidència B) (1)). Aquesta puntuació ha suplantat l'anterior, el CHADS₂ (30), que inclou insuficiència cardíaca congestiva, hipertensió, edat igual o major de 75 anys, diabetis, ictus (doble puntuació). Tot i que el CHADS₂ era una puntuació molt senzilla, actualment es considera limitada, no només perquè no inclou certs factors de risc que cal considerar, sinó perquè una puntuació de 0 no identifica amb fiabilitat els pacients amb un risc tromboembòlic baix (6)

En pacients amb FA no-valvular i puntuació CHA₂DS₂-VASc de 0, es considera raonable ometre la teràpia anti-trombòtica (recomanació de classe IIa, nivell d'evidència B) (1). Aquest criteri es faria extensiu a les pacients que tenen el sexe femení com a únic factor de risc a la puntuació CHA₂DS₂-VASc (29).

Els pacients amb insuficiència renal greu presenten un alt risc d'ictus isquèmic, però també d'hemorràgia greu, d'events coronaris i de mortalitat. Però aquests pacients no han estat estudiats pròpiament i han estat exclosos dels assajos clínics (29), per tant, presenten particularitats pel que fa a recomanacions per a tromboprofilaxi.

1.7.2. Escales d'avaluació del risc hemorràgic

La trombopprofilaxi ha d'equilibrar el risc d'ictus isquèmic amb el risc d'hemorràgia major, especialment intracranial, que és la complicació més temuda de la teràpia anticoagulant per l'alt risc de mortalitat i discapacitat que comporta (31). Per avaluar el risc d'hemorràgia es recomana la puntuació HAS-BLED, que inclou hipertensió, funció renal/hepàtica anòmala, ictus isquèmic, antecedents d'hemorràgia o predisposició a aquesta, l'*International Normalized Ratio* (INR), envelliment (inclou edat >65 anys, fragilitat, etc), i consum d'alcohol/drogues concomitant. Aquesta escala és de preferència per davant de la HEMORR₂HAGES (32)(que inclou malaltia renal o hepàtica, abús d'etanol, malignitat, edat (≥75 anys), funció o recompte plaquetar disminuïts, risc de ressagnat, hipertensió –no controlada-, anèmia, factors genètics, risc de caiguda excessiu, i accident vàsculo-cerebral) que es considera més complicada, i de la ATRIA (que inclou anèmia, malaltia renal greu –per exemple taxa de filtració glomerular <30 ml/min o dependent de diàlisi-, edat ≥75anys, hemorràgia prèvia, i hipertensió) (33), que es considera menys pràctica (34).

L'ús del HAS-BLED doncs, pot ajudar a identificar factors de risc d'hemorràgia modificables que cal abordar, però no s'hauria d'utilitzar com a única eina per excloure pacients de la teràpia anticoagulant (29,35). Més aviat proporciona eines per valorar la relació risc/benefici en la prevenció dels ictus isquèmics versus els hemorràgics, a més de tenir en compte els valors i preferències del pacient, per emfatitzar la correcció dels factors de risc d'hemorràgia modificables, i per identificar aquells pacients sobre els quals cal extremar les precaucions en l'administració de la trombopprofilaxi i sobre els quals són imperatius el seguiment i revisió regulars (35). Els riscos absoluts ictus isquèmic/tromboembolisme i hemorràgia i el benefici clínic net per a cada pacient hauria de guiar teràpia anti-trombòtica(recomanació de classe I, nivell d'evidència A) (per exemple en estrats de risc que presenten un petit increment absolut de casos d'hemorràgia però una reducció absoluta molt major del risc d'ictus isquèmic amb warfarina) (29). De totes maneres, falta unanimitat a favor de l'ús de la puntuació HAS-BLED,

ja que hi ha qui considera que, juntament amb l'HEMORR₂HAGES i l'ATRIA, totes tres escales de puntuació tenen una capacitat predictiva moderada (1).

1.7.3. Valoració del risc tromboembòlic versus l'hemorràgic

L'abordatge de la tromboprofilaxi en la FA s'iniciaria distingint si aquesta és valvular, i donat el cas iniciant tractament amb antagonistes de la vitamina K, o no. En la FA no valvular s'avaluaria el risc d'accident vàsculo-cerebral amb el l'escala de puntuació CHA₂DS₂-VASc. Es considera la omisió de la teràpia anti-trombòtica quan aquesta puntuació és 0 (o bé 1 perquè es tracta d'una dona), o bé la teràpia anti-trombòtica està contraindicada. En els altres casos s'avaluaria el risc d'hemorràgia prèviament a la indicació de tractament anti-trombòtic (recomanació de classe I, nivell d'evidència A). Es consideraria l'ús de la puntuació HAS-BLED. Una puntuació de ≥ 3 indica alt risc d'hemorràgia i per tant prudència i revisió regular a l'hora d'iniciar el tractament antitrombòtic (recomanació de classe IIa, nivell d'evidència A) (29), a més d'abordar els factors de risc d'hemorràgia (incloent-hi pressió arterial no controlada, INR làbil –en pacients sota tractament amb antagonistes de la vitamina K-, tractaments concomitants –aspirina, anti-inflamatoris no esteroïdals, etc), alcohol, etc.) (recomanació de classe IIa, nivell d'evidència B). Però l'ús del HAS-BLED no s'hauria d'utilitzar com a criteri únic per excloure pacients del tractament amb anticoagulants orals (recomanació de classe IIa, nivell d'evidència B).

1.7.4. Fàrmacs per a la profilaxi tromboembòlica en la FA

Quant als fàrmacs a utilitzar en la profilaxi, s'hauria de considerar tractament anticoagulant oral amb antagonistes de la vitamina K (fins a un INR 2-3), o bé amb nous anticoagulants orals (NACOs): un inhibidor directe de la trombina (dabigatran), o bé un inhibidor del factor Xa (rivaroxaban) (recomanació de classe IIa, nivell d'evidència A).

Abans d'iniciar tractament amb un NACO s'ha d'avaluar la funció renal, i establir avaluacions almenys anuals durant el tractament (recomanació de classe IIa, nivell d'evidència B) (29). En pacients amb disfunció renal greu o en diàlisi no es recomana el tractament amb NACOs

(recomanació de classe III per falta d'assajos clínics que n'avaluïn el risc-benefici, nivell d'evidència A) (29)-C(1)). Tampoc no s'hauria d'utilitzar l'inhibidor directe de la trombina en pacients amb FA que tenen una vàlvula cardíaca mecànica (recomanació de classe III, nivell d'evidència B). La indicació per a aquests pacients és de tractament amb antagonistes de la vitamina K (29).

Cal tenir present que, tot i que hom pot preferir els NACOs en base a les dades dels assajos clínics, l'experiència clínica amb aquests agents és encara limitada i per tant es recomana el seguiment estricte de les indicacions aprovades i vigilància exhaustiva *post-marketing* (29). Hi ha incertesa sobre l'aplicabilitat dels nous anticoagulants orals en pacients d'edat molt avançada amb múltiples comorbiditats, politractats, amb problemes de compliment del tractament, essent aquest un aspecte clau. Si els pacients es salten més d'una dosi queden sense protecció anticoagulant, ja que aquests fàrmacs tenen una vida mitja relativament curta (de 5 a 7 hores). La vida mitja dels NACOs també és important si tenim en compte que no tenen antídot. En cas de complicacions, com l'hemorràgia, el tractament és de suport (29).

Hi ha insuficient evidència per recomanar un dels NACOs preferentment a un altre; les característiques dels pacients, el compliment del tractament, la tolerabilitat i el cost poden ser consideracions importants a l'hora de decidir.

Només quan els pacients refusen els anticoagulants orals (ja siguin els inhibidors de la vitamina K o bé els NACOs), s'hauria de considerar el tractament amb antiagregants plaquetars, donat que la seva eficàcia en la prevenció d'ictus isquèmics és pobre. Es combinaria aspirina amb clopidogrel o –tot i que és menys efectiu– aspirina sola (recomanació de classe IIa, nivell d'evidència B) (29). El risc d'hemorràgia amb antiagregants plaquetars (amb la combinació d'aspirina i clopidogrel, i també quan només s'usa aspirina –sobretot en gent gran–) s'ha de considerar semblant al dels anticoagulants orals (recomanació de classe IIa, nivell d'evidència B) (29).

1.7.5. Profilaxi tromboembòlica en la FA segons la puntuació CHA₂DS₂-VASc

En pacients amb una puntuació CHA₂DS₂-VASc d'1, cal fomentar la indicació de profilaxi tromboembòlica en el risc de complicacions d'hemorràgia i en les preferències del pacient, ja que també es considera la ommissió del tractament anti-trombòtic (recomanació de classe IIb, nivell d'evidència C) (1).

En pacients amb un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 hi ha uniformitat a l'hora de recomanar tractament anticoagulant oral (1,29), a menys que aquest estigui contraindicat. Les opcions inclouen els antagonistes de la vitamina K (amb un INR de 2-3)(recomanació de classe I, nivell d'evidència A) (1,29), o un NACO(recomanació de classe I, nivell d'evidència B) (1). Si no es pot mantenir l'INR als nivells requerits, o hi ha dificultats per atendre a la monitorització de l'INR, o apareixen efectes adversos es recomana un NACO (recomanació de classe I, nivell d'evidència B (29)-C (1)).

Alternativament, es podria considerar començar la tromboprofilaxi amb NACOs, en comptes dels antagonistes de la vitamina K, si així ho suggereix el benefici clínic net que en resultaria per a un pacient donat (recomanació de classe IIa, nivell d'evidència A) (29).

Quant a la prevenció tromboembòlica pericardioversió, s'inicia durant ≥ 3 setmanes abans i durant ≥ 4 setmanes després d'aquesta, en pacients amb AF de ≥ 48 hores de durada, o quan la durada de la FA no es coneix. Està indicada tromboprofilaxi amb anticoagulants orals (antagonistes de la vitamina K amb INR de 2-3, o amb dabigatran); recomanació de classe I, nivell d'evidència B (29). En pacients amb factors de risc d'accident vàsculo-cerebral o FA recurrent, cal continuar la teràpia amb anticoagulants orals (amb antagonistes de la vitamina K o amb un dels nous anticoagulants orals) de per vida, encara que aparentment sembli que es mantingui el ritme sinusal després de la cardioversió (29). La tromboprofilaxi pericardioversió està indicada independentment del risc tromboembòlic del pacient (1).

1.7.6. Consideracions sobre cirurgia per a la profilaxi tromboembòlica en la FA

L'escisió quirúrgica de l'apèndix de l'aurícula esquerra es pot considerar en pacients a qui se'ls practica cirurgia cardíaca (recomanació de classe IIB, nivell d'evidència C) (1,29). També es pot considerar aquesta intervenció en pacients amb alt risc d'ictus i amb contraindicacions per anticoagulació a llarg terme (recomanació de classe IIB, nivell d'evidència B). Tot i que l'apèndix de l'aurícula esquerra és considerada la principal localització on potencialment s'originen els trombes que provoquen ictus isquèmic en pacients amb FA, aquesta no és la única. Per tant, segurament caldria teràpia antitrombòtica en pacients amb FA fins i tot després d'escindir l'aurícula esquerra (29).

1.8. ABORDATGE DE LA FA AGUDA

La teràpia inicial davant d'un primer episodi de FA hauria d'incloure sempre protecció anti-trombòtica i millora de la funció cardíaca (29). La decisió de controlar o bé la freqüència o bé el ritme cardíacs es basa en la gravetat dels símptomes relacionats amb la FA. El control de la freqüència és d'elecció en la majoria dels casos: millora la qualitat de vida, i redueix la morbiditat i el potencial per desenvolupar cardiomiopatia induïda per taquicàrdia (1). No obstant, en pacients greument compromesos es prefereix la restauració del ritme sinusal (1,6).

1.8.1. Control de la freqüència en la FA aguda

Per a l'abordatge agut de la FA s'utilitza un beta-bloquejant o un antagonista del calci no-dihidropiridínic (verapamil o diltiazem), i es busca disminuir la freqüència cardíaca fins a 80-100 batecs per minut. En pacients amb afectació ventricular esquerra greu es pot usar amiodarona.

L'abordatge agut de la FA disminuint la freqüència cardíaca normalment va seguit d'una estratègia de control a llarg terme també de la freqüència (29).

1.8.2. Restauració del ritme sinusal en la FA aguda. Cardioversió

Es pot intentar cardioversió quan els pacients continuen simptomàtics tot i un control adequat de la freqüència; o quan es busca revertir a ritme sinusal, en pacients joves en els que no s'ha descartat el tractament amb ablació per catèter, o pacients amb FA secundària a un factor desencadenant que s'ha pogut corregir, com isquèmia, hipertiroïdisme. La cardioversió pot ser farmacològica o elèctrica (6).

1.8.2.1. Cardioversió farmacològica en la FA aguda

Per a la cardioversió farmacològica, si no hi ha cardiopatia estructural subjacent s'utilitza flecainida o propafenona (recomanació de classe I, nivell d'evidència A) . Si hi ha cardiopatia estructural , s'elegeix amiodarona (recomanació de classe I, nivell d'evidència A) (ibutilide es pot utilitzar si no hi ha hipotensió ni insuficiència cardíaca congestiva manifesta, però presenta, no obstant, risc de proarítmia (recomanació de classe IIb, nivell d'evidència A) (29).

1.8.2.2. Cardioversió elèctrica en la FA aguda

La cardioversió elèctrica immediata es practica quan hi ha inestabilitat hemodinàmica (recomanació de classe I, nivell d'evidència B). També es recomana quan la taquicàrdia ventricular no respon de seguida al tractament farmacològic en pacients amb FA i isquèmia miocàrdica, hipotensió simptomàtica, angina o insuficiència cardíaca (recomanació de classe I, nivell d'evidència C) (29).

1.9. ABORDATGE DE LA FA A LLARG TERMINI

A partir de l'abordatge agut de la FA, que inclou tromboprofilaxi i control de la freqüència cardíaca en la majoria dels casos, si la FA persisteix caldrà una estratègia més a llarg termini.

El maneig dels pacients amb FA a llarg termini inclou la profilaxi tromboembòlica, l'alleujament dels símptomes, el maneig òptim de les cardiopaties concomitants, el control de la freqüència cardíaca, i el restabliment del ritme. L'abordatge terapèutic pot dirigir-se a més d'un objectiu alhora, i l'estratègia inicial pot diferir dels objectius a llarg termini (6).

Després de l'inici de la FA doncs, caldria continuar amb la profilaxi anti-trombòtica i el control de la freqüència cardíaca. Depenent de l'evolució del pacient, l'estratègia inicial pot ser insuficient i pot caldre complementar-la amb fàrmacs antiarítmics o altres intervencions (6).

1.9.1. Control de la freqüència en la FA a llarg termini

Continuar amb una estratègia de control de la freqüència cardíaca a llarg termini sembla raonable en pacients amb FA d'edat avançada, amb un nivell de símptomes que es consideri acceptable (puntuació EHRA=1).

Un control de la freqüència adequat pot reduir els símptomes (incloent-hi palpitations, dísnea, fatiga i mareig) i millorar l'hemodinàmica, permetent que hi hagi prou temps per a l'ompliment ventricular i la prevenció de taquicardiomiopatia (6). S'inicia el tractament amb l'objectiu d'arribar a una freqüència en repós <110 batecs per minut (recomanació de classe IIa, nivell d'evidència B). Si amb aquesta freqüència persisteixen els símptomes es pot apuntar a <80 batecs per minut en repós (i <110 durant l'exercici moderat); en aquest cas, es recomana monitoritzar amb un Holter de 24 hores per avaluar pauses i bradicàrdia.

La tria dels fàrmacs per al control de la freqüència depèn de l'edat, la cardiopatia subjacent i l'objectiu de tractament. Els fàrmacs utilitzats més sovint són els beta-bloquejants, els antagonistes del calci no-dihidropiridínics, i el digital. A vegades poden caldre combinacions de més d'un fàrmac. La combinació d'un beta-bloquejant i el digital pot ser beneficiós en pacients amb insuficiència cardíaca. A més, la dronedarona pot ser efectiva per reduir la freqüència durant les recurrències de FA. I l'amiodarona es pot considerar en alguns pacients que no responen al control de la freqüència amb cap altre fàrmac (6).

1.9.2. Control del ritme en la FA a llarg termini

El tractament antiarítmic es podrà afegir al de control de la freqüència si el pacient encara continua simptomàtic un cop controlada aquesta; per millorar-li els símptomes a un pacient amb insuficiència cardíaca relacionada amb la FA; o perquè es decideixi afegir-lo degut a la gravetat dels símptomes (una puntuació EHRA ≥ 2 tot i el control adequat de la freqüència ventricular); perquè és un pacient jove, en el que no s'ha descartat el tractament amb ablació per catèter; o en pacients amb FA secundària a un factor desencadenant que s'ha pogut corregir (com isquèmia, hipertiroidisme,...) (29).

Tot i que el principal motiu per iniciar un tractament de control del ritme és l'alleujament dels símptomes relacionats amb la FA, l'eficàcia dels fàrmacs antiarítmics per mantenir el ritme sinusal és modesta, de manera que aquest tractament es considera exitós si redueix, les recurrències de FA, ja que no les acostuma a eliminar. No obstant, si un fàrmac antiarítmic no funciona, no vol dir que un altre agent no pugui obtenir una resposta clínicament acceptable.

La decisió d'afegir control del ritme al maneig de la FA s'hauria de parlar amb el pacient a l'inici del tractament. Cal considerar l'expectativa d'èxit (6). Segurament a l'inici hi hauria un període en què es pot aconseguir el manteniment del ritme sinusal, el qual es faria més difícil a mesura que la durada de la FA augmenta (6). Així, la FA paroxística sovint es pot manejar amb una estratègia de control del ritme -sobretot si és simptomàtica i no hi ha cardiopatia subjacent, o aquesta és molt lleu-. Mentre que la FA permanent s'abordaria amb control de la freqüència, excepte quan es considera que es pot restaurar el ritme sinusal -i per tant la FA es reclassificaria: passaria de permanent a persistent de llarga durada (6).

La tria del fàrmac antiarítmic hauria d'estar fonamentada sobretot en consideracions relatives a seguretat, més que no pas a eficàcia, ja que les pro-arítmies induïdes per fàrmacs antiarítmics o els efectes extra-cardíacs d'aquests són freqüents. Els antiarítmics recomanats són: amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, sotalol, (recomanació de classe I, nivell d'evidència A) (6). En pacients sense cardiopatia estructural significant la teràpia inicial

estaria entre la dronedarona, flecainida, propafenona, sotalol, (recomanació de classe I, nivell d'evidència A). La dronedarona es pot considerar en pacients amb factors de risc cardiovascular, per reduir el nombre d'hospitalitzacions (recomanació de classe IIa, nivell d'evidència B); però no està recomanada en pacients amb insuficiència cardíaca inestable de classe II –descomensació durant l'últim mes- o classe III o IV (recomanació de classe III, nivell d'evidència B). En aquests pacients l'amiodarona seria l'antiarítmic d'elecció. A més, l'amiodarona és més efectiva que la dronedarona, flecainida, propafenona i el sotalol, però degut al seu perfil de toxicitat, en general es recomana quan els altres antiarítmics no funcionen o estan contraindicats (recomanació de classe I, nivell d'evidència C). La disopiràmida es considera només en FA induïda vagalment (recomanació de classe IIb, nivell d'evidència B), ja que es va associar a mortalitat augmentada respecte els altres antiarítmics (36). Els beta-bloquejants tenen un efecte modest per prevenir la FA recurrent dins d'una estratègia de control del ritme, excepte en un context de tirotoxicosi o de FA induïda per exercici (6).

El manteniment del ritme sinusal amb antiarítmics no es recomana en pacients amb malaltia del node sinusal avançada, o amb disfunció del node aurículo-ventricular, a menys que portin un marcapassos permanent (recomanació de classe III, nivell d'evidència C) (6).

Davant l'evidència dels efectes deleteris dels pacients amb FA quan es comparen amb aquells en ritme sinusal, sembla incongruent que el manteniment del ritme sinusal no aportí més benefici que el control de la freqüència cardíaca (6); així i tot, sí que s'han mostrat indicis que associen el manteniment del ritme sinusal amb prevenció d'esdeveniments rellevants en pacients amb FA (6,37).

1.9.3. Ablació per catèter en el tractament de la FA

1.9.3.1. Indicacions de l'ablació per catèter en la FA

L'ablació per catèter a l'aurícula esquerra en pacients amb FA hauria de reservar-se en general per a aquells que continuen simptomàtics tot i seguir el tractament mèdic òptim, incloent-hi el control de la freqüència i el ritme (6).

La decisió d'aplicar un procediment d'ablació hauria de tenir en compte: l'estadi en què es troba la malaltia (el tipus de FA, el tamany de l'aurícula esquerra, l'evolució de l'arítmia), la presència i gravetat de malaltia cardiovascular subjacent, les alternatives potencials de tractament (control de la freqüència, fàrmacs antiarítmics), les preferències del pacient.

En pacients asimptomàtics, el benefici de l'ablació en la FA no està demostrat (6).

Normalment l'ablació per catèter es duu a terme en pacients amb FA simptomàtica que és resistent a almenys un fàrmac antiarítmic. No obstant, es podria considerar com a teràpia inicial en pacients seleccionats, simptomàtics amb FA paroxística i sense –o amb mínima cardiopatia, tenint en compte el potencial d'aquesta tècnica per aconseguir un control del ritme en aquests pacients, i la relativa seguretat quan la duen a terme operadors experimentats. En pacients simptomàtics amb FA persistent o persistent de llarga durada, i encara que sigui sense –o amb mínima cardiopatia, el benefici-risc de l'ablació per catèter com a primera opció està menys establert. S'hauria d'esperar almenys a veure que aquests pacients siguin refractaris al tractament amb fàrmacs antiarítmics, ja que poden ser necessaris procediments d'ablació extensos i repetits (6). L'ablació per catèter també es pot considerar com a alternativa a l'amiodarona en els pacients més joves, ja que el tractament amb amiodarona es pot associar amb efectes adversos freqüents i greus, sobretot durant tractament a llarg termini (6).

En pacients amb cardiopatia orgànica rellevant, l'ablació per catèter implica un procediment més llarg, tècnicament complicat i està associat a més risc. Per tant, es recomana que hi hagi símptomes majors per justificar aquest procediment, i que es tracti prèviament amb fàrmacs antiarítmics, tant si tenen FA paroxística com persistent (6).

Finalment, l'ablació quirúrgica es considera en pacients seleccionats amb FA que han de sotmetre's a cirurgia cardíaca per altres indicacions (recomanació de classe IIa, nivell d'evidència C)(1). També es pot considerar ablació quirúrgica de la FA en pacients seleccionats amb FA molt simptomàtica que altrament no es pot controlar (recomanació de classe IIb, nivell d'evidència B).

1.9.3.2. Procediments d'ablació per catèter en la FA

La majoria de les estratègies d'ablació es dirigeixen a les venes pulmonars que són el fonament de la majoria de procediments d'ablació en FA. Però, en general, els pacients amb FA persistent o persistent de llarga durada necessitaran una modificació de substrat addicional, una tècnica que compartimentalitza l'aurícula, per tal d'evitar fenòmens de reentrada, que està basada en la hipòtesi de la generació de múltiples fronts d'ona (38). També s'intenta delimitar teixit atrial que genera electrogrames atrials fraccionats complexos, sense intentar aïllar les venes pulmonars; o bé l'ablació del plexe ganglionar cardíac a més de l'aïllament de les venes pulmonars (6,39).

1.9.3.3. Riscos i complicacions de l'ablació per catèter en la FA

Les recurrències de FA després d'ablació amb catèter són freqüents els 3 primers mesos, el que no descarta l'èxit del procediment a llarg termini; i estan associades a un risc augmentat de falla en el procediment i a re-hospitalització (1)

L'ablació per catèter de la FA s'associa a riscos importants i complicacions majors: embòlia aèria, fistula atrio-esofàgica, perforació/taponament cardíac, paràlisi diafragmàtica (degut a lesió del nervi frènic), flutter auricular iatrogènic, anomalia de la motilitat gàstrica, lesió de

vàlvula mitral (requerirà cirurgia), infart de miocardi, pericarditis, estenosi de venes pulmonars, lesió per radiació, ictus o accident isquèmic transitori, complicacions de l'accés vascular –pseudoaneurisme femoral, fistula arteriovenosa, hematoma-, mort (1). Els factors associats amb més índex de complicacions inclouen edat avançada, sexe femení i una puntuació CHADS₂ ≥2.

Es preveu que en un futur mitjà els resultats de l'ablació per a la FA paroxística milloraran fins a igualar-se als que actualment s'assoleixen només en centres més experimentats. A més, l'abordatge dels factors de risc de FA també contribuirà a la millora dels resultats d'aquest procediment (40).

1.10. IMPORTÀNCIA DE LA PREVENCIÓ

L'abordatge de la FA enfocat sols en estratègies de control del ritme i de la freqüència cardíaca i en la tromboprofilaxi comporta diversos problemes, donades les seves potencials complicacions del tractament, incloent-hi les de la profilaxi tromboembòlica. A més, el tractament antiarítmic esdevé inefectiu a la llarga. Per tant, bona part dels esforços per abordar aquesta arítmia es dirigeixen també cap a la seva prevenció. Així, l'abordatge de la FA inclourà l'estudi dels factors que la promouen (41) i l'establiment d'estratègies i teràpies que potencialment podrien prevenir-la o retardar-ne l'aparició (40,42).

1.11. FACTORS DE RISC DE FA

La FA s'associa a múltiples factors de risc i característiques electrocardiogràfiques i ecocardiogràfiques, a més de certs marcadors biològics (43). Alguns d'aquests factors associats a la FA són modificables, esdevenint part de les estratègies de prevenció d'aquesta arítmia (1). Els factors que sovint s'han associat a risc augmentat de desenvolupar FA es llisten a continuació (1,6,16,28,44):

Factors de risc validats i condicions cardiovasculars concomitants: edat -per cada dècada d'edat la probabilitat de desenvolupar FA es dobla (43); gènere masculí -tot i que s'ha evidenciat que el gènere influencia la presència de certs factors de risc de FA (44); hipertensió (43); diabetis mellitus (43); valvulopaties (45); insuficiència cardíaca (43); malaltia arterial coronària.

Factors de risc i marcadors de risc menys validats: índex de massa corporal/obesitat (46-48); síndrome d'apnea-hipopnea de la son; cirurgia cardioràstica; tabaquisme; esports de resistència d'alt nivell de competició; consum d'alcohol excessiu; hipertiroidisme -incloent-hi la forma sub-clínica; pressió de pols; malaltia renal crònica; malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC); alçada; interval PR; murmuri; marcadors biològics d'stress hemodinàmic: pèptid natriurètic atrial, pèptid natriurètic cerebral; marcadors biològics d'inflamació: proteïna C reactiva, interleucina 6, factor de necrosi tumoral alfa; baix nivell socio-econòmic.

Factors de risc associats a certes condicions genètiques: loci susceptibles de FA identificats per estudi d'associació del genoma complet; antecedents familiars de FA.

Nous factors de risc i marcadors, menys establerts: Pes al naixement; biomarcadors de dany cardíac: troponina T cardíaca; aterosclerosi pre-clínica; determinants psicològics.

Amb la identificació i estudi dels factors que promouen aquesta arítmia es busca, no només estendre'n la comprensió dels mecanismes fisiopatològics, sinó que es poden usar per a estimar, predir, el risc de cada persona de patir aquesta arítmia, un factor clau alhora de plantejar estratègies per a la seva prevenció.

Donat que el factor de risc de FA més prevalent és la hipertensió seguit de la diabetis, les persones que patien aquestes condicions van ser el nostre focus d'estudi. A més, ambdós foren els únics factors de risc cardiovascular (a més dels factors cardíacs intrínsecs, com

insuficiència cardíaca, malaltia de l'artèria coronària, i valvulopatia) que s'associaren independentment i significativa a la FA després d'ajustar per edat i altres factors predisposants.

1.12. HIPERTENSIÓ I FA

La hipertensió es considera una síndrome cardiovascular progressiva que resulta de factors etiològics complexos i interrelacionats. La seva progressió està fortament relacionada amb anomalies funcionals i estructurals tant vasculars com cardíques, que danyen el cor, ronyons, encèfal, vasculatura entre altres, i que per tant condueixen a l'aparició de morbiditat i mort prematures (49).

La hipertensió (sistèmica) és un factor de risc independent i potencialment modificable de FA. Tot i que l'augment de risc de FA degut als efectes de la hipertensió és relativament modest (risc relatiu d'1.2-1.5 (16)), l'alta prevalença d'hipertensió en la població general –afectant al 39% de la població general (50)- fa que aquesta condició esdevingui el factor de risc atribuïble més significatiu a nivell poblacional, a part de l'edat (16,51). S'estima la hipertensió com a responsable del 14% de tots els casos de FA (52). A més, la hipertensió, com la FA, augmenta amb l'edat sobretot a partir dels 50 anys (53).

En pacients amb FA la hipertensió augmenta significativament el risc d'accident vàsculo-cerebral (54). Els efectes cardíacs de l'estat hipertensiu s'estenen més enllà dels efectes mecànics directes d'un estirament auricular crònic secundari a una pressió diastòlica elevada. Els pacients hipertensos es caracteritzen fisiopatològicament per una activació del sistema nerviós simpàtic i del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el que deriva en canvis electrofisiològics i electroanatòmics a l'aurícula cardíaca i al miocardi ventricular, que inclouen hipertròfia cardíaca i fibrosi (54). L'activació del sistema nerviós simpàtic, del sistema renina-angiotensina-aldosterona, i la fibrosi auricular són alhora factors que afavoreixen la remodelació auricular, facilitant l'aparició de FA (1).

1.13. DIABETIS MELLITUS I FA

Les persones diabètiques són més susceptibles de patir malalties cardiovasculars i cerebrovasculars, tot i que els mecanismes que regulen aquesta influència no estan del tot esclarits (55). En particular, la diabetis es troba sovint associada a la FA (56). Per una banda, els canvis metabòlics que es donen associats a la diabetis desemboquen en disfunció endotelial, activació aberrant del sistema renina-angiotensina-aldosterona, i acceleració de l'aterogènesi, els quals podrien atribuir-se a l'ocurrència de FA, és a dir, diversos mecanismes -que inclourien la hipertensió, activitat anormal del sistema nerviós autònom i coronariopatia- estarien involucrats en l'associació de la diabetis amb la FA (55). Per altra banda, la diabetis també podria causar remodelació auricular estructural, elèctrica, electromecànica, i autonòmica (57), és a dir, podria afectar directament el teixit atrial (55).

1.14. ESTATINES I FA

Els avenços més recents sobre els mecanismes fisiopatològics de la FA han encoratjat l'aparició d'un ampli ventall de nous tractaments per atallar-la, entre els quals les estatines. Inicialment només utilitzades com a agents hipolipemians dins d'un context d'hipertoclesterolèmia, els suposats efectes pleiotròpics de les estatines podrien evitar, atenuar, el remodelatge auricular, el qual constitueix el substrat per a la FA (6,58,59). A més, no tindrien els efectes proarítmics (6,59) concomitants que s'han associat amb els tractaments antiarítmics.

L'associació de les estatines amb la FA a estat estudiada amb resultats diversos (6,60-65). Tot i que s'ha assolit cert grau d'acord pel que fa a certs grups de risc o situacions, com en FA post-cirurgia coronària (6,66,67), on s'ha evidenciat una reducció global de les *odds* de FA incident del 40% (67), o en persones amb insuficiència cardíaca, amb un 20-50% de reducció en la incidència de FA (6,38,68), les recomanacions referents a altres grups d'interès són més incertes. Aquest seria el cas de les persones hipertenses, sobre les quals hi ha menys estudis i

els resultats d'aquests són contradictoris, tot i que amb una tendència general a favor de l'ús de les estatines (6,69,70). A més, aquests estudis inclouen persones amb cardiopatia isquèmica, la qual comporta prevenció secundària amb estatines.

1.15. JUSTIFICACIÓ

1.15.1. Justificació de la població d'estudi

Donat que la incidència i prevalença de FA augmenten a partir dels 55 anys, es va estudiar aquest subgrup poblacional (17,44,71). A més, l'epidemiologia, etiopatogènia i els trets clínics en persones més joves seria diferent que en les d'edat avançada, i es requeririen aproximacions diferents (72). No obstant, si ens haguéssim volgut centrar només en aquestes diferències hauríem pogut estudiar persones més grans, però es va intentar buscar un equilibri entre l'edat on la incidència i prevalença serien més altes però sense perdre potència estadística.

S'han seleccionat pacients hipertensos perquè la hipertensió és el factor de risc de FA més prevalent, i s'han exclòs persones amb antecedents de cardiopatia isquèmica, accident vàsculo-cerebral i arteriopatia perifèrica no tant sols perquè aquestes persones ja són candidates a rebre profilaxi secundària amb estatines sinó també per descartar que l'efecte beneficiós de les estatines sobre l'aparició de FA, si n'hi hagués cap, no fos degut als efectes beneficiosos de les estatines sobre una cardiopatia subjacent, més que no pas al seu potencial efecte antiarítmic (73).

1.15.2. Derivació i validació d'un model de predicció de FA incident

S'ha suggerit que els tractaments utilitzats en prevenció primària de FA podrien tenir un efecte protector en poblacions d'alt risc, concretament en post-cirurgia (74) i en persones amb coronariopatia (75). Però en altres poblacions el nivell de risc podria tenir altres implicacions.

La hipertensió és el factor de risc de FA més prevalent (76) –afecta al 40% de la població general (50)- i per tant és el factor de risc responsable del major nombre de casos de FA; i a més, és potencialment modificable. Els factors de risc que s'associen a FA en població hipertensa sense malaltia isquèmica vascular podrien estructurar-se per predir l'aparició d'aquesta arítmia.

Per a un model de predicció d'aquesta arítmia seria òptim basar-lo en variables d'ús habitual a l'atenció primària, ja que suposa un context adequat per implementar eines per a la prevenció primària de malalties cardiovasculars en general i de FA en particular (77).

1.15.3. Estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident

La hipertensió podria, a més, explicar parcialment l'augment de risc de FA incident atribuït a altres factors, entre els quals es trobaria la diabetis (78). Sembla que la diabetis i la hipertensió compartirien mecanismes relacionats amb l'aparició i manteniment de la FA (79). L'associació de la diabetis, específicament, amb la FA ha estat prèviament estudiada, amb resultats discordants (78,80,81). La relació de certes característiques d'aquesta disfunció metabòlica amb la FA també ha estat estudiada (78,82–84). En canvi, es troben molts menys estudis que valorin l'associació de la diabetis amb la FA en un context de pacients hipertensos, per tal d'intentar aïllar l'efecte de la diabetis sobre aquesta arítmia (85,86); i tots aquests estudis van incloure pacients amb cardiopatia isquèmica, i per tant es troben sota indicació de prevenció secundària amb estatines (87). L'estudi de l'efecte de la diabetis sobre la FA en pacients hipertensos sense malaltia vascular isquèmica podria modificar o reforçar recomanacions sobre prevenció primària d'aquesta arítmia en l'esmentada població. A més, hi ha una manca d'estudis que abordin la relació de certes característiques de la diabetis amb la FA en pacients hipertensos.

1.15.4. Estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident

Diversos estudis han evidenciat resultats discrepants quant a l'associació del tractament amb estatines i la FA (60). Es considera raonable l'ús de les estatines per a la prevenció primària de la FA de nova aparició després de cirurgia d'artèries coronàries (recomanació de classe IIb, nivell d'evidència A) (1). Però en canvi les estatines (i els inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina, o els bloquejants dels receptors de l'angiotensina) es consideren mancats de benefici per a la prevenció primària de FA en pacients sense malaltia cardiovascular (recomanació de classe III –no benefici-, nivell d'evidència B) (1). Altres grups d'interés, en canvi, es troben amb més incertesa, com seria el cas dels pacients hipertensos, sobre els quals hi ha pocs treballs que examinin aquesta associació, i inclouen persones amb cardiopatia isquèmica (70). Manquen estudis que abordin l'associació del tractament amb estatines i FA incident en persones grans hipertenses que no es trobin ja en tractament amb estatines –a mode de profilaxi secundària de cardiopatia isquèmica.

Davant d'aquestes mancances, ens plantegem les següents hipòtesis i objectius.

2. HIPÒTESIS

La creació d'una funció de risc d'incidència de FA identificarà les persones amb hipertensió que, sense presentar antecedents de malaltia cardiovascular isquèmica, es troben en situació d'alt risc d'aparició d'aquesta malaltia.

La diabetis i certes característiques d'aquesta s'associaran a major incidència de FA en població hipertensa i sense història de malaltia isquèmica vascular.

Les estatines disminuiran la incidència de FA en població hipertensa, sense antecedents de malaltia cardiovascular isquèmica, i amb alt risc d'aparició d'aquesta arítmia.

3. OBJECTIUS

OBJECTIUS

Derivar i validar un model de predicció per determinar el risc de FA incident per persones a partir de 55 anys en endavant, que eren hipertenses i que no tenien història de malaltia isquèmica vascular .

Analitzar l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident en una població hipertensa sense història de malaltia isquèmica vascular.

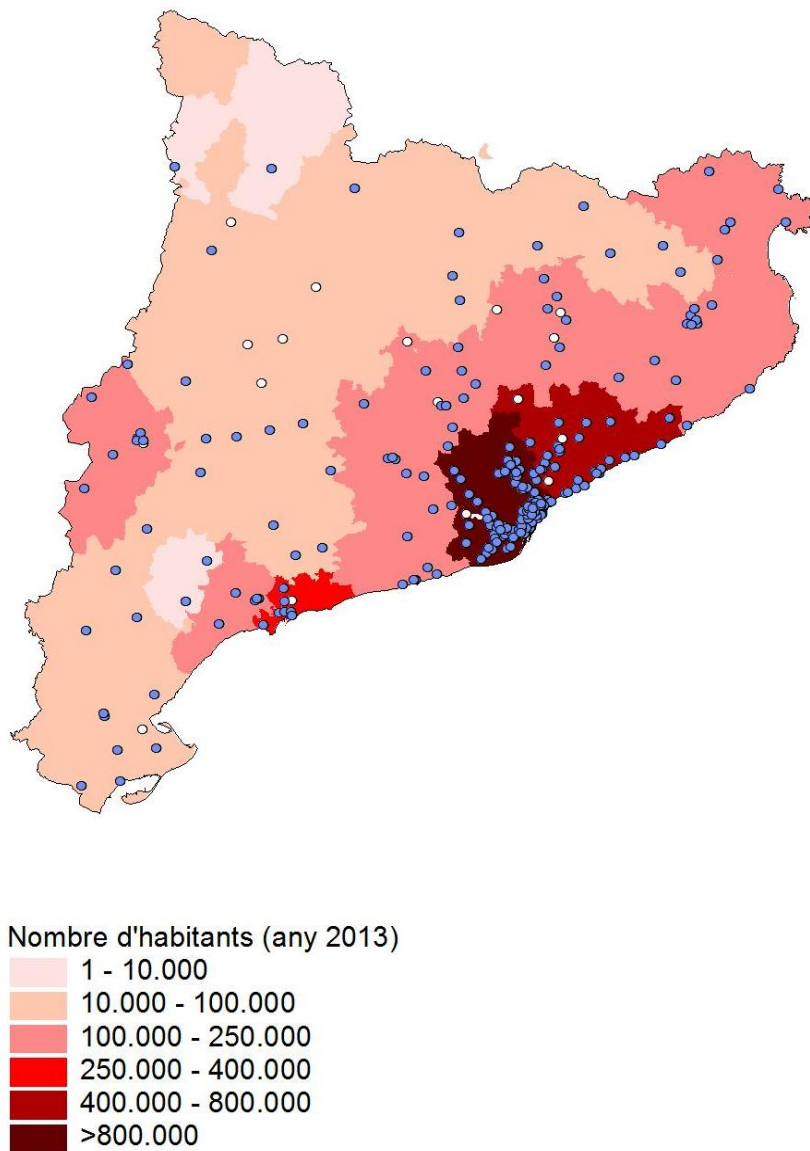
Estudiar l'efectivitat de les estatines amb la FA incident en una població hipertensa sense malaltia isquèmica vascular, segons els risc dels participants de patir aquesta arítmia.

4. MÈTODES

Quan no s'esmenti altrament, qualsevol definició o metodologia esmentada a continuació és aplicable als tres objectius desenvolupats. Quan hi hagi diferents aproximacions, aquestes se separaran per objectius.

4.1. FONT DE DADES

Les dades es van obtenir del Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària (SIDIAP) (88). SIDIAP fou creada per l'Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) i l'Institut Català de la Salut (ICS) amb l'objectiu de disposar d'una gran base de dades de registres clínics preparada per respondre de forma àgil a preguntes de recerca. SIDIAP conté informació anonimitzada de la història clínica informatitzada, representativa tant de les àrees rurals com urbanes, amb aproximadament 5 milions de pacients atesos per 3414 metges de família en els 274 Centres d'Atenció Primària gestionats per l'Institut Català de la Salut –d'un total de 358 Centres d'Atenció Primària-. Aquestes xifres caracteritzen al voltant del 80% de la població catalana al 2012. La Figura 2 il·lustra la distribució geogràfica dels mencionats 274 Centres d'Atenció Primària a Catalunya.



Punts sòlids, centres amb almenys un metge participant a SIDIAP^Q
 Punts buits, centres sense cap participant a SIDIAP^Q

Figura 2. Distribució geogràfica dels centres d'atenció primària gestionats per l'Institut Català de la Salut a Catalunya (88) sobre la densitat de població per comarques. Com més alta la densitat de població d'una àrea, més fosc es mostra el to vermellós d'aquesta.

Els registres contenen informació longitudinal pel que fa a trets demogràfics, diagnòstics clínics codificats segons la Classificació Internacional de Malalties 10a revisió (ICD-10), informació sobre derivacions a especialistes i altes hospitalàries (ICD-9), proves de laboratori, tractaments (prescripcions farmacològiques i facturació de farmàcia), i dades del Registre de Mortalitat de Catalunya. Els metges de família registren les dades segons protocols regulats

que valoren la qualitat assistencial i de prescripció, i s'avaluen externament la integritat de les dades i la continuïtat del seu registre. SIDIAP realitza les conversions pertinents per transformar aquesta informació assistencial en informació útil per a la recerca. El conjunt de registres que assoleixen estàndards de qualitat predefinitos (89) constitueixen el Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària, Qualitat (SIDIAP^Q), que conté dades anonimitzades d'aproximadament 2 milions de pacients, atesos per 1365 Metges de Família, resultant en dades clíniques de 14 milions de persones-any de seguiment per al període 2005-2013. La qualitat d'aquestes dades i la seva representativitat de la població de Catalunya en termes de distribució geogràfica, d'edat i sexe han estat prèviament documentades (89). A més, aquesta base de dades ha estat prèviament validada en altres estudis epidemiològics (89-97). Per a aquest projecte es van utilitzar les dades de SIDIAP^Q, prèvia aprovació pel comitè d'ètica pertinent.

4.2. POBLACIÓ D'ESTUDI

4.2.1. Criteris d'inclusió

Es van incloure les persones a partir de 55 anys amb hipertensió.

4.2.2. Criteris d'exclusió

4.2.2.1. *Generals*

Els següents factors eren criteris d'exclusió:

- antecedents de FA o altres arítmies;
- cardiopatia isquèmica;
- ictus o accident isquèmic transitori;
- malaltia arterial perifèrica;
- qualsevol procés de revascularització;
- persones a qui se'ls havia prescrit qualsevol de les següents medicacions: antiarítmics (classe I i III), inhibidors selectius dels canals de calci amb efectes cardíacs directes,

digital, nitrats, i antagonistes de la vitamina K, com a substituïts indicadors de les condicions d'exclusió.

4.2.2.2. Estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident: criteris d'exclusió addicionals

Per al tercer objectiu, l'estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident, també s'excloueren les persones que estaven en tractament amb estatines abans de la seva data d'entrada.

A més, i per evitar biaix de fragilitat, també s'excloueren, els pacients que al moment d'entrar a l'estudi tenien:

- càncer;
- demència;
- paràlisi d'alguna part del cos;
- en diàlisi;
- que estiguessin institucionalitzats;
- a qui se'ls hagués realitzat algun trasplantament;
- sota tractament per malaltia cardíaca (codis del sistema de classificació Anatòmica Terapèutica i Química–ATC- C01), o amb hipolipemians diferents de les estatines.

4.3. DISSENY I SEGUIMENT

4.3.1. Derivació i validació d'un model de predicció de FA incident, i Estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident

Per dur a terme els dos primers objectius, derivació i validació d'un model de predicció de FA incident, i estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA

incident vam dur a terme dos estudis de cohorts històriques des del juliol del 2006 fins al desembre del 2011.

La data d'entrada dels pacients a l'estudi era a) la data en què complien criteris d'inclusió, si tenien un registre previ de tensió arterial; b) en cas contrari s'endarreriria la data d'entrada fins al dia en què tenien un registre de tensió arterial, un cop acomplien criteris d'inclusió.

Se censuraven els pacients en la data en què ocorria el primer dels següents: diagnòstic de FA, mort, trasllat, o fi del període d'estudi.

4.3.2. Estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident

Per dur a terme el tercer objectiu, estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident, vam dissenyar un estudi de cohorts històriques des del juliol del 2006 fins al desembre del 2013. Es va definir un període de reclutament que comprenia des del juliol del 2006 fins al desembre del 2007. Per als nous usuaris d'estatines, la data d'entrada a l'estudi fou la data de la seva primera compra d'estatines, un cop comprovat que complien criteris d'inclusió. Els controls es van assignar seguint la distribució dels nous usuaris dins del període de reclutament, sempre i quan complissin criteris d'inclusió el dia de la data d'entrada assignada; en cas contrari eren eliminats –i no es reemplaçaven–.

Se censuraven els pacients en la data en què ocorria el primer dels següents: diagnòstic de FA, mort, trasllat, o fi del període d'estudi.

4.4. DEFINICIÓ DE VARIABLES

4.4.1. General

Vam definir les malalties amb els codis de la Classificació Internacional de Malalties (ICD), ICD-10 (per als registres d'Atenció Primària) i ICD-9 (per als registres hospitalaris, incloent-hi diagnòstics principals i secundaris); i els fàrmacs amb els codis del sistema de classificació Anatòmic, Terapèutic i Químic (ATC).

4.4.1.1. Definició d'hipertensió

Els pacients es van definir com a hipertensos si, al moment d'entrar a l'estudi, tenien antecedents d'hipertensió sense cardiopatia ni nefropatia hipertensives (I10, I15 en la ICD-10; 401 en la ICD-9); o si rebien tractament antihipertensiu (antagonistes β -adrenèrgics, diürètics, inhibidors dels canals de calci, o agents que actuen sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona).

4.4.1.2. Definició de FA

Un pacient presentava FA incident si durant el seguiment tenien un registre d'aquesta arítmia (I48 en la ICD-10; 4273 i subcategories en la ICD-9).

4.4.2. Derivació i validació d'un model de predicció de FA incident**4.4.2.1. Variables potencialment predictores o confusores**

Per a la realització del primer objectiu, derivació i validació d'un model de predicció de FA incident, vam considerar les següents variables com a potencials predictores o confusores:

- edat;
- sexe;
- índex de deprivació MEDEA (Mortalitat en àrees petites Espanyoles i Desigualtats Socioeconòmiques i Ambientals) (98);
- pressions arterials sistòlica i diastòlica (en mmHg), preses seguint mètodes estandaritzats a tots els centres (99); pressió de pols (mmHg);
- hàbit tabàquic (sí/no);
- consum d'alcohol (no/baix risc/alt risc);
- índex de massa corporal (IMC) (kg/m^2);
- diabetis mellitus (sí/no), o registre de compra de fàrmacs antidiabètics;
- altres comorbiditats (sí/no): hipertiroïdisme, hipotiroïdisme, MPOC, apnea de la son, malaltia renal crònica, valvulopatia i insuficiència cardíaca;

- tractaments: antihipertensius, insulina i antidiabètics orals, estatines, hipolipemians diferents de les estatines;
- proves de laboratori: glucosa, triglicèrids, colesterol total, colesterol lligat a proteïnes d'alta densitat (HDL) i colesterol lligat a proteïnes de baixa densitat (LDL); altres mesures: pes i alçada.

4.4.3. Estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb FA incident

4.4.3.1. Definició de diabetis i característiques d'aquesta

Per a la realització del segon objectiu, estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident, els pacients es van definir com a diabètics si, al moment d'entrar a l'estudi, tenien antecedents de diabetis (codis de l'E10 a l'E14 a l'ICD-10; 249, 250 a l'ICD-9) o havien rebut tractament antidiabètic (codificat com a A10 a la classificació ATC): insulina i anàlegs, o antidiabètics orals.

Les característiques de la diabetis que es van estudiar en relació a la FA incident foren:

- durada de la diabetis (categoritzada com a $<5/\geq 5$ - $<10/\geq 10$ anys), calculada com a la diferència entre la data d'entrada a la cohort i la data del diagnòstic de diabetis registrat a SIDIAP;
- hemoglobina A1c ($<6.5/\geq 6.5$ i $<7/\geq 7\%$);
- tractament farmacològic antidiabètic (cap/insulina/antidiabètics orals);
- IMC ($<18.5, \geq 18.5$ i $<25, \geq 25$ i $<30, \geq 30$ kg/m²), definint els pacients com a obesos si tenien un IMC ≥ 30 kg/m².

4.4.3.2. Variables d'ajust

Vam considerar les següents variables com a potencials confusores:

- edat (categoritzada com a ≥ 55 i $<70/\geq 70$ i $<85/\geq 85$ anys);
- pressió de pols (en mmHg);
- colesterol LDL (en mg/dl).

4.4.4. Estudi de l'associació de les estatines amb FA incident

4.4.4.1. Definició d'exposició a estatines

Per a la realització del tercer objectiu, estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident, es va utilitzar un disseny de nous usuaris d'estatines en comptes d'usuaris prevalents per evitar el biaix de supervivència i el biaix de mesura de covariables (100). Els pacients es van definir com a nous usuaris d'estatines si durant el període de reclutament havien iniciat tractament amb estatines per primera vegada, sempre que complissin criteris d'inclusió en la data de la compra. Els participants es van definir com a controls si abans del període de reclutament no havien estat mai tractats amb estatines. Si els controls no complien els criteris d'inclusió en la data assignada com a data d'entrada, eren exclosos de l'estudi. Si un nou usuari deixava de prendre estatines després de la seva data d'entrada, va ser igualment considerat nou usuari d'estatines en les anàlisis, ja que es va realitzar una anàlisi segons la intenció de tractar per tal de simular les característiques d'un assaig clínic (101).

També vam estudiar la subpoblació de pacients amb alta adherència al tractament amb estatines, definit com raó de compliment del tractament (medication possession ratio –MPR-) de $\geq 70\%$ durant 6 mesos (si el temps de seguiment total per a un participant donat era menor de 6 mesos, vam aplicar la proporció de temps corresponent sobre el total de temps de seguiment per calcular-ho).

4.4.4.2. Estratificació del risc de FA

Els participants van ser classificats segons el seu risc de patir AF incident a 5 anys en funció dels grups següents (102):

- menys de 2.5%
- 2.5 a 7.5% de risc,
- risc superior a 7.5%.

El nivell de risc va ser determinat pel model de predicció de risc de FA incident que vam derivar i validar per a aquesta població en resposta al primer objectiu (derivació i validació d'un model de predicció de FA incident).

4.4.4.3. Definició d'efectes adversos

L'hepatotoxicitat i la miopatia es van considerar atribuïbles a estatines si es donaven en el primer any a partir d'iniciar el tractament amb estatines. Es va considerar que la diabetis incident, càncer i l'ictus hemorràgic era més probable que s'associessin amb un ús de les estatines a llarg terme, i per tant eren atribuïts a les estatines si es donaven a partir d'un any d'inici del seu ús (103).

4.5. ANÀLISIS ESTADÍSTIQUES

4.5.1. Descriptives i incidències

Les variables contínues es van presentar com a mitjana (desviació estàndard –DS-) i les variables categòriques com a freqüències (percentatges). També es van calcular les densitats d'incidència de FA comparant els nous usuaris d'estatines amb els no usuaris, per a tota la població i per als tres grups de risc considerats.

4.5.2. Imputació múltiple

Es van examinar la normalitat, els valors extrems i els valors atípics de les variables contínues; així com la colinearitat i les correlacions entre les variables que tenien valors perduts; i les variables candidates a ser incloses en els models d'imputació múltiple. Es van identificar aquelles variables relacionades amb valors perduts o amb el fet de tenir valors perduts en si.

Es van realitzar 10 imputacions múltiples per equacions encadenades (104) per substituir els valors perduts de diverses variables al moment d'entrar a l'estudi. Es van imputar els valors basals del logaritme natural (ln) de la pressió arterial diastòlica, ln(pressió de pols), ln(pes), ln(talla), ln(glucosa), ln(colesterol total), ln(colesterol HDL), ln(colesterol LDL) i ln(triglicèrids). Per al segon objectiu, estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta

amb la FA incident, també es van imputar els valors basals d'hemoglobina A1c. Les característiques específiques de la població feien plausible assumir com a aleatori el mecanisme de generació de valors perduts.

A més de les variables imputades, els models d'imputació també van incloure les variables següents: edat, sexe, obesitat, consum d'alcohol, fumadors, diabetis, dislipidèmia, hipertiroïdisme, hipotiroïdisme, MPOC, apnea de la son, malaltia renal crònica, valvulopatia, insuficiència cardíaca, diürètics, beta-bloquejants, antagonistes del calci, fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina, altres antihipertensius, agents hipoglicèmians, estatines, hipolipèmians diferents de les estatines, fàrmacs antireumàtics i antiinflamatoris, corticosteroides sistèmics, psicolèptics i psicoanalèptics. També s'hi van incloure FA incident i l'estimador de Nelson Aalen de la funció de risc instantani (104). Les variables contínues indicades incloses als models d'imputació es van transformar logarítmicament per millorar la normalitat de la seva distribució i per tal d'evitar la imputació de valors negatius. Després de la imputació, es van transformar les variables de nou a la seva escala original.

Es van presentar les descriptives de la població i anàlisis de casos complets per comparar-los amb els resultats basats en imputació múltiple (105).

4.5.3. Derivació i validació d'un model de predicció de FA incident

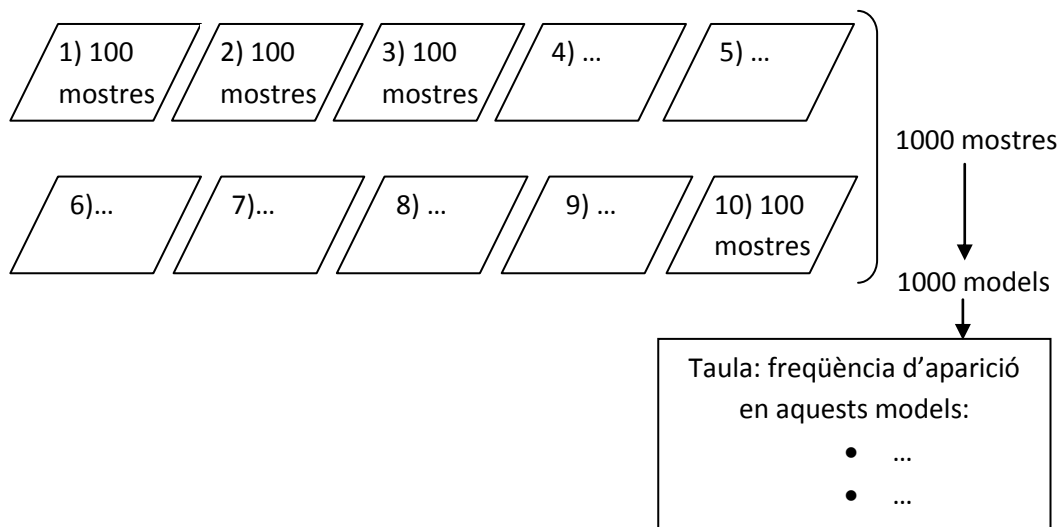
Per a realitzar el primer objectiu, derivació i validació d'un model de predicció de FA incident, els registres dels pacients van ser dividits aleatòriament entre el conjunt de dades de derivació i el de validació (Figura 3). Vam seleccionar el 40% dels participants -mitjançant mostreig aleatori automatitzat sense recanvi de la població que complia els criteris d'inclusió- per constituir el conjunt de dades de validació; el 60% de participants restant van constituir el conjunt de dades de derivació.

4.5.3.1. *Derivació del model*

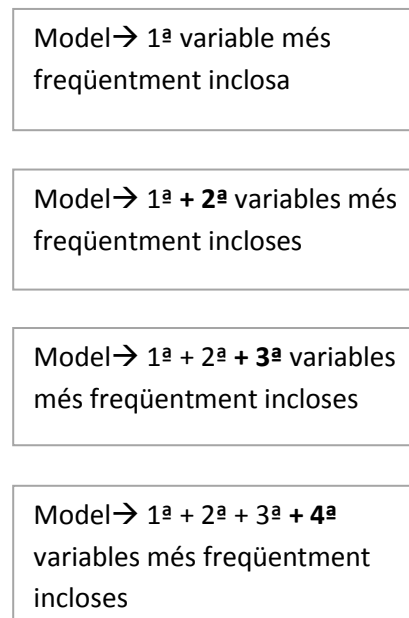
Es va utilitzar la regressió de riscos proporcionals de Cox per derivar la funció d'incidència de FA. Vam valorar l'assumpció de proporcionalitat dels *hazards* i la linialitat de les variables contínues respecte la variable resultat (FA incident). Les variables i els factors de risc susceptibles d'integrar el model final van ser seleccionades segons la seva rellevància clínica (1,6,16,28,44) i la significació estadística (definida com un p valor <0.01).

La funció de risc es va modelar seguint un mètode iteratiu (de *bootstrap*). Vam seleccionar 1000 mostres -100 mostres de cada una de les 10 imputacions- (cada mostra tenia una N= 157739, igual a la N del conjunt de dades de derivació), amb repetició. Vam derivar el millor model de cada mostra, utilitzant un algoritme d'avanç-retrocés avaluat amb el criteri d'informació Bayesià d'Schwartz (*Bayesian information criterion* –BIC-). Les variables van ser ordenades segons la seva freqüència d'aparició en aquests models; també es va examinar la freqüència amb què múltiples subgrups de variables apareixien agrupades. Es van construir diversos models preliminars afegint variables segons la seva freqüència d'inclusió en els models iteratius de *bootstrap*. Vam comparar l'índex C, el BIC, i el criteri d'informació Aikaie (AIC) (106) d'aquests models per determinar-ne la capacitat de predicció i seleccionar el model final, quan a l'afegir més variables la millora en els criteris de valoració BIC i AIC era inferior a 100 unitats. També vam examinar la distribució dels coeficients de regressió dels models iteratius de *bootstrap* per a cada variable, per comprovar-ne l'estabilitat (106). Finalment vam calcular el Brier score (la diferència entre els valors observats i la probabilitat predita al quadrat/N, per a cada participant i per a cada punt en el temps de seguiment) a múltiples punts durant el seguiment, vam crear una corba al llarg del temps, per poder comparar-la amb el model nul d'aquesta predicció com a referència (indicant la probabilitat sense ajustar, que s'adjudica igual per a cada participant: és una corba de Kaplan-Meier), i amb una corba ajustada per edat (107). La Figura 3 il·lustra un resum d'aquest procés.

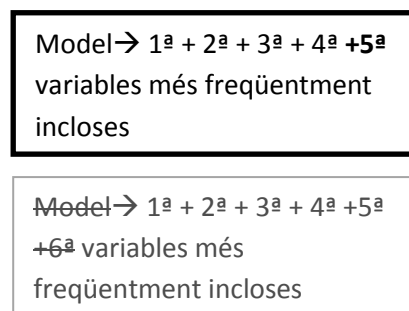
10 Taules d'imputació:



Models preliminars



MODEL FINAL



Valoració del model

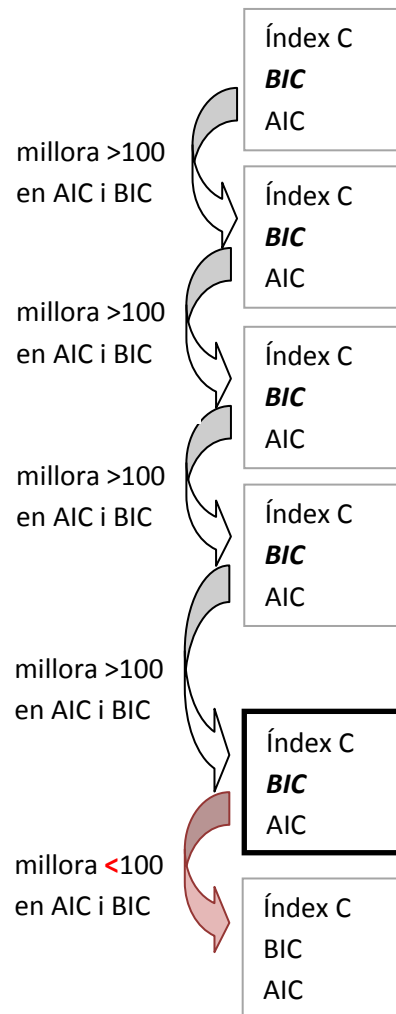


Figura 3. Resum del procés per derivar model de predicció de FA incident.

4.5.3.2. Validació del model

Vam avaluar la precisió i fiabilitat del model de predicció seguint la metodologia de referència:

- I) la discriminació del model va ser estudiada amb l'índex de concordança -índex C-;
- II) els coeficients i els respectius intervals de confiança del 95% del model, van ser comparats amb els coeficients obtinguts a partir del conjunt de dades de validació amb un gràfic de Forest;
- III) els decils de risc van ser comparats amb els valors observats en el conjunt de dades de validació, utilitzant gràfics de calibració.

A més, també es va valorar l'ajust del model amb la puntuació de Brier al llarg del temps.

4.5.4. Estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident

Per a realitzar el segon objectiu, estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident, les anàlisis van ser les següents:

- 1) si la diabetis s'associava a FA incident en tota la població d'estudi (hipertensa);
- 2) si hi havia relació de la durada de la diabetis, el control glucèmic, els fàrmacs antidiabètics, o l'IMC amb la FA incident, en el subgrup de pacients diabètics de la població d'estudi.

Es van descriure les densitats d'incidència de FA per als subgrups descrits. I ambdós aspectes es van modelar amb models de riscos proporcionals de Cox.

Per minimitzar la confusió, vam seleccionar variables segons la literatura (78,82,108) i l'associació estadística tant amb el fet de tenir diabetis al moment d'entrar a l'estudi com amb la incidència de FA durant el seguiment. L'associació de cada potencial confusor amb la diabetis va ser avaluada utilitzant la prova de Khi quadrat, i l'associació amb la incidència de FA durant el seguiment va ser avaluada amb la raó de versemblança.

Les variables candidates que van resultar d'aquests procediments foren: edat, sexe, pressió de pols, pressions arterials sistòlica i diastòlica, IMC, fumar, colesterol total, colesterol LDL, triglicèrids, glucèmia, insuficiència cardíaca, MPOC, malaltia renal crònica, hipertiroidisme,

hipotiroïdisme; i tractament amb diürètics, betabloquejants, antagonistes del calci (selectius, amb efectes preferentment vasculars), fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina, altres antihipertensius, o estatines. S'incloueren en el model final només aquelles variables que modificaven l'estimador cru inicial $\geq 5\%$: edat (categoritzada), pressió de pols, i colesterol LDL.

Es van descriure les densitats d'incidència de FA per als grups i subgrups analitzats. I es van modelar les associacions a estudiar amb models de riscos proporcionals de Cox. Es va examinar l'assumpció de proporcionalitat dels *hazards* i la linialitat de les variables contínues respecte la FA incident i es van calcular els *hazard ratios (HR)* i els corresponents IC del 95%. També es van examinar possibles interaccions biològicament plausibles segons la literatura (109,110). Posteriorment es va realitzar una anàlisi estratificada per grups d'edat.

Finalment, es van realitzar anàlisis de sensibilitat per valorar si la mortalitat era un factor de risc competitiu de patir FA. Vam ajustar un model de Fine and Gray (111) per estimar el HR subdistribucional de la diabetes sobre el risc de FA incident.

4.5.5. Estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident

Per a realitzar el tercer objectiu, estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident, es va calcular per a cada participant un índex de propensió al tractament que englobés tots els factors implicats en la probabilitat de rebre estatines i potencialment relacionats amb la FA incident: el *propensity score (PS)* de rebre tractament amb estatines. Les variables incloses en aquest PS foren: edat, sexe, talla, pes, pressió arterial sistòlica i diastòlica, índex de deprivació socio-econòmica MEDEA (98), hàbit tabàquic, glucosa, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, obesitat, dislipidèmia, valvulopatia, hipertensió, diabetis, asma, MPOC, apnea de la son, artritis, hipertiroidisme, hipotiroïdisme, malaltia renal crònica, insuficiència cardíaca, tractaments –exceptuant les estatines– (hipolipemians diferents de les estatines, diürètics, beta bloquejants, antagonistes del calci, fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina, fàrmacs antidiabètics, corticosteroides d'ús sistèmic, antiinflamatoris i antireumàtics, psicolèptics, i psicoanalèptics). A causa del gran tamany mostral es van

utilitzar les diferències estandarditzades després de l'ajust per PS per tal d'avaluar si els grups eren compatibles. El criteri va ser una diferència <0.10 . L'ús del PS busca evitar el biaix de selecció relacionat amb l'atribució no aleatòria dels participants al grup de tractats i no tractats.

A més, es va calcular el risc coronari amb l'equació de REGICOR per a cada participant de l'estudi.

Es va elaborar un model de riscos proporcionals de Cox per estimar l'efecte de començar tractament amb estatines sobre la FA incident, ajustat pel PS de rebre tractament amb estatines, i estratificat pel risc de patir FA incident de cada participant al moment d'entrar a l'estudi i per estimar els efectes adversos de ser nou usuari d'estatines. Vam analitzar l'assumpció de proporcionalitat dels hazards i la linialitat del PS respecte la FA incident. L'assumpció de linialitat del PS respecte la FA incident no es complia al modelar el total de la població, i per tant el terme quadràtic del PS va ser inclòs en el model. En canvi sí que hi havia linialitat del PS respecte la FA incident al modelar els diversos grups de risc, i per tant aquests es van modelar amb la funció linial (112).

Finalment, vam calcular les reduccions de risc absolutes i el nombre necessari de pacients a tractar (NNT) en 1 any, per tal d'evitar un cas de FA incident.

4.5.6. Significació estadística

La significació estadística es va establir en un p valor <0.01 per al primer i tercer objectius, derivació i validació d'un model de predicció de FA incident, i estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident, ja que per predir calia sobretot assegurar la relació entre cada variable i la FA. Per al segon objectiu en canvi, estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident, es va utilitzar un p valor <0.05 , ja que es buscava permetre que hi hagués el màxim de variables que fossin candidates per controlar la confusió.

4.5.7. Programari

Totes les anàlisis van ser dutes a terme utilitzant el programari R (113), versió 3.0.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), amb els següents paquets: survival, per a construir models de supervivència (114); MASS, per als mètodes de selecció de variables per als models (115); pec per a l'avaluació dels models (116); mice, per a la imputació múltiple (117); ggplot2, per a la realització de gràfics (118).

5. RESULTATS

5.1. Derivació i validació d'un model de predicció de FA incident

5.1.1. Població d'estudi

El Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària (SIDIAP^Q) va registrar 580219 pacients hipertensos entre l'1 de juliol del 2006 i el 31 de desembre del 2011. Després d'aplicar els criteris d'exclusió (Figura 4) en van quedar 262897 per a les anàlisis.

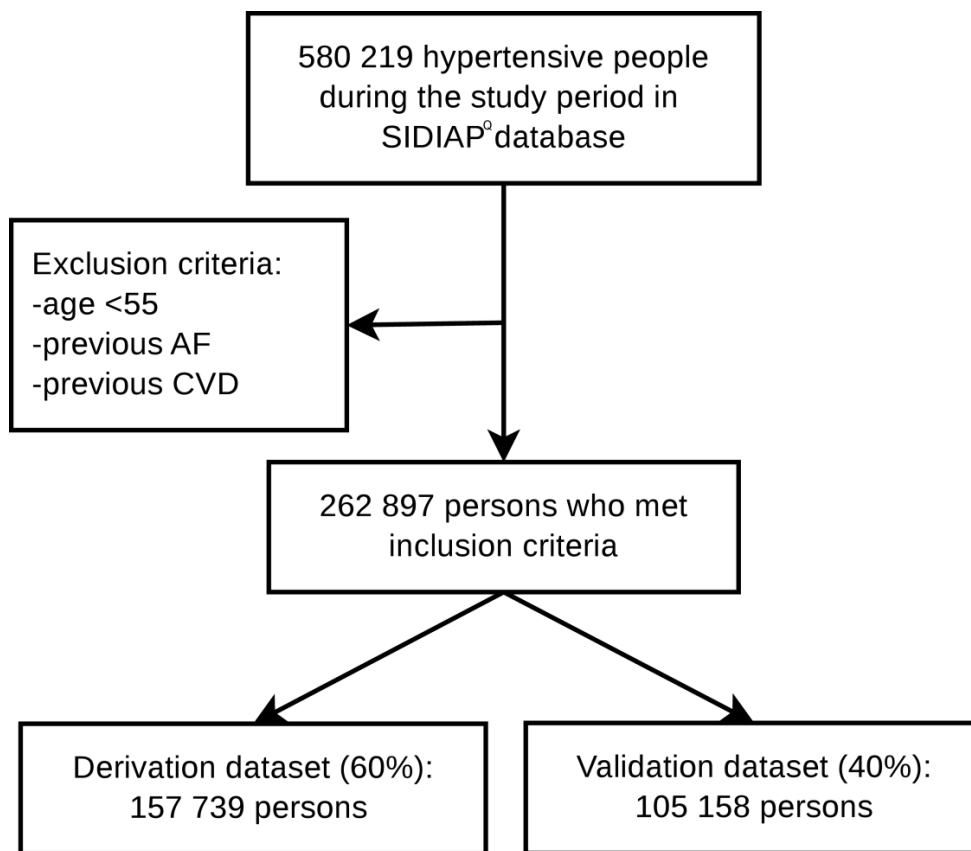


Figura 4. Diagrama de flux de la derivació i validació d'un model de predicció de FA incident. CVD indica malaltia cardiovascular; FA, fibril·lació auricular; i SIDIAP^Q, Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària, Q.

La Taula 1 mostra les característiques basals de la població d'estudi. L'edat mitjana (desviació estàndard –SD-) era de 67.01 (9.47) anys, i una mica menys de la meitat eren homes. El grup amb FA incident tenia menor prevalença de fumadors i de consum d'alcohol, major prevalença de comorbiditats i un perfil lipídic més sa, al moment d'entrar a l'estudi.

Taula 1. Característiques basals de la població d'estudi globals i segons la presència o no de FA

Característica	Total	Amb FA	Sense FA
N	262897	11879	251018
Edat –anys-*	67.01 (9.47)	74.22 (9.05)	66.67 (9.35)
Homes	41.75	44.58	41.61
MEDEA*	0.70 (0.90)	0.71 (0.91)	0.70 (0.90)
Pressió arterial sistòlica –mmHg-*	139.59 (18.11)	141.26 (18.74)	139.51 (18.07)
Pressió arterial diastòlica –mmHg-*	80.25 (10.42)	78.06 (10.54)	80.36 (10.40)
Pressió de puls*	59.34 (15.28)	63.19 (16.45)	59.15 (15.20)
Pes –Kg-*	74.78 (13.95)	76.13 (14.63)	74.72 (13.91)
Talla –cm-*	159.63 (9.12)	159.34 (9.43)	159.64 (9.11)
IMC –Kg/m ² -*	29.34 (4.81)	29.99 (5.08)	29.31 (4.80)
Alcohol			
No consumeixen	88.95	93.21	88.75
Consum de baix risc	10.12	6.42	10.30
Consum d'alt risc	0.93	0.36	0.95
Fumadors	14.87	11.45	15.03
Diabetis	16.00	20.05	15.81
Glucosa –mg/dl-*	104.84 (29.80)	106.61 (30.36)	104.76 (29.77)
Colesterol total –mg/dl-*	213.20 (36.86)	204.49 (35.81)	213.61 (36.86)
Colesterol HDL –mg/dl-*	58.05 (14.81)	58.53 (14.87)	58.03 (14.81)
Colesterol LDL –mg/dl-*	130.72 (32.70)	123.01 (31.44)	131.08 (32.72)
Triglicèrids –mg/dl-*	124.04 (69.47)	116.44 (60.55)	124.40 (69.84)
Hipertiroidisme	0.89	1.04	0.88
Hipotiroïdisme	4.61	3.09	4.68
MPOC	6.78	12.63	6.50
Apnea de la son	1.36	1.32	1.37
Malaltia renal crònica	1.98	4.07	1.88
Valvulopatia	1.55	4.37	1.42
Insuficiència cardíaca	1.18	4.13	1.04
Tractaments concomitants			
Diurètics	24.64	33.44	24.23
Beta bloquejants	10.98	13.38	10.87
Antagonistes dels canals de calci†	8.78	13.75	8.54
Fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina			
renina-angiotensina	41.54	49.31	41.18
Altres antihipertensius	3.05	5.32	2.94
Fàrmacs antihipertensius (agrupats)‡			
Fàrmacs hipoglucemiants	39.82	51.73	39.26
Fàrmacs hipoglucemiants	11.00	14.34	10.84
Estatines	21.55	19.68	21.64
Fàrmacs hipolipemians diferents de les estatines			
Fàrmacs hipolipemians diferents de les estatines	2.70	2.58	2.71

Les dades es presenten com a % a menys que estigui altrament indicat.

*Mitjana (DS).

†Antagonistes del calci selectius amb efectes preferentment vasculars.

‡Un o més d'entre els següents: diürètics, beta-bloquejants, antagonistes del calci[†], altres antihipertensius (exceptuant els fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina). DS indica desviació estàndard; FA, fibril·lació auricular; IMC, índex de massa corporal; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat; MEDEA, índex de privació socioeconòmica (98); MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica; N nombre de casos.

5.1.2. Incidència de FA

En el total de la població d'estudi hi havia 11879 casos de FA incident (4.5% dels 262897 participants) durant una mitjana de seguiment de 4.2 anys. La taxa d'incidència de FA fou de 10.9 per 1000 persones-any (interval de confiança -IC- 95%, 10.7-11.1).

5.1.3. Derivació del model

A la Taula 4 es mostren les variables que es van incloure en el model final de derivació: edat pes, MPOC, insuficiència cardíaca, valvulopatia.

La Taula 2 mostra les variables candidates per al model multivariat i els seus HR de FA incident ajustats per edat.

Taula 2. Factors de risc i HR de FA incident ajustats per edat. Conjunt de dades de derivació

Factor de risc	HR (IC del 95%)		P valor
Edat –anys-*	1.081	(1.078 - 1.083)	<0.0001
Sexe (homes)	1.458	(1.390 - 1.528)	<0.0001
índex MEDEA	1.006	(0.980 - 1.032)	0.6655
Pressió arterial sistòlica –mmHg-	1.003	(1.001 - 1.004)	0.0001
Pressió arterial diastòlica –mmHg-	0.999	(0.997 - 1.002)	0.5057
Pressió de pols	1.004	(1.002 - 1.006)	<0.0001
Pes –Kg-	1.024	(1.022 - 1.026)	<0.0001
Talla –cm-	1.026	(1.023 - 1.029)	<0.0001
IMC	1.043	(1.037 - 1.048)	<0.0001
Alcohol			
Consum moderat	1.470	(1.335 - 1.618)	<0.0001
Consum alt	1.501	(1.048 - 2.150)	0.0268
Fumadors	1.285	(1.191 - 1.385)	<0.0001
Diabetis	1.214	(1.146 - 1.286)	<0.0001
Glucosa, mg/dl	1.002	(1.002 - 1.003)	<0.0001
Colesterol total –mg/dl-	0.995	(0.994 - 0.996)	<0.0001
Colesterol HDL –mg/dl-	0.995	(0.991 - 0.998)	0.0026
Colesterol LDL –mg/dl-	0.995	(0.993 - 0.997)	<0.0001
Triglicèrids –mg/dl-	0.999	(0.998 - 1.000)	0.2334
Hipertiroïdisme	1.373	(1.101 - 1.711)	0.0048
Hipotiroïdisme	0.737	(0.644 - 0.844)	<0.0001
MPOC	1.707	(1.590 - 1.831)	<0.0001
Apnea de la son	1.534	(1.250 - 1.884)	<0.0001
Malaltia renal crònica	1.562	(1.390 - 1.755)	<0.0001
Valvulopatia	2.400	(2.140 - 2.691)	<0.0001
Insuficiència cardíaca	2.316	(2.058 - 2.608)	<0.0001
Tractaments concomitants			
Diurètics	1.122	(1.068 - 1.179)	<0.0001
Beta bloquejants	1.451	(1.356 - 1.552)	<0.0001
Antagonistes dels canals de calci†	1.179	(1.101 - 1.262)	<0.0001
Fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina	1.084	(1.035 - 1.136)	0.0007
Altres antihipertensius	1.489	(1.343 - 1.650)	<0.0001
Fàrmacs antihipertensius (agrupats)‡	1.213	(1.157 - 1.270)	<0.0001
Fàrmacs hipoglucemiants	1.207	(1.130 - 1.290)	<0.0001
Estatines	0.836	(0.788 - 0.887)	<0.0001
Fàrmacs hipolipemiants diferents de les estatines	1.023	(0.883 - 1.185)	0.7637

*HR univariat (IC del 95%).

†Antagonistes del calci selectius amb efectes preferentment vasculars.

‡Un o més d'entre els següents: diurètics, beta-bloquejants, antagonistes del calci†, altres antihipertensius (exceptuant els fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina).

FA indica fibril·lació auricular; HR, *hazard ratio*; IC, interval de confiança; IMC, índex de massa corporal; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat;

MEDEA, índex de privació socioeconòmica(98); MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica.

La freqüència amb què cada variable va entrar en els models iteratius de *bootstrap* es mostra a la Taula 3. Les variables integrants del model final eren incloses als models iteratius de *bootstrap* el 100 % de les vegades.

Taula 3 Freqüència amb la que cada variable candidata fou seleccionada per al model final, de 1000 mostres iteratives bootstrap extretes del conjunt de dades de derivació

Variable	Freqüència de selecció (%)
Edat	100
MPOC	100
Insuficiència cardíaca	100
Pes	100
Valvulopatia	100
Estatines	99.3
Fàrmacs antihipertensius (agrupats)*	99.2
Malaltia renal crònica	94.3
Pressió de pols	87.7
Consum d'alcohol	74.9
Colesterol total	65.9
Hipotiroidisme	65.8
Hipertiroidisme	43.0
Sexe	39.5
Colesterol LDL	34.7
Diabetis	30.2
IMC	17.4
Glucosa	14.3
Fumadors	8.9
Fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina	4.7
Pressió arterial sistòlica	2.4
MEDEA	0.7
Apnea de la son	0.4
Obesitat	0.3

Les dades es presenten com a %.

*Un o més dels següents: diurètics, betabloquejants, antagonistes del calci† altres antihipertensius (exceptuant els fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina).

† Antagonistes dels canals de calci selectius amb efectes preferentment vasculars.

IMC indica índex de massa corporal; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat; MEDEA, índex de privació socioeconòmica; MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica.

La Taula 4 especifica els hazard ratios del model final.

Taula 4. *Hazard ratios* multiajustats del model final de riscos proporcionals de Cox per a FA incident. Conjunt de dades de derivació

Variable	HR (IC del 95%)*	p valor
Edat	1.090 (1.087 - 1.092)	<0.0001
Pes	1.023 (1.022 - 1.025)	<0.0001
MPOC	1.501 (1.398 - 1.612)	<0.0001
Insuficiència cardíaca	1.833 (1.625 - 2.069)	<0.0001
Valvulopatia	2.280 (2.030 - 2.560)	<0.0001

**Hazard ratios* es presenten per una unitat d'augment en les variables contínues, i per la presència de la condició en variables dicotòmiques.

IC indica interval de confiança; HR, hazard ratio; MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica.

L'addició de més variables al model final no en milloraven substancialment la capacitat predictiva. Es va considerar com a canvi substancial en la capacitat predictiva un canvi en la puntuació AIC i BIC d'almenys 100 unitats. La Taula 5 detalla la capacitat predictiva de diversos models construïts amb les variables que van ser seleccionades més freqüentment en els models iteratius de *bootstrap*, i d'entre aquestes, les que més milloraven el BIC.

Taula 5. Capacitat predictiva dels models construïts amb les variables seleccionades més freqüentment per als models iteratius de *bootstrap*. Conjunt de dades de derivació

Referència	Model	C index	AIC	BIC
A	Edat	0.711	162643.2	162650.1
B	A + MPOC	0.715	162452.2	162465.9
C	B + insuficiència cardíaca	0.718	162329.3	162349.9
D	C + pes	0.733	161649.0	161676.5
E	D + valvulopatia	0.737	161496.0	161530.3
F	E + estatines	0.738	161466.3	161507.6
G	F + Fàrmacs antihipertensius (agrupats)*	0.739	161425.4	161473.5
H	G + malaltia renal crònica	0.740	161397.4	161452.4
I	H + pressió de pols	0.740	161372.0	161433.9

El model final està ressaltat en negreta.

*Un o més dels següents: diurètics, betabloquejants, antagonistes del calci†, altres antihipertensius (exceptuant els fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina)

† Antagonistes dels canals de calci selectius amb efectes preferentment vasculars.

AIC indica criteri d'informació d'Aikake (*Aikake's information criterion*); BIC, criteri d'informació Bayesià d'Schwartz (*Schwartz's Bayesian information criterion*); MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica.

5.1.4. Equació final del model

L'equació final per estimar el risc individual a 5 anys de FA incident parteix de la funció genèrica de riscos proporcionals permetent més d'una covariable (119):

$$R(t,x, \beta)=1-[S_0(t)]^{\exp(x' \beta)}$$

on

$R(t,x, \beta)$ és el Risc al temps t , dependent de covariables específiques x i els seus coeficients estimats β . $S_0(t)$ és la funció de supervivència basal a un temps t . La funció de risc $R(t)$, dependent de l'edat, pes, MPOC, insuficiència cardíaca, i valvulopatia per a la FA incident en el nostre estudi fou:

$$R(t = 5, \text{edat, pes, MPOC, insuficiència cardíaca, valvulopatia})=1-(0.9999789929)^{\exp(y)}$$

on

$$y = 0.0858 \text{ edat (anys)} + 0.0231 \text{ pes (kg)} + 0.4064 \text{ MPOC (sí/no)} + 0.6062 \text{ insuficiència cardíaca (sí/no)} + 0.8241 \text{ valvulopatia (sí/no)}$$

5.1.5. Validació del model

5.1.5.1. Índex C

L'índex de concordança (índex C; error estàndard) del model final fou de 0.737 (0.003) en el conjunt de dades de derivació i de 0.734 (0.004) en el conjunt de dades de validació.

5.1.5.2. Comparació de coeficients del model final

El gràfic de Forest (Figura 5) que compara els *hazard ratios* i IC del 95% del conjunt de dades de derivació amb el de validació mostra com aquests es solapen per a totes les variables del model.

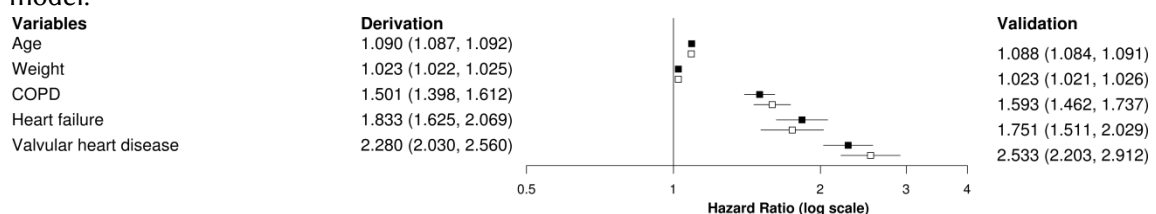


Figura 5. Gràfic de Forest dels hazard ratios (IC del 95%) sobre el conjunt de dades de derivació (quadrats clars) i de validació (quadrats foscos). COPD indica malaltia pulmonar obstructiva crònica (*chronic obstructive pulmonary disease*); IC, interval de confiança.

5.1.5.3. Gràfic de calibració

La Figura 6 contrasta els decils de risc predit amb la funció de risc de FA incident i els observats (obtinguts amb la funció de Kaplan-Meier (120)) en el conjunt de dades de validació. La semblança entre el risc predit a 5 anys i la FA incident observada indica una adequada calibració del model.

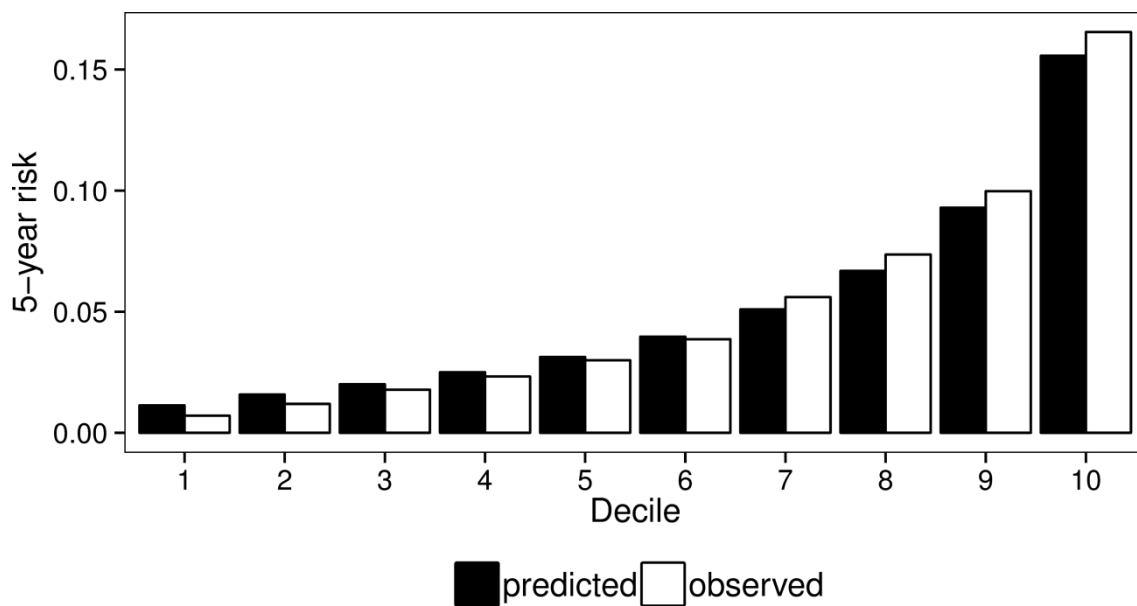


Figura 6. Gràfic de validació de la funció de risc de FA incident. Conjunt de dades de validació. L'eix de les abscisses està compost pels decils de risc de FA incident predita. Les barres clares representen la mediana dels riscos observats, i les fosques la dels predits.

Les interaccions entre variables candidates al model van ser avaluades, però no van millorar la predicció del model final i per tant no s'hi van incloure.

5.1.6. Ajust del model

L'ajust del model s'il·lustra a la Figura 7, la qual en mostra la puntuació de Brier al llarg del temps. La puntuació de Brier mesura les diferències al quadrat entre la probabilitats predites i les observades. Així, com més aprop del 0 a l'eix de les ordenades millor és la puntuació de Brier. Les tres corbes representen la variació de la puntuació de Brier al llarg del temps de seguiment per a: un model nul (puntejat), basat en la puntuació de Brier per a l'estimador general sobre la corba de Kaplan-Meier; un model ajustat per edat (línea discontinua); el model final (línea contínua). El model final té la puntuació de Brier al llarg del temps menor

que l'estimació basada en la corba de Kaplan-Meier, i que el model ajustat per edat, és a dir, millora la predicció de FA incident més enllà de l'efecte únicament ajustat per edat.

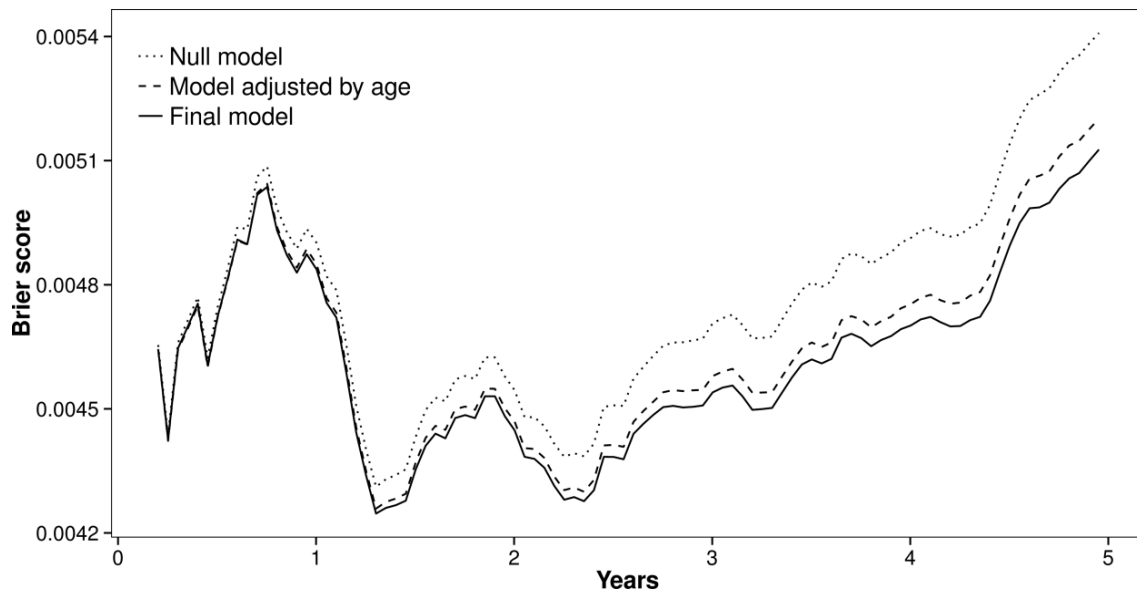


Figura 7. Corbes de puntuació de Brier al llarg del temps.

5.1.7. Anàlisi de sensibilitat. Casos complets (sense imputar).

La Taula 6 mostra el nombre de valors perduts (percentatge) per a cada variable imputada. El percentatge màxim de valors imputats és inferior al 60%, per sota del límit màxim recomanat de valors perduts de 70% (105). Les persones amb FA tenien en general un percentatge de valors perduts lleugerament major que els de les persones sense FA.

Taula 6. Valors perduts de les variables imputades, considerant el total de la població, persones amb FA incident, i persones sense FA incident

Variable	Total	Amb FA	Sense FA
N	262897	11879	251018
Pressió arterial sistòlica -mmHg-	14035 (5.3)	1074 (9.0)	12961 (5.2)
Pressió arterial diastòlica -mmHg-	13843 (5.3)	1065 (9.0)	12778 (5.1)
Pressió de pols	14055 (5.4)	1074 (9.0)	12981 (5.1)
Pes-kg-	63128 (24.0)	3093 (26.0)	60035 (23.9)
Alçada -cm-	72561 (27.6)	3653 (30.8)	68908 (27.5)
IMC -kg/m ² -	71247 (27.1)	3594 (30.3)	67653 (27.0)
Glucosa -mg/dl	129796 (49.4)	7077 (59.6)	122719 (48.9)
Colesterol total -mg/dl-	130669 (49.7)	7195 (60.6)	123474 (49.2)
Cholesterol HDL -mg/dl-	150658 (57.3)	8082 (68.0)	142576 (56.8)
Cholesterol LDL -mg/dl-	148887 (56.6)	7948 (66.9)	140939 (56.2)
Triglicèrids -mg/dl-	145595 (55.4)	7847 (66.1)	137748 (54.9)

Les dades es presenten com a freqüència (%).

FA indica fibril·lació auricular; IMC, índex de massa corporal; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat; N, nombre de casos.

La Taula 7 mostra les característiques dels participants al moment d'entrar a l'estudi respecte les variables d'interés que contenien valors perduts; i compara aquests valors amb els de les variables imputades. Les mitjanes d'aquestes variables eren en general lleugerament inferiors després de la imputació múltiple, tal i com és d'esperar.

La Taula 7. Característiques basals dels participants respecte les variables que contenen valors perduts comparada amb les variables imputades (la N varia per a cada variable; vegeu Taula 1)

Variable	Dades imputades	Dades amb valors perduts
Pressió arterial sistòlica -mmHg-	139.6 (18.1)	139.5 (18.0)
Pressió arterial diastòlica -mmHg-	80.3 (10.4)	80.3 (10.4)
Pressió de pols	59.3 (15.3)	59.3(15.2)
Pes -kg-	74.8 (14.0)	75.3 (14.0)
Talla -cm-	159.6 (9.1)	159.6 (9.1)
IMC -kg/m ² -	29.3 (4.8)	29.5 (4.8)
Glucosa -mg/dl	104.8 (29.8)	106.4 (33.3)
Colesterol total -mg/dl-	213.2 (36.9)	214.8 (37.7)
Colesterol HDL -mg/dl-	58.1 (14.8)	57.7 (15.1)
Colesterol LDL -mg/dl-	130.7 (32.7)	133.5 (33.1)
Triglicèrids -mg/dl-	124.0 (69.5)	129.8 (79.8)

Les dades es presenten com a mitjana (desviació estàndard).

IMC indica índex de massa corporal; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat; N, nombre de casos.

La Taula 8 descriu el conjunt de dades de derivació, comparant les dades amb valors perduts –mostrant % de valors perduts per a cada variable- i les imputades. El conjunt de dades amb valors imputats presenten una proporció de persones lleugerament menor que consumeixen alcohol, que pateixen diabetis, i que segueixen tractament amb estatines. La subsegüent Taula 9 descriu el conjunt de dades de validació amb un perfil molt semblant.

Taula 8. Característiques basals de la població d'estudi comparant els conjunts de dades amb valors perduts i els imputats. Subconjunt de dades de derivació

Característica	Valors perduts	Dades amb valors perduts	Dades amb valors imputats
N		50615	157739
Edat –anys-		65.2 (8.9)*	67.0 (9.5)*
Homes		41.5	41.7
MEDEA		0.75 (0.9)*	0.7 (0.9)*
Pressió arterial sistòlica –mmHg-	5.4	139.3 (17.3)*	139.6 (18.1)*
Pressió arterial diastòlica –mmHg-	5.3	80.5 (10.1)*	80.3 (10.4)*
Pressió de puls	5.4	58.8 (14.8)*	59.3 (15.2)
Pes –Kg-	24.1	75.9 (14.0)*	74.8 (14.0)*
Alçada –cm-	27.7	159.9 (9.1)*	159.6 (9.1)*
IMC –Kg/m ² -	27.2	29.7 (4.8)*	29.3 (4.8)*
Alcohol			
No consumeixen		82.4	89.0
Consum de baix risc		15.9	10.1
Consum d'alt risc		1.6	1.0
Fumadors		16.8	14.8
Diabetis		22.4	16.0
Glucosa –mg/dl-	49.4	108.7 (35.4)*	104.9 (30.0)*
Colesterol total -mg/dl-	49.7	216.3 (36.8)*	213.3 (36.7)*
Colesterol HDL -mg/dl-	57.4	57.6 (14.9)*	58.1 (14.8)*
Colesterol LDL -mg/dl-	56.7	133.0 (32.6)*	130.7 (32.6)*
Triglicèrids -mg/dl-	55.4	129.6 (74.0)*	124.1 (70.1)*
Hipertiroïdisme		1.1	0.9
Hipotiroïdisme		6.1	4.6
MPOC		6.7	6.8
Apnea de la son		1.7	1.4
Malaltia renal crònica		1.7	2.0
Valvulopatia		1.6	1.6
Insuficiència cardíaca		0.8	1.2
Tractaments concomitants			
Diurètics		23.3	24.6
Beta bloquejants		10.7	10.8
Antagonistes dels canals de calci [†]		7.9	8.8
Fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina		41.9	41.6
Altres antihipertensius		2.6	3.0

‡ Fàrmacs antihipertensius (agrupats)		
‡	37.6	39.8
Fàrmacs hipoglucemians	15.7	11.0
Estatines	27.7	21.6
Fàrmacs hipolipemians diferents de les estatines	3.3	2.7

Les dades es presenten com a % a menys que estigui altrament indicat.

*Es mostra la mitjana (DS).

†Antagonistes del calci selectius amb efectes preferentment vasculars.

‡Un o més d'entre els següents: diürètics, beta-bloquejants, antagonistes del calci[†], altres antihipertensius (exceptuant els fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina).

DS indica desviació estàndard; IMC, índex de massa corporal; MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat; MEDEA, índex de privació socioeconòmica (98); N, nombre de casos.

Taula 9. Característiques basals de la població d'estudi comparant els conjunts de dades amb valors perduts i els imputats. Subconjunt de dades de validació

Característica	Valors perduts	Dades amb valors perduts	Dades amb valors imputats
N		33799	105158
Edat –anys-		65.2 (8.9)	67.0 (9.5)*
Homes		42.0	41.8
MEDEA		0.7 (0.9)	0.7 (0.9)*
Pressió arterial sistòlica –mmHg-	5.2	139.4 (17.4)	139.6 (18.1)*
Pressió arterial diastòlica –mmHg-	5.2	80.5 (10.1)	80.3 (10.4)*
Pressió de puls	5.2	58.9 (14.9)	59.4 (15.3)*
Pes –Kg-	23.9	75.9 (14.0)	74.8 (13.9)*
Talla –cm-	27.5	160.0 (9.1)	159.6 (9.1)*
IMC –Kg/m ² -	26.9	29.7 (4.9)	29.4 (4.8)*
Alcohol			
No consumeixen		82.0	88.9
Consum de baix risc		16.3	10.2
Consum d'alt risc		1.6	0.9
Fumadors		17.1	14.9
Diabetis		21.8	16.0
Glucosa –mg/dl-	49.3	108.4 (34.2)	104.8 (29.5)*
Colesterol total -mg/dl-	49.7	216.3 (37.1)	213.1 (37.1)*
Colesterol HDL -mg/dl-	57.2	57.6 (14.9)	58.0 (14.8)*
Colesterol LDL -mg/dl-	56.6	133.1 (32.9)	130.7 (32.9)*
Triglicèrids -mg/dl-	55.3	129.5 (73.4)	123.9 (68.6)*
Hipertiroidisme		1.0	0.9
Hipotiroidisme		6.1	4.6
MPOC		6.9	6.8
Apnea de la son		1.7	1.4
Malaltia renal crònica		1.8	2.0
Valvulopatia		1.4	1.5
Insuficiència cardíaca		0.8	1.2
Tractaments concomitants			
Diurètics		23.6	24.7
Beta bloquejants		10.8	11.1
Antagonistes dels canals de calci [†]		7.8	8.8
Fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina			
renina-angiotensina		41.7	41.5
Altres antihipertensius		2.5	3.1
Fàrmacs antihipertensius (agrupats) [‡]		38.0	39.9
Fàrmacs hipoglucemians		15.1	11.0
Estatines		27.4	21.5
Hipolipemians excepte estatines		3.4	2.7

Les dades es presenten com a % a menys que estigui altrament indicat.

*Es mostra la mitjana (DS).

[†]Antagonistes del calci selectius amb efectes preferentment vasculars.

[‡]Un o més d'entre els següents: diürètics, beta-bloquejants, antagonistes del calci[†], altres antihipertensius (exceptuant els fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina).

DS indica desviació estàndard; IMC, índex de massa corporal; MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat; MEDEA, índex de deprivació socioeconòmica (98) ; N, nombre de casos.

La Taula 10 mostra el model de Cox final ajustat a partir del subconjunt de dades completes, per poder comparar-ho amb la imputació múltiple de valors perduts. No hi ha diferències substancials entre els resultats amb aquests dos conjunts de dades.

Taula 10. HR (IC 95%) del model de Cox multiajustat a partir del subconjunt de dades amb casos complets. Conjunt de dades de derivació

Variable	HR (IC 95%)*	P valor
Edat	1.096 (1.089 - 1.102)	<0.0001
Pes	1.024 (1.021 - 1.028)	<0.0001
MPOC	1.616 (1.399 - 1.868)	<0.0001
Insuficiència cardíaca	1.608 (1.205 - 2.146)	0.0012
Valvulopatia	2.539 (2.043 - 3.154)	<0.0001

*Els hazard ratios estan expressats per una unitat d'augment en les variables contínues, i per la presència de la condició en les variables dicotòmiques.

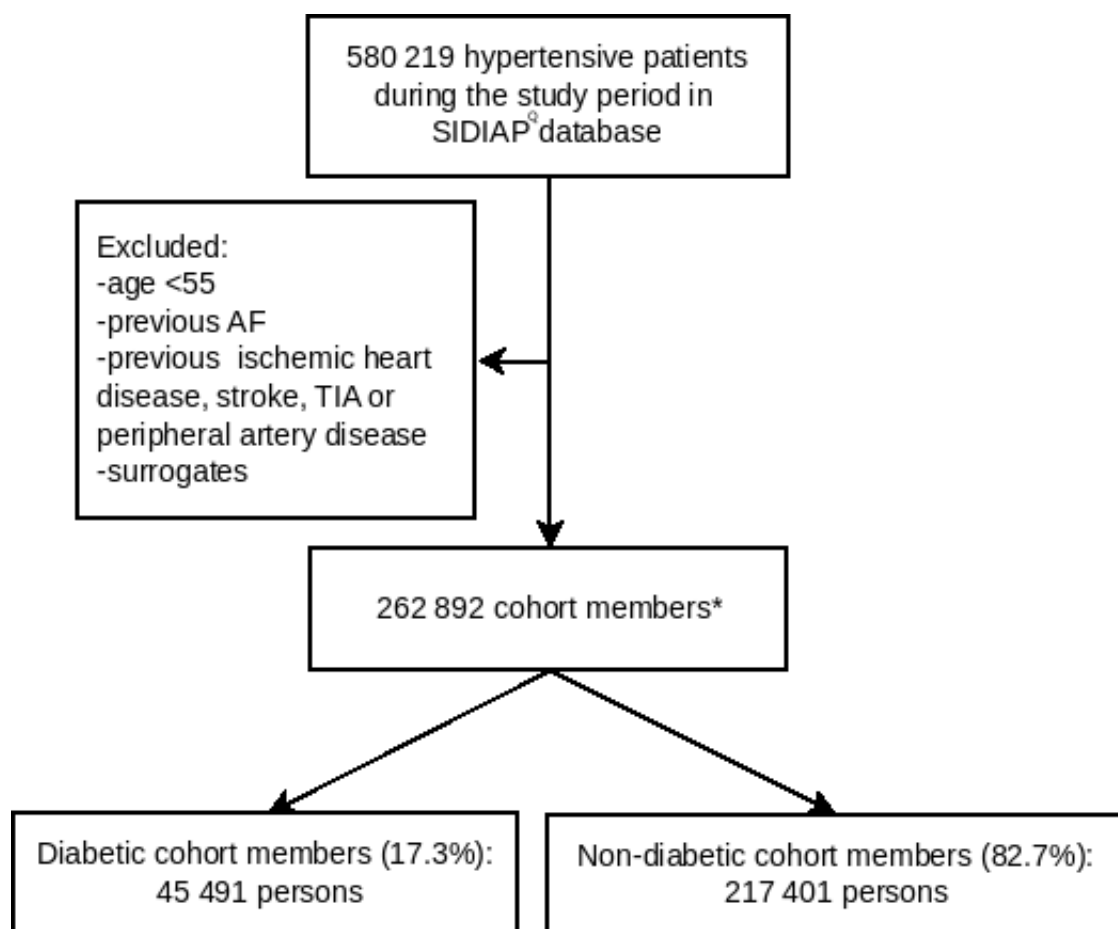
El nombre de participants que constituïren el subconjunt amb dades completes fou de 50615, amb 1641 events.

IC indica interval de confiança; HR, *hazard ratio* (quocient de riscos instantanis); MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica.

5.2. Estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident

5.2.1. Població d'estudi

El Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària (SIDIAP) va registrar 580219 pacients hipertensos entre l'1 de juliol del 2006 i el 31 de desembre del 2011. Després d'aplicar els criteris d'exclusió (Figura 8) en van quedar 262897 per a les anàlisis.



* From 262 897 persons who met inclusion criteria[1], we further excluded 5 diabetics patients due to non-plausible record of the variable `diabetes duration`.

Figura 8. Diagrama de flux de l'estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident. FA indica fibril·lació auricular; FA indica fibril·lació auricular; SIDIAP^Q, Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària, Q; i TIA, accident isquèmic transitori (*transient ischemic attack*).

La mitjana (DS) de la durada de la condició d'hipertensió era de 3.5 (4.7) anys. La prevalença de diabetis en aquesta població era de 17.3%. La Taula 11 mostra les característiques basals dels pacients amb i sense diabetis. Els pacients diabètics tenien un menor percentatge de persones entre 55-70 anys i, de mitjana, tenien uns nivells de colesterolèmia més baixos; en canvi, tenien un major percentatge de persones en tractament amb estatines i de persones obesas (IMC ≥ 30 kg/m²).

Taula 11. Característiques basals de la població d'estudi segons la presència o no de diabetis

	Diabètics	No diabètics
N	45491	217401
Edat (anys)		
Mitjana (DS)	68.1 (9.2)	66.8 (9.5)
55-<70	58.5	64.5
≥ 70 -85	37.5	31.3
≥ 85	4	4.2
Homes	46.1	40.8
Fumadors	15.2	14.8
Pressió arterial sistòlica*	141.0 (17.9)	139.2 (18.1)
Pressió arterial diastòlica*	79.0 (10.1)	80.5 (10.5)
Pressió de pols (mmHg)*	62.0 (15.7)	58.8 (15.1)
Colesterol total (mg/dl)*	203.3 (38.1)	215.7 (36.3)
Colesterol LDL (mg/dl)*	120.8 (33.0)	133.1 (32.2)
Tractament amb estatines	32.8	19.2
IMC (kg/m ²)		
Mitjana (DS)	30.5 (5.1)	29.1 (4.7)
0 - <18.5	0.3	0.5
≥ 18.5 - <25	11.8	17.8
≥ 25 - <30	39.5	44
≥ 30	48.4	37.7
Insuficiència cardíaca	1.6	1.1
Malaltia renal crònica	2.5	1.9
Durada de la diabetis		
<5 anys	65.9	-
≥ 5 -10 anys	22.5	-
≥ 10 anys	11.6	-
Hemoglobina A1c		
<6.5%	49.3	-
≥ 6.5 -<7%	14.2	-
$\geq 7\%$	36.5	-

Fàrmacs antidiabètics

Cap	36.4	-
Insulina	7.2	-
Altres [†]	56.3	-

Les dades es presenten com a % a menys que estigui altrament indicat.

*Es mostra la mitjana (DS).

†Fàrmacs hipoglucemiants excloguent la insulina.

DS indica desviació estàndard; IMC, índex de massa corporal; LDL lipoproteïnes de baixa densitat; N, nombre de participants.

5.2.2. Incidència de FA

5.2.2.1. En relació als participants diabètics i no diabètics

Entre els pacients diabètics, hi havia 2574 episodis de FA incident (5.7% dels 45491 participants) durant una mitjana de seguiment de 4.3 anys, i una taxa d'incidència de 13.3 per 1000 persones-any (IC del 95%, 12.7-13.8). Entre els pacients no diabètics, hi havia 9305 episodis de FA incident (4.3% dels 217401 participants) durant una mitjana de seguiment de 4.1 anys, i una taxa d'incidència de 10.4 per 1000 persones-any (IC del 95%, 10.2-10.6).

5.2.2.2. En relació a les característiques estudiades en pacients diabètics

La Figura 9 mostra les taxes d'incidència de FA en pacients diabètics, estratificant per les característiques estudiades d'aquesta alteració metabòlica.

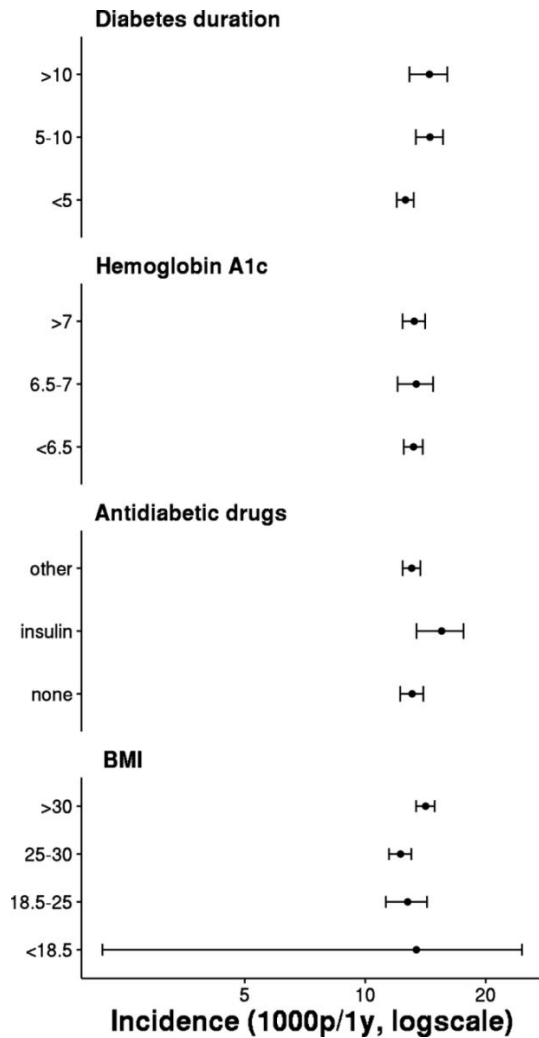


Figura 9. Taxes d'incidència de FA en pacients diabètics segons la durada d'aquesta anomalia, l'hemoglobina A1c, el tractament farmacològic de la diabetis, i l'índex de massa corporal.

5.2.3. Associació de la diabetis amb el risc de FA incident

5.2.3.1. Relació dels participants diabètics amb els no diabètics

Els pacients diabètics van presentar un risc de FA incident significativament superior augmentat respecte els no diabètics, però aquest risc va disminuir quan es va ajustar per edat i la resta de variables (Taula 12).

Taula 12. HR de diabetis mellitus per a FA incident

Diabetis mellitus	HR	(IC del 95%)	p valor
Univariat	1.26	(1.21 - 1.32)	<0.0001
Model ajustat per edat	1.20	(1.15 - 1.26)	<0.0001
Model multiajustat*	1.11	(1.06 - 1.16)	<0.0001

*Ajustat per edat, pressió de pols, i colesterol lligat a lipoproteïnes de baixa densitat.

FA indica fibril·lació auricular; IC, interval de confiança; HR, *hazard ratio*.

Vam estudiar la interacció de la diabetis amb l'edat i el sexe respecte la FA incident, però no eren significatives i per tant no es van incloure als models.

Adicionalment, també es va avaluar el risc de FA incident en les categories d'edat considerades (Taula 13). No vam trobar diferències significatives entre estrats d'edat.

Taula 13. Hazard ratios de la diabetis mellitus sobre la FA incident estratificats per edat

Categories d'edat (anys)	55-70	70-85	≥85
Nombre de participants	166828	85108	10956
HR de diabetis mellitus sobre la FA	1.19	1.08	0.97
IC del 95%	1.10 - 1.29	1.02 -1.15	0.84 - 1.12

FA indica fibril·lació auricular; IC, interval de confiança; HR, *hazard ratio*.

Finalment, vam avaluar el risc competitiu de la mortalitat amb la diabetis per a la FA examinant el HR subdistribucional (111) de diabetis sobre la FA incident, el qual era quasi idèntic al HR estimat pel model de Cox, indicant que la mortalitat no interferia com a risc competitiu.

5.2.3.2. En relació a les característiques estudiades en pacients diabètics

Quant a l'estudi de les característiques de la diabetis en relació a la FA incident, la Figura 10 mostra la relació multiajustada de les característiques estudiades amb la FA incident. Els gràfics il·lustren la relació entre els estrats de cada variable. Les llegendes mostren els HR (IC del 95%) de cada variable respecte la categoria de referència corresponent.

Com més alt era l'IMC, més alt el risc de FA incident al llarg del temps assolint significació en la categoria d'obesitat. En canvi, no hi havia diferències significatives entre grups de pacients segons el tractament farmacològic antidiabètic, la durada de la diabetis, o el nivell d'hemoglobina A1c.

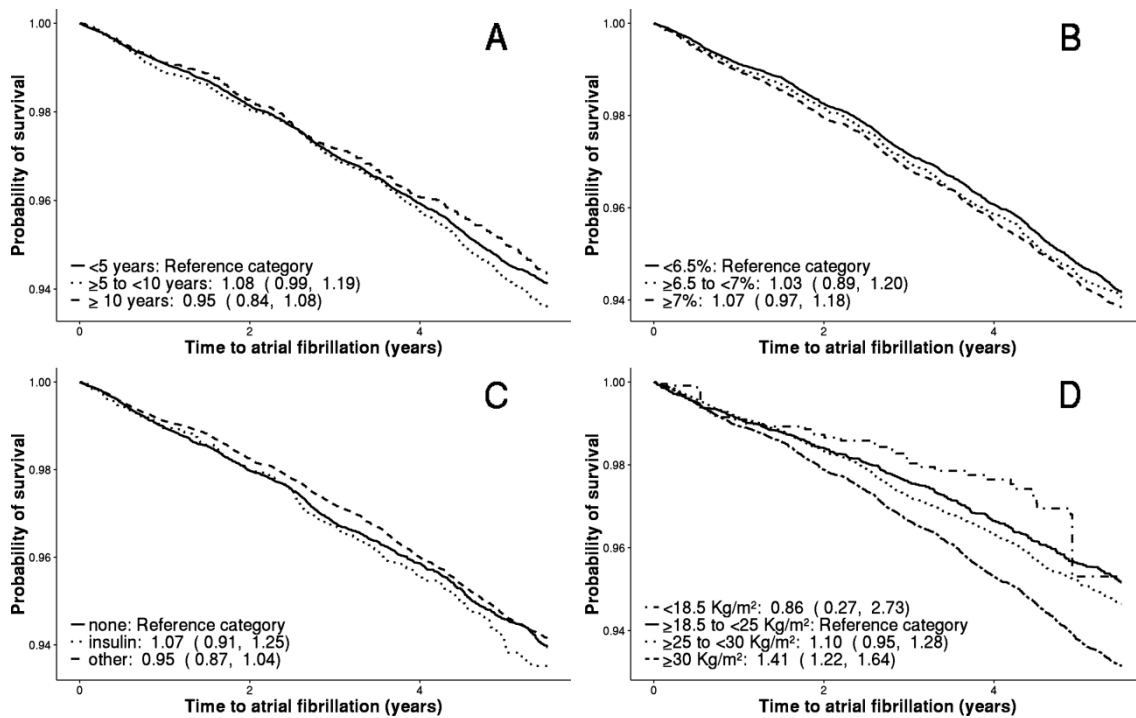


Figura 10. Hazard ratios i IC del 95% de A) durada de la diabetis, B) fàrmacs antidiabètics, C) hemoglobina A1c, i D) BMI sobre la FA incident dins del subconjunt de pacients diabètics. Els hazard ratios estan ajustats per edat, pressió de pols, i colesterol lligat a lipoproteïnes de baixa densitat.

La Taula 14 mostra els HR univariats i els ajustats per edat. L'edat explica parcialment la relació de d'aquestes variables amb la FA.

Taula 14. Hazard ratios univariats i ajustats per edat de durada de la diabetis, hemoglobina A1c, tractament farmacològic de la diabetis i índex de massa corporal, sobre la FA incident en els pacients diabètics

Variable	Univariat		Ajustat per edat		
	HR	(IC del 95%)	HR	(IC del 95%)	
Durada de la diabetis					
<5anys	1	(Referència)	1	(Referència)	
≥5 - <10 anys	1.150	(1.049 - 1.260)	*	1.097 (1.001 - 1.203)	†
≥10 anys	1.146	(1.018 - 1.291)	†	0.983 (0.873 - 1.108)	
Hemoglobina A1c					
<6.5%	1	(Referència)	1	(Referència)	
≥6.5 - 7%	1.016	(0.877 - 1.177)		1.039 (0.898 - 1.202)	
≥7%	1.008	(0.920 - 1.104)		1.097 (1.001 - 1.203)	†
Fàrmacs antidiabètics					
Cap	1	(Referència)	1	(Referència)	
Insulina	1.187	(1.022 - 1.379)	†	1.141 (0.982 - 1.325)	
Altres‡	0.993	(0.914 - 1.080)		1.006 (0.925 - 1.094)	
Índex de massa corporal					
<18.5Kg/m ²	1.017	(0.323 - 3.196)		0.862 (0.273 - 2.727)	
≥18.5 - 25 Kg/m ²	1	(Referència)	1	(Referència)	
≥25 - 30 Kg/m ²	0.954	(0.820 - 1.111)		1.093 (0.940 - 1.270)	†
≥30 Kg/m ²	1.100	(0.951 - 1.272)		1.392 (1.203 - 1.611)	*

*p<0.01 si ho comparem amb la categoria de referència.

†p<0.05 si ho comparem amb la categoria de referència.

‡ Fàrmacs hipoglucemians excloguent la insulina.

HR indica *hazard ratio*; IC, interval de confiança.

5.2.4. Anàlisi de sensibilitat. Casos complets (sense imputar)

La Taula 15 mostra les característiques basals del conjunt de dades amb valors perduts i l'imputat comparant pacients els diabètics i els no diabètics. Les mitjanes són molt semblants, amb valors lleugerament inferiors després de múltiples imputacions.

Taula 15. Comparació de les característiques basals en participants diabètics i no diabètics, mostrant les freqüències de valors perduts i la descripció de variables en el grup amb valors perduts (sense imputar) i en l'imputat

Variable	Diabètics	No diabètics
N	45 491	217 401
Pressió arterial sistòlica (mmHg)		
Valors perduts –N (%)	1 755 (3.9)	12 278 (5.6)
Sense imputar –mitjana (DS)	141.0 (17.9)	139.2 (18.0)
Imputat –mitjana (DS)	141.0 (17.9)	139.2 (18.1)
Pressió arterial diastòlica (mmHg)		
Valors perduts –N(%)	1 736 (3.8)	12 105 (5.6)
Sense imputar –mitjana (DS)	79.0 (10.1)	80.5 (10.4)
Imputat – mitjana (DS)	79.0 (10.1)	80.5 (10.5)
Pressió de pols (mmHg)		
Valors perduts –N (%)	1 756 (3.9)	12 297 (5.7)
Sense imputar – mitjana (DS)	61.9 (15.6)	58.7 (15.0)
Imputat – mitjana (DS)	62.0 (15.7)	58.8 (15.1)
Índex de massa corporal (kg/m ²)		
Valors perduts –N(%)	7 865 (17.3)	63 379 (29.2)
Sense imputar – mitjana (DS)	30.5 (5.0)	29.3 (4.6)
Imputat – mitjana (DS)	30.4 (5.1)	29.1 (4.7)
Colesterol total (mg/dl)		
Valors perduts –N (%)	19 987 (43.9)	110 677 (50.9)
Sense imputar – mitjana (DS)	203.6 (38.8)	217.4 (36.9)
Imputat – mitjana (DS)	203.3 (38.1)	215.7 (36.3)
Colesterol LDL		
Valors perduts –N (%)	21 409 (47.1)	127 474 (58.6)
Sense imputar –mitjana (DS)	121.9 (32.8)	136.7 (32.4)
Imputat –mitjana (DS)	120.8 (33.0)	133.1 (32.2)
Hemoglobin A1c (%)		
Valors perduts –N (%)	12 130 (26.7)	-
Sense imputar –mitjana (DS)	6.8 (1.4)	-
Imputat –mitjana (DS)	6.8 (1.4)	-

DS indica desviació estàndard; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat;N, nombre de participants.

La Taula 16 detalla les característiques de la població d'estudi, comparant pacients diabètics i no diabètics, considerant només el conjunt de dades de casos complets (sense imputar). Els participants que integren el conjunt de dades de casos complets (sense imputar) eren lleugerament més joves, i amb una proporció lleugerament més alta de participants tractats amb estatines, tant en el subgrup de pacients diabètics com en els no-diabètics.

Taula 16. Característiques basals de la població d'estudi comparant pacients diabètics i pacients no diabètics. Casos complets

	Diabètics	No diabètics
N	19 750	64 664
Edat (anys)		
Mitjana (DS)	66.4 (8.9)	64.8 (8.9)
55-70	64.6	71.3
70-85	33.3	26.7
≥85	2.1	2.0
Homes	47.6	39.9
Fumadors	17.0	16.9
Pressió arterial sistòlica*	140.7 (17.1)	138.9 (17.4)
Pressió arterial diastòlica*	79.4 (9.9)	80.8 (10.1)
Pressió de puls (mmHg)*	61.3 (15.1)	58.1 (14.6)
Colesterol total (mg/dl)*	204.3 (37.7)	220.0 (35.9)
Colesterol LDL (mg/dl)*	121.5 (32.5)	136.6 (31.9)
Tractament amb estatines	37.5	24.6
IMC (kg/m2)		
Mitjana (DS)	30.7 (5.1)	29.4 (4.7)
0-<18.5	0.1	0.2
≥18.5-<25	10.5	16.4
≥25-<30	39.9	44.4
≥30	49.5	39.0
Insuficiència cardíaca	1.1	0.7
Insuficiència renal crònica	2.1	1.7
Durada de la diabetis		
<5 years	64.2	-
≥5-10 years	23.8	-
≥10 years	12.0	-
Hemoglobina A1c		
<6.5%	47.3	-
≥6.5-<7%	14.8	-
≥7%	37.9	-
Fàrmacs antidiabètics		

Cap	33.9	-
Insulina	6.5	-
Altres†	59.6	-

Les dades es presenten com a % a menys que estigui altrament indicat.

*Es mostra la mitjana (DS).

†Fàrmacs hipoglucemians excloent la insulina.

DS indica desviació estàndard; IMC, índex de massa corporal; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat; N, nombre de participants.

La Taula 17 mostra l'augment de risc de FA de nova aparició (incident) aportat per la diabetis en el conjunt de dades de casos complets (sense imputar), sense ajustar i ajustat, per comparar amb els resultats basats en imputació múltiple. En el model multivariat, la diabetis s'associà a FA incident, però l'interval de confiança d'aquesta associació era més ampli que el dels resultats imputats, i no assolí significació estadística. Però tots els *hazard ratios* estaven en la mateixa direcció (de risc) que en les anàlisis amb casos imputats.

Taula 17. HR de tenir diabetis mellitus sobre la FA incident. Casos complets

Diabetis mellitus	HR	(IC del 95%)	p
Univariat	1.22	(1.13 - 1.32)	<0.0001
Model ajustat per edat	1.15	(1.06 - 1.24)	0.001
Model multi-variant*	1.05	(0.96 - 1.14)	0.259

Aquests models estan basats en 2782 events en 84414, degut a valors perduts.

*Ajustat per edat, pressió de pols, i colesterol lligat a lipoproteïnes de baixa densitat.

FA indica fibril·lació auricular; IC, interval de confiança; HR, *hazard ratio*.

La Figura 11 mostra les corbes de supervivència realitzades amb les dades de casos complets (sense imputar), i els corresponents HR de les característiques de la diabetis estudiades. No hi ha diferències substancials entre aquests resultats (amb el conjunt de dades de casos complets) i els resultats amb les dades imputades.

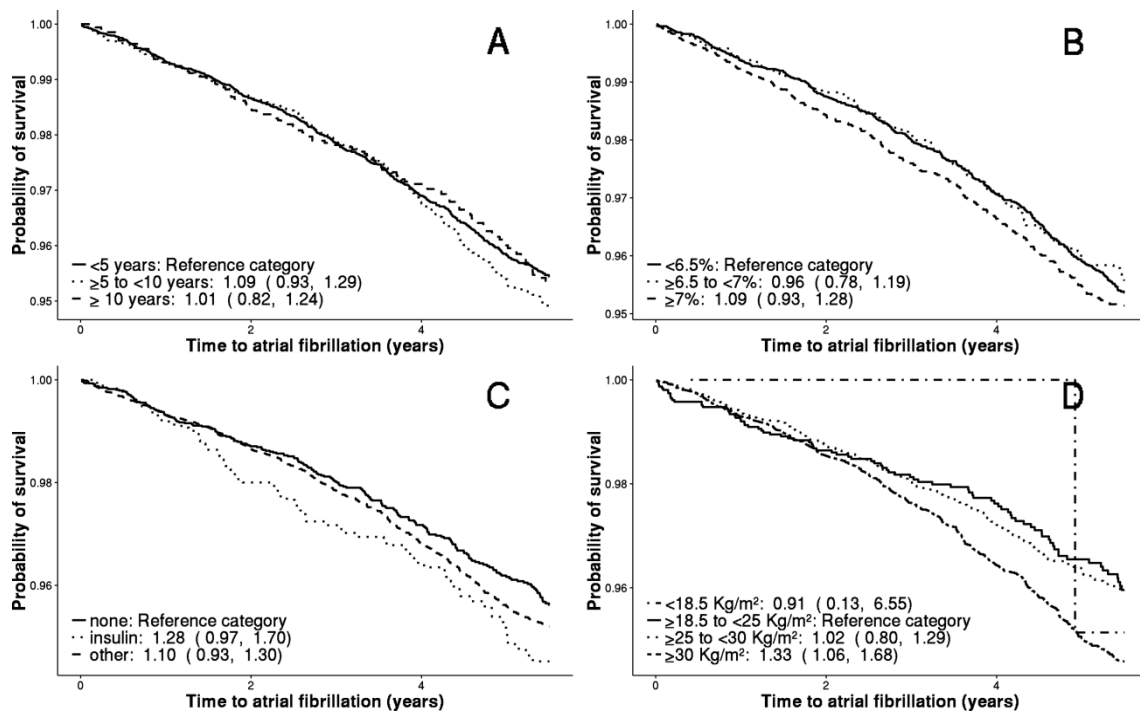


Figura 11. Hazard ratios (IC del 95%) de A) durada de la diabetis, B) hemoglobin A1c, C) tractament farmacològic de la diabetis, i D) IMC per a la FA de nova aparició en el subgrup de pacients diabètics. Casos complets.

FA indica fibril·lació auricular; IC, interval de confiança; IMC, índex de massa corporal.

5.3. Estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident

5.3.1. Població d'estudi

Des de l'1 de juliol del 2006 fins al 31 de desembre del 2007 (període de reclutament), el Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària, Q (SIDIAP^Q) va registrar 163442 pacients que complien els criteris d'inclusió en aquest estudi, dels quals 9814 van iniciar tractament amb estatines. En total, 100276 participants van ser inclosos a la cohort per a les anàlisis. La Figura 12 il·lustra el diagrama de flux de l'estudi.

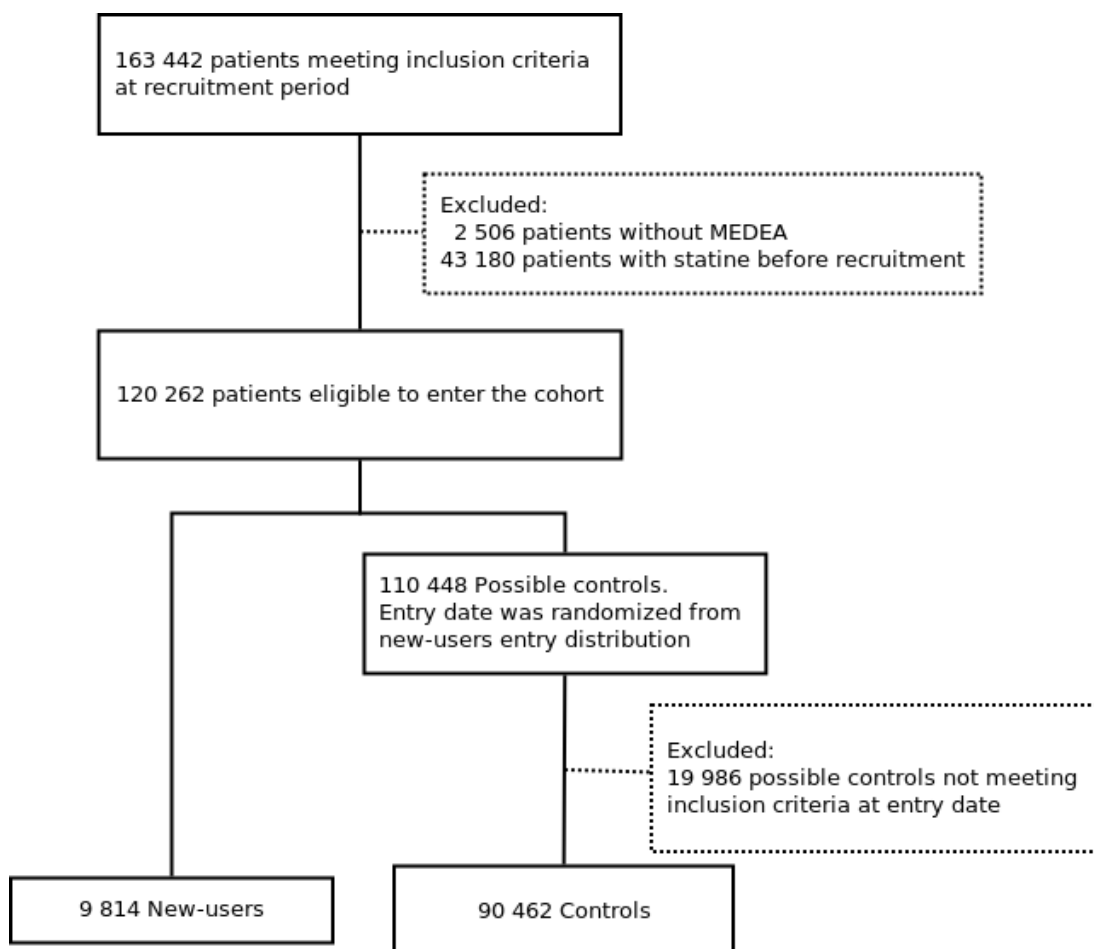


Figura 12. Diagrama de flux de l'estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident.

La Taula 18 mostra les característiques basals de la població d'estudi, comparant els usuaris d'estatines i els no usuaris, abans i després de l'ajust per la propensió al tractament (PS) amb estatines. Abans de l'ajust per PS, els nous usuaris d'estatines tenien un pitjor perfil lipídic, una prevalença lleugerament més alta de comorbiditats, una major prevalença de diabetis, i una major prevalença de tractament amb els diversos grups de fàrmacs considerats. Després de l'ajust per PS les diferències estandarditzades són > 0.10, mostrant que les variables han quedat ben equilibrades entre usuaris i no usuaris d'estatines.

Taula 18. Característiques basals dels usuaris d'estatines versus els no usuaris, abans i després de l'ajust per PS

	Sense ajustar per PS			Ajustant per PS		
	Nous usuaris d'estatines (n= 9814)	No usuaris (n= 90462)	DfS	Nous usuaris d'estatines (n= 9814)	No usuaris (n= 90462)	DfS
Edat –anys*	67.3 (8.1)	68.2 (8.9)	0.105	68.2 (8)	68.1 (8.8)	-0.008
Homes	39.0	40.2	0.025	39.6	40.1	0.010
MEDEA quintils*						
primer	6.0	6.1	0.002	5.9	6.1	0.006
segon	13.9	13.8	-0.004	13.5	13.8	0.007
tercer	21.3	20.7	-0.017	20.4	20.7	0.008
quart	22.3	21.2	-0.027	21.1	21.3	0.003
cinquè	22.0	20.6	-0.036	20.7	20.7	-0.001
Pressió arterial sistòlica –mmHg*	138.5 (16.3)	137.6 (16.3)	-0.053	137.9 (16.3)	137.7 (16.3)	-0.014
Pressió arterial diastòlica–mmHg*	79.4 (9.5)	78.9 (9.5)	-0.056	79 (9.5)	78.9 (9.5)	-0.007
Pressió de puls *	59.1 (14.4)	58.8 (14.6)	-0.022	58.9 (14.4)	58.8 (14.6)	-0.011
Pes –Kg*	75.6 (13.4)	74.6 (13.5)	-0.077	74.5 (13.4)	74.7 (13.4)	0.015
Talla –cm*	158.7 (8.9)	158.9 (9.1)	0.020	158.8 (8.9)	158.9 (9.1)	0.011
IMC –Kg/m ² *	30 (4.8)	29.5 (4.8)	-0.101	29.5 (4.8)	29.5 (4.8)	0.007
Alcohol						
No consumeixen	93.4	95.0	0.070	93.9	95.0	0.050
Consum de baix risc	6.0	4.5	-0.065	5.6	4.5	-0.050
Consum d'alt risc	0.6	0.4	-0.028	0.5	0.4	-0.009
Fumadors	19.5	18.0	-0.040	18.0	18.1	0.003
Diabetis	22.3	13.8	-0.223	13.0	13.6	0.017
Glucosa –mg/dl*	110.3 (34.8)	102.4 (26.4)	-0.254	103.8 (34.1)	103.1 (25.9)	-0.023
Colesterol total - mg/dl*	245 (40.6)	209.8 (32.6)	-0.955	213.5 (22.9)	213.2 (20.4)	-0.011
Colesterol HDL -	56.6 (14)	57.7 (14.2)	0.079	57.7 (14)	57.6 (14.2)	-0.012

RESULTATS

mg/dl*							
Colesterol LDL	-	159.3 (36.2)	129.1 (28.8)	-0.925	132.1 (22.4)	132 (18.6)	-0.005
mg/dl*							
Triglicèrids	-	145.8 (84.9)	115.3 (57.3)	-0.422	120.7 (79.6)	118 (53.8)	-0.040
mg/dl*							
Artritis		1.2	1.0	-0.016	1.0	1.0	0.001
Hipertiroidisme		1.0	0.9	-0.010	0.9	0.9	0.002
Hipotiroïdisme		5.5	4.5	-0.044	4.4	4.6	0.007
MPOC		6.4	6.5	0.005	6.6	6.5	-0.005
Asma		4.2	4.1	-0.004	4.1	4.1	-0.001
Apnea de la son		1.7	1.4	-0.026	1.3	1.4	0.004
Malaltia renal crònica		2.2	1.8	-0.029	1.9	1.8	-0.001
Valvulopatia		1.9	1.6	-0.016	1.6	1.7	0.004
Insuficiència cardíaca		0.9	0.9	-0.001	0.9	0.9	-0.001
Tractaments concomitants							
Diürètics		33.3	27.1	-0.134	26.8	27.5	0.016
Beta bloquejants		15.3	12.4	-0.085	12.1	12.5	0.011
Antagonistes del calci†		13.0	9.7	-0.105	9.2	9.8	0.018
Fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina		60.2	46.5	-0.278	45.5	48.0	0.051
Altres antihipertensius		4.1	3.4	-0.037	3.3	3.5	0.011
Fàrmacs hipoglicèmians		17.8	9.0	-0.260	7.4	8.2	0.033
Fàrmacs hipolipèmians diferents de les estatines		5.1	2.4	-0.145	1.9	2.1	0.016
Risc REGICOR†							
<10%							
FA risc <2,5%		88.4	96.3	0.301	96.6	96.9	0.016
FA risc 2.5-7.5%		78.8	89.1	0.283	89.7	89.7	-0.001
FA risc >7.5%		70.4	77.7	0.167	79.4	77.6	-0.042

Les dades es presenten com a % a menys que estigui altrament indicat.

*Es mostra la mitjana (DS).

†Funció de risc coronari(121–123)

DS, desviació estàndard; DfS, diferències estandarditzades; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; IMC, índex de massa corporal; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat; MEDEA, índex de privació socioeconòmica; MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica; N, nombre de

casos; PS, *propensity score* (índex de propensió –al tractament amb estatines–).

5.3.2. Associació de les estatines amb el risc de FA incident

Iniciar tractament amb estatines es va associar a un 14% de reducció estadísticament significativa de FA incident (Taula 19). La Taula 19 mostra els HR de ser nou usuari d'estatines i els NNTs, en el total de la població i en els diferents grups de risc considerats, així com característiques addicionals d'interès per comparar les incidències entre usuaris i no usuaris d'estatines.

Els HR eren protectors per a l'ús d'estatines en els 3 grups considerats, sense arribar a la significació estadística, tot que el grup de més alt risc n'estava al límit. Els NNT eren menors com més alt era el grup de risc de FA incident (degut a la major incidència de FA en els grups de major risc d'aquesta arítmia).

Taula 19. Característiques en relació a la incidència de FA en usuaris i no usuaris d'estatines; s'inclouen HR de FA incident i NNTs

	General	Risc predit a 5 anys		
		<2.5%	2.5-7.5	>7.5
Nous usuaris				
Risc predit (%)*	5.2 (4.6)	1.8 (0.4)	4.4 (1.4)	12.3 (6.1)
Seguiment (anys)*	6.3 (1.2)	6.6 (0.7)	6.4 (1.1)	5.8 (1.7)
N	9814	2842	5086	1886
Casos de FA incident	563	51	278	235
% FA	5.74	1.79	5.46	12.45
Taxa d'incidència† (IC 95%)	9.0 (8.3- 9.8)	2.7 (1.9- 3.5)	8.5 (7.5-9.5)	21.3 (18.6-24.1)
No usuaris				
Risc predit	5.6 (5.1)	1.8 (0.4)	4.4 (1.4)	12.9 (6.1)
Seguiment (anys)*	6.2 (1.4)	6.6 (0.8)	6.4 (1.2)	5.6 (1.9)
N	90462	25722	43981	20758
Casos de FA incident	6581	521	2875	3185
%FA	7.3	2.03	6.54	15.34
Taxa d'incidència† (IC 95%)	11.6 (11.4-11.9)	3.1 (2.8- 3.4)	10.3 (9.9-10.7)	27.5 (26.5-28.4)
HR (IC 95%)	0.86 (0.78- 0.95)	0.91 (0.65- 1.28)	0.93 (0.81-1.07)	0.86 (0.74-1.00)
NNT‡	826	6011	2203	335

*Es presenta com a mitjana (DS).

†per 1000 persones-any.

‡a 1 any.

DS indica desviació estàndard; FA, fibril·lació auricular; HR, *hazard ratio*; IC, interval de confiança; NNT, número necessari a tractar.

La incidència acumulada de FA per a usuaris i no usuaris d'estatines s'il·lustra a la Figura 13, incloent el total de la població estudiada i els diversos grups de risc estimat de FA (<2.5%, 2.5-7.5%, >7.5%). Les diferències entre usuaris i no usuaris d'estatines s'aprecia en el grup de més alt risc.

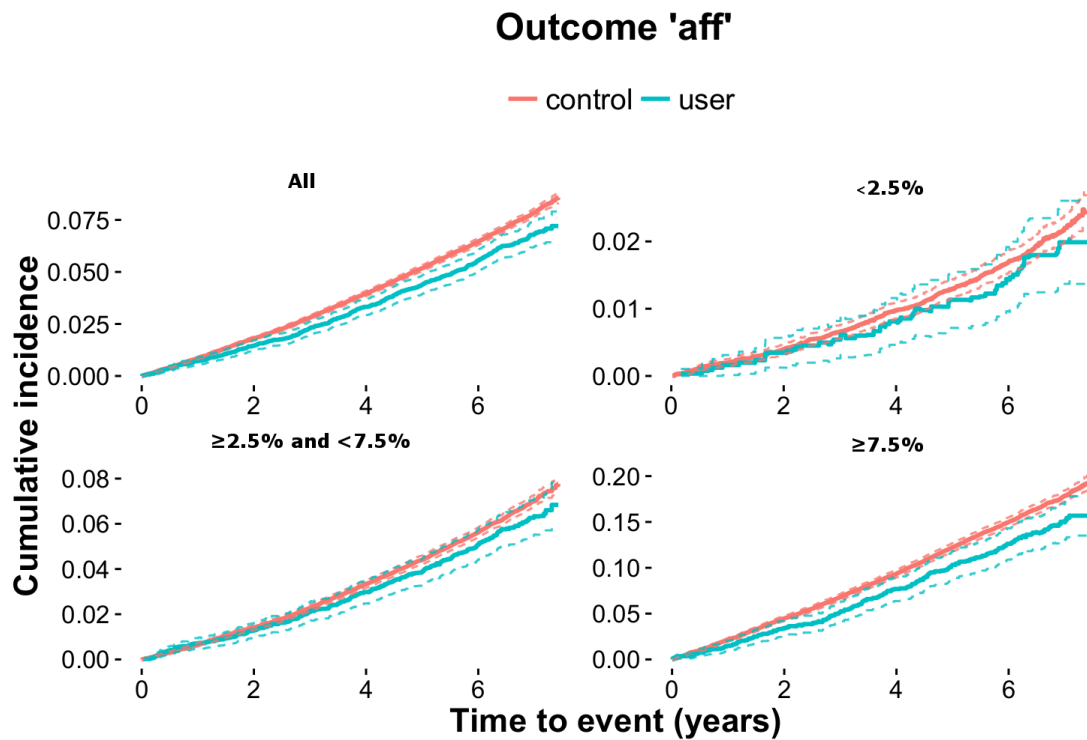


Figura 13. Incidència acumulada de fibril·lació auricular (FA) segons tractament amb estatines i temps de seguiment, en tota la població estudiada i segons grups de risc estimat de FA.

5.3.2.1. Associació d'estatines amb el risc de FA incident segons MPR

En anàlisi de sensibilitat segons MPR a 6 mesos, ser nou usuari d'estatines es va associar a un HR de 0.84 (IC 95%, 0.73-0.97) per a aquells participants amb un MPR >70%. L'NNT amb estatines a 1 any per evitar un primer episodi de AF era de 737.

5.3.3. Efectes adversos de les estatines

Quant als efectes adversos, la Taula 20 compara les incidències i els HR (IC 95%) de ser nou usuari d'estatines per als diferents efectes adversos considerats. Les estatines no augmentaven significativament el risc de cap d'aquests efectes adversos.

Taula 20. Incidències i HR d'efectes adversos de les estatines

	Càncer	Ictus hemorràgic	Diabetis	Hepatotoxicitat	Miopatia
Nous usuaris					
N	9618	9753	7405	9760	9806
Esdeveniments	1040	86	846	8	3
Taxa d'incidència† (IC 95%)	20.4 (19.1-21.6)	1.6 (1.3-1.9)	22.0 (20.5- 23.4)	-	-
No usuaris					
N	88263	89609	76175	90007	90 416
Esdeveniments	9993	910	7672	57	23
Taxa d'incidència† (IC 95%)	21.6 (21.2-22.0)	1.9 (1.7-2.0)	19.3 (18.9- 19.8)	-	-
HR (IC 95%)	1.00 (0.93-1.07)	0.87 (0.68-1.11)	1.01 (0.93- 1.09)	-	-

*Es presenta com a mitjana (DS).

†per 1000 persones-any.

‡a 6 mesos.

DS indica desviació estàndard; FA, fibril·lació auricular; HR, *hazard ratio*; IC, interval de confiança.

5.3.4. Anàlisi de sensibilitat. Casos complets (sense imputar)

La Taula 21 mostra les característiques basals del conjunt de dades amb valors perduts i l'imputat comparant els nous usuaris i els no usuaris d'estatines. Els usuaris d'estatines tenen menor percentatge de valors perduts per a les variables considerades.

Taula 21. Comparació de les característiques basals en nous usuaris d'estatines amb no usuaris, mostrant. Freqüències de valors perduts i descripció de variables en el grup amb valors perduts (sense imputar) i en l'imputat

Variable	Nous usuaris	No usuaris
N total	4367	24583
Pressió arterial sistòlica (mmHg)		
Valors perduts –N (%)	1788 (18.2)	26547 (29.4)
Sense imputar –mitjana (DS)	139.0 (15.7)	137.7 (15.3)
Imputat –mitjana (DS)	138.5 (16.3)	137.6 (16.3)
Pressió arterial diastòlica (mmHg)		
Valors perduts –N (%)	1882 (19.2)	27196 (30.1)
Sense imputar –mitjana (DS)	79.2 (9.2)	78.5 (9.1)
Imputat –mitjana (DS)	79.4 (9.5)	78.9 (9.5)
Pressió de pols (mmHg)		
Valors perduts –N (%)	1883 (19.2)	27246 (30.1)
Sense imputar –mitjana (DS)	59.7 (14.1)	59.2 (14.0)
Imputat –mitjana (DS)	59.1 (14.4)	58.8 (14.6)
Pes (Kg)		
Valors perduts –N (%)	3798 (38.7)	43573 (48.2)
Sense imputar –mitjana (DS)	76.1 (13.2)	75.3 (13.4)
Imputat –mitjana (DS)	75.6 (13.4)	74.6 (13.5)
Talla (cm)		
Valors perduts –N (%)	668 (6.8)	8101 (9.0)
Sense imputar –mitjana (DS)	158.3 (8.8)	158.2 (8.9)
Imputat –mitjana (DS)	158.7 (8.9)	158.9 (9.1)
IMC (kg/m ²)		
Valors perduts –N (%)	3821 (38.9)	43786 (48.4)
Sense imputar –mitjana (DS)	30.3 (4.8)	30.0 (4.9)
Imputat –mitjana (DS)	30.0 (4.8)	29.5 (4.8)
Glucèmia (mg/dl)		
Valors perduts –N (%)	2585 (26.3)	42410 (46.9)
Sense imputar –mitjana (DS)	115.1 (38.2)	107.6 (32.2)
Imputat –mitjana (DS)	110.3 (34.8)	102.4 (26.4)
Colesterol total (mg/dl)		
Valors perduts –N (%)	2542 (25.9)	42968 (47.5)
Sense imputar –mitjana (DS)	246.9 (39.7)	211.3 (32.7)
Imputat –mitjana (DS)	245.0 (40.6)	209.8 (32.6)
Colesterol HDL (mg/dl)		
Valors perduts –N (%)	3159 (32.2)	52220 (57.7)
Sense imputar –mitjana (DS)	56.3 (14.1)	57.4 (14.5)

Imputat –mitjana (DS)	56.6 (14.1)	57.7 (14.2)
Colesterol LDL (mg/dl)		
Valors perduts –N (%)	3165 (32.3)	52384 (57.9)
Sense imputar –mitjana (DS)	160.5 (35.0)	130.2 (28.7)
Imputat –mitjana (DS)	159.3 (36.2)	129.1 (28.8)
Triglicèrids (mg/dl)		
Valors perduts –N (%)	2961 (30.2)	50009 (55.3)
Sense imputar –mitjana (DS)	150.3 (83.5)	119.5 (61.1)
Imputat –mitjana (DS)	145.8 (84.9)	115.3 (57.3)

DS indica desviació estàndard; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; IMC, índex de massa corporal; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat; N, nombre de participants als quals manca alguna de les variables imputades.

La Taula 22 descriu les característiques de la població d'estudi, comparant nous usuaris d'estatines i no usuaris, considerant només el conjunt de dades de casos complets (sense imputar); s'exclouen els participants als qui manca algun valor de les variables imputades. Els participants del conjunt de dades de casos complets presenten una proporció lleugerament major de les patologies considerades, i una proporció major de tractats amb els diversos fàrmacs contemplats.

Taula 22. Característiques basals de la població d'estudi comparant nous usuaris d'estatines amb no usuaris. Casos complets

	Sense ajustar per PS			Ajustant per PS		
	Nous usuaris d'estatines (n=4367)	No usuaris (n=24583)	DfS	Nous usuaris d'estatines (n=4367)	No usuaris (n=24583)	DfS
Edat –anys-*	67.6 (7.7)	68.6 (8.3)	0.134	68.5 (7.7)	68.5 (8.3)	0.003
Homes	38.2	37.5	-0.014	37.5	37.6	0.003
MEDEA quintils*						
primer	4.5	4.6	0.004	4.6	4.6	-0.002
segon	12.2	12.3	0.005	12.0	12.3	0.009
tercer	21.4	21.0	-0.011	20.8	21.1	0.008
quart	23.6	22.5	-0.027	22.4	22.6	0.006
cinquè	24.6	22.2	-0.058	22.3	22.5	0.005
Pressió arterial sistòlica –mmHg*	139 (15.7)	137.7 (15.3)	-0.082	138 (15.6)	137.9 (15.3)	-0.009
Pressió arterial diastòlica – mmHg*	79.2 (9.2)	78.5 (9.1)	-0.082	78.6 (9.1)	78.6 (9.1)	-0.008
Pressió de pols*	59.7 (14.1)	59.2 (14)	-0.037	59.4 (14.1)	59.3 (14)	-0.005

RESULTATS

Pes -Kg*	76.1 (13.2)	75.3 (13.4)	-0.061	75.3 (13.2)	75.5 (13.4)	0.010
Talla -cm*	158.3 (8.8)	158.2 (8.9)	-0.009	158.2 (8.8)	158.2 (8.9)	-0.003
IMC -Kg/m ² *	30.3 (4.8)	30 (4.8)	-0.066	30 (4.8)	30 (4.8)	0.005
Alcohol						
No consumeixen	90.2	90.9	0.024	89.7	91.0	0.043
Consum de baix risc	8.8	8.3	-0.018	9.3	8.2	-0.039
Consum d'alt risc	1.0	0.8	-0.021	0.9	0.8	-0.016
Fumadors	19.6	16.9	-0.072	17.0	17.2	0.005
Diabetis	31.6	23.4	-0.185	23.1	24.1	0.023
Glucosa-mg/dl-*	115.1 (38.2)	107.6 (32.2)	-0.212	108.9 (37.6)	108.7 (31.7)	-0.005
Colesterol total - mg/dl*	246.9 (39.7)	211.3 (32.7)	-0.979	216.9 (20.9)	216.7 (19.6)	-0.011
Colesterol HDL - mg/dl*	56.3 (14.1)	57.4 (14.5)	0.074	57.2 (14.1)	57.2 (14.5)	0.003
Colesterol LDL - mg/dl*	160.5 (35)	130.2 (28.7)	-0.948	134.7 (20.4)	134.8 (17.6)	0.006
Triglicèrids - mg/dl*	150.3 (83.5)	119.5 (61.1)	-0.421	126.3 (78.5)	123.8 (57.6)	-0.037
Artritis	1.1	0.9	-0.025	0.9	0.9	0.000
Hipertiroïdisme	0.9	1.0	0.016	1.0	1.0	0.002
Hipotiroïdisme	5.5	5.7	0.007	5.6	5.6	0.001
MPOC	7.0	6.8	-0.005	7.1	6.8	-0.013
Asma	4.2	4.4	0.011	4.4	4.4	0.001
Apnea de la son	1.8	1.4	-0.027	1.4	1.5	0.003
Malaltia renal crònica	2.4	2.0	-0.025	2.1	2.1	-0.004
Valvulopatia	2.1	1.9	-0.013	1.9	1.9	0.004
Insuficiència cardíaca	0.8	1.0	0.022	0.9	0.9	0.003
Tractaments concomitants						
Diurètics	34.7	32.9	-0.038	33.1	33.2	0.002
Beta bloquejants	15.5	13.8	-0.050	14.1	13.9	-0.005
Antagonistes del calci†	13.4	11.2	-0.068	11.0	11.4	0.011
Fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina	64.0	57.2	-0.141	57.3	58.6	0.026
Altres antihipertensius	3.2	3.7	0.027	3.5	3.6	0.007
Fàrmacs hipoglicèmics	23.1	16.0	-0.181	15.2	16.3	0.030

Fàrmacs						
hipolipemians diferents de les estatives	5.7	3.3	-0.115	2.9	3.2	0.018
Risc REGICOR †						
<10%						
FA risc <2,5%	85.1	94.7	0.321	94.9	95.1	0.010
FA risc 2.5-7.5%	75.7	87.4	0.306	88.1	87.8	-0.012
FA risc >7.5%	68.7	75.6	0.157	77.8	75.3	-0.061

Les dades es presenten com a % a menys que estigui altrament indicat.

*Es mostra la mitjana (DS).

†Funció de risc coronari(121,122,124).

DS, desviació estàndard; DfS, diferències estandarditzades; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; IMC, índex de massa corporal; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat; MEDEA, índex de deprivació socioeconòmica; MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica; N, nombre de casos; PS, *propensity score* (índex de propensió –al tractament amb estatives

La Taula 23 mostra els HR de ser nou usuari d'estatines, els NNTs i característiques addicionals d'interès respecte la incidència de FA en usuaris i no usuaris d'estatines, en el total de població i en els diferents grups de risc considerats. No hi ha diferències substancials entre la major part d'aquests resultats, llevat d'una lleugera major incidència de FA entre els no usuaris d'estatines en el conjunt de dades imputades respecte el conjunt de casos complets.

Taula 23. Característiques en relació a la incidència de FA en usuaris i no usuaris d'estatines; s'inclouen HR de FA incident i els NNTs. Casos complets

	General	Risc predit a 5 anys		
		<2.5%	2.5-7.5	>7.5
Nous usuaris				
Risc predit (%)*	5.3 (4.4)	1.8 (0.4)	4.5 (1.4)	11.85 (5.5)
Seguiment (anys)*	6.4 (1.1)	6.6 (0.7)	6.4 (1.1)	5.9 (1.5)
N	4367	1150	2344	873
Casos de FA incident	251	17	124	110
% FA	5.7	1.5	5.3	12.6
Taxa d'incidència† (IC 95%)	9.0 (7.9 - 10.1)	2.2 (1.2 - 3.3)	8.2 (6.8 - 9.7)	21.2 (17.2 - 25.1)
No usuaris				
Risc predit	5.7 (4.8)	1.8 (0.4)	4.5 (1.4)	12.3 (5.6)
Seguiment (anys)*	6.3 (1.3)	6.5 (0.8)	6.4 (1.1)	5.8 (1.7)
N	24583	5889	12784	5910
Casos de FA incident	1800	113	810	877
%FA	7.3	1.9	6.3	14.8
Taxa d'incidència† (IC 95%)	11.7 (11.1 - 12.2)	2.9 (2.4 - 3.5)	10.0 (9.3 - 10.6)	25.7 (24.0 - 27.4)
HR (IC 95%)	0.87 (0.75- 1.01)	0.73 (0.42- 1.30)	0.94 (0.77- 1.16)	0.93 (0.75- 1.15)
NNT‡	997	2110	3057	757

*Es presenta com a mitjana (DS).

†per 1000 persones-any.

‡a 6 mesos.

DS indica desviació estàndard; FA, fibril·lació auricular; HR, *hazard ratio*; IC, interval de confiança; NNT, número necessari a tractar.

La Taula 24 mostra els hazard ratios (HR) respecte els efectes adversos en el conjunt de dades de casos complets, això és, s'exclouen els participants als qui manca algun valor de les variables imputades. Les incidències dels diferents efectes adversos considerats entre aquests resultats (amb el conjunt de dades de casos complets) i els resultats amb les dades imputades són semblants. La taxa d'incidència de diabetis tant en els usuaris d'estatines com en els no usuaris resultà més alta en l'anàlisi de casos complets.

Taula 24. Incidències i HR d'efectes adversos de les estatines. Casos complets

	Càncer	Ictus hemorràgic	Diabetis	Hepatotoxicitat	Miopatia
Nous usuaris					
N	4285	4344	4132	4367	4367
Esdeveniments	458	44	895	3	1
Taxa d'incidència† (IC 95%)	20.1 (18.2 - 21.9)	1.8 (1.3 - 2.4)	44.0 (41.2 - 46.9)	-	-
No usuaris					
N	24067	24448	23628	24583	24583
Esdeveniments	2768	222	4397	15	5
Taxa d'incidència† (IC 95%)	21.9 (21.1 - 22.8)	1.7 (1.4 - 1.9)	37.4 (36.3 - 38.5)	-	-
HR (IC 95%)	0.95 (0.85 - 1.06)	1.05 (0.72 - 1.53)	0.97 (0.89- 1.05)	-	-

*Es presenta com a mitjana (DS).

†per 1000 persones-any.

‡a 6 mesos.

DS indica desviació estàndard; FA, fibril·lació auricular; HR, *hazard ratio*; IC, interval de confiança; NNT, número necessari a tractar.

6. DISCUSSIÓ

6.1. Derivació i validació d'un model de predicció de FA incident

6.1.1. Principals troballes

S'ha desenvolupat una funció de risc que prediu el risc de FA incident en persones a partir de 55 anys, hipertenses i sense malaltia isquèmica vascular (cardiopatia isquèmica, ictus o accident isquèmic transitori, o arteriopatia perifèrica). Utilitza variables que s'avaluen habitualment en la pràctica diària d'atenció primària: edat, pes, MPOC, insuficiència cardíaca, valvulopatia. La funció presenta un calibratge satisfactori i una capacitat de discriminació notable.

L'ús de funcions de risc per identificar individus amb alt risc és una estratègia clau en la prevenció primària de malalties cardiovasculars (125). La reducció del risc de malaltia cardiovascular és més eficient quan s'aplica a aquestes persones amb alt risc (126). La funció de risc que hem desenvolupat podria ser útil per a seleccionar pacients hipertensos d'edat avançada sense antecedents de cardiopatia isquèmica, arteriopatia perifèrica, o ictus, en els quals s'esperaria que les intervencions preventives de FA podrien tenir més èxit. La teràpia amb estatines en pacients d'edat avançada amb hipertensió, per exemple, semblava beneficiosa en un grup de risc identificat amb la puntuació CHADS2 (insuficiència cardíaca congestiva, hipertensió, edat ≥ 75 anys, diabetis mellitus, ictus o accident isquèmic transitori previs) (70).

Caldrien estudis addicionals per comparar els resultats d'intervencions específiques en individus a diferents nivells de risc. Així, l'anàlisi de risc en aquesta població podria ser valuosa per a reforçar i individualitzar recomanacions sobre estils de vida, per a orientar en les decisions terapèutiques, per a valorar la rellevància d'un monitoratge més agressiu amb variables electrocardiogràfiques o ecocardiogràfiques en pacients específics, i fins i tot per a estudiar els efectes de les teràpies *upstream* en la prevenció primària de FA incident.

6.1.2. Estudis previs

Les característiques de la població d'estudi concorden amb les de poblacions similars publicades prèviament (127,128). La incidència de FA que vam trobar també és comparable a estudis previs en població hipertensa, encara que les taxes d'incidència presenten un ampli rang de variació (127,129,130). Les funcions existents per a predir incidència de FA es van construir sobretot a partir de població general (102,120,131,132), per tant incloent persones amb antecedents de malaltia isquèmica vascular.

Nosaltres vam excloure persones amb aquests perquè fora plausible que estiguessin sota indicació de tractament amb estatines per a la prevenció secundària d'infart de miocardi, el mateix tractament -estatinés- que es podria considerar per a la prevenció primària de FA. Els estudis que avaluen el risc de FA incident en població hipertensa són escassos, i estan centrats en variables electrocardiogràfiques (127,130). Nosaltres vam construir el model de predicció de FA sense considerar-hi variables electrocardiogràfiques ni ecocardiogràfiques, per agilitzar la valoració del risc de FA incident en un context d'Atenció Primària. Només Schnabel et al. (102) van estudiar un subgrup de pacients hipertensos dins de la seva població d'estudi utilitzant variables clíniques, tot i que la població incloïa persones en prevenció cardiovascular secundària.

La valoració del model de predicció que presentem és satisfactòria, amb un índex C situat en el rang alt si el comparem amb altres models de predicció prèviament validats (102,120,131,133). Seria interessant estendre la validesa externa del model validant-lo en altres poblacions de diferents països.

6.1.2.1. Variables del model de predicció de FA incident

Pel que fa a les variables integrants de la funció de risc, l'edat fou un factor de risc prominent de FA incident, en concordança amb treballs previs (102,120,127,130–132). La consideració del sexe com a predictor genera més controvèrsia: en el nostre model no s'hi inclogué, en

concordança amb l'estudi del Risc d'Aterosclerosi en les Comunitats (*Atherosclerosis Risk in Communities –ARIC-*) (120) i amb l'estudi de Cohorts per a la Recerca Cardíaca i sobre Envel·liment en Epidemiologia Genòmica- fibril·lació auricular (CHARGE-AF (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology atrial fibrillation) Consortium (120); en canvi, el sexe sí que va entrar els models predictius de l'Estudi de Framingham Cardíac (*Framingham Heart Study*) (102) i el model explicatiu de l'Estudi de Salut Busselton (*Busselton Health Study*) (132). La interacció d'edat amb el sexe, tot i que ha estat prèviament observada (102,132) no va millorar la capacitat predictiva del nostre model.

La inclusió del pes en el model s'adiu amb troballes prèvies que el consideren un important factor de risc (134) –i a més és modificable. La reducció de pes seria doncs una mesura important per a la prevenció de FA (41), els equips d'Atenció Primària podrien planificar i emfatitzar recomanacions dietètiques en aquest sentit. L'efecte protector de la reducció de pes sobre la FA incident es donaria en qualsevol reducció de pes dins del rang de IMC sa, i no només entre les persones obeses. En contraposició, a l'Estudi de Salut Busselton (*Busselton Health Study*) va ser la talla que va prevaldre sobre el pes en la seva associació amb la FA incident (132). Aquesta discrepància de resultats es podria explicar en part per les diferències entre les poblacions pel que fa al ventall d'edats i als criteris d'inclusió determinats.

El risc de FA incident amb relació a la MPOC també concorda amb estudis previs (135,136). Tot i que la MPOC podria mediar en part l'associació entre fumar i FA incident, la inclusió del fet de ser fumador no va suposar cap millora substancial en la capacitat predictiva del nostre model final. A més, i en consonància amb aquest resultat, s'ha evidenciat una associació entre l'obstrucció del flux aeri i la FA incident en no-fumadors (136).

Els mecanismes potencials a través dels quals la MPOC podria contribuir a la generació de FA inclouen la hipertròfia ventricular esquerra, una disfunció diastòlica, i anormalitats a l'àrea de

les venes pulmonars. A més, tant la MPOC com al FA han estat associades a inflamació sistèmica crònica (136).

La insuficiència cardíaca i la FA coexisteixen sovint i l'una predispone a l'altra i viceversa (6). Donat que la hipertensió és un factor de risc primordial per a la insuficiència cardíaca (99), les persones amb insuficiència cardíaca del nostre estudi (hipertensos d'edat avançada) es troben a un risc particularment elevat de FA incident. Per tant, segurament són el subgrup que més es beneficiarien de les mesures de prevenció primària d'aquesta arítmia.

Les valvulopaties confereixen un dels *hazard ratios* més elevats per a la FA incident en la funció de risc proposada. En conseqüència, un control al màxim d'estricta de les condicions que predisposen a la FA incident però que són modificables podrien evitar o almenys retardar procediments més agressius. A tall d'exemple, en pacients amb valvulopatia mitral greu asimptomàtica en qui la funció ventricular esquerra es trobava preservada, si patien FA incident o hipertensió pulmonar estava recomanat considerar la opció quirúrgica (137); en alguns d'aquests pacients, prevenir la FA potser podria evitar la necessitat de cirurgia.

Algunes variables –mesures de pressió arterial, consum d'alcohol, i diabetis mellitus- no van entrar al model final, degut a la seva (potser inesperada) baixa freqüència en els models iteratius de *bootstrap*.

Les mesures de pressió arterial podrien trobar-se sota un biaix d'indicació, tal i com suggeriria l'associació positiva del tractament anti-hipertensiu amb FA incident en les anàlisis ajustades per edat (Taula 2). De les tres variables de mesura de pressió arterial que vam estudiar, la pressió de pols va ser la que es va incloure als models iteratius de *bootstrap* més freqüentment (Taula 3), potser perquè integra l'augment de pressió arterial sistòlica i la disminució de pressió arterial diastòlica que es dona en les persones d'edat avançada (99), o bé, més probablement, perquè és un indicador de rigidesa arterial en persones d'edat

avançada (138,139). La rigidesa arterial, al seu torn, està descrita com un predictor independent de FA en persones d'edat avançada (139,140). De totes maneres, la pressió de pols no va ser seleccionada per al model final, perquè no es va incloure prou sovint en els models iteratius de *bootstrap*.

El consum d'alcohol ha estat associat a la FA incident de manera dosi-depenent (141). L'absència de la variable consum d'alcohol al nostre model final podria estar explicada en part per la hipertensió en la nostra població (hipertensa sense malaltia cardiovascular (141)).

Hi ha controvèrsia sobre l'associació predictiva de la diabetis mellitus sobre la FA incident (142). Tot i que ha estat associada amb aquesta arítmia (43,142), la seva relació causal amb aquesta no està ben establerta (142). Estudis previs inclouen la diabetis en els models de predicció sobre població general en alguns casos (120,131), però no en altres (127,132).

6.1.3. Característiques i limitacions d'aquest estudi

Disposar de SIDIAP^Q ens va permetre treballar amb una mostra gran provinent de registres mèdics electrònics) validats i d'alta qualitat (89), que a més de reflectir les condicions de la vida real, fomentaven una alta validesa externa. A més, disposàrem de les dades de facturació per considerar que un pacient estava sota cert tractament, essent aquestes dades més fiables que les de registres de prescripció de medicaments. Per evitar el biaix de selecció, vam imputar els valors perduts de les variables contínues, en comptes d'excloure'ls (120). Vam seleccionar una població, hipertensos sense cardiopatia isquèmica ni ictus, a risc de FA, per als quals es podrien estudiar recomanacions preventives sobre la FA incident. Esmentem no obstant varies limitacions. Primer, les dades van ser examinades retrospectivament, tot i que es registren de manera prospectiva. Segon, l'infra-registre de la FA queda com una dificultat a solventar (6,143). A més, potser no tots els pacients consultaren el seu metge: l'enllaç de la base de dades de l'Atenció Primària amb el Registre d'Altes Hospitalàries hauria capturat algun d'aquests casos. Així i tot, vam observar una incidència de FA dins de l'ampli ventall que s'ha publicat prèviament en poblacions similars (127,129,130). Tercer, podria ser que

existís certa confusió residual. Per tractar aquesta possibilitat, vam contemplar i considerar totes les variables per les quals el model podria requerir ajust. A més la població sobre la que vam estimar el risc de FA incident estava delimitada (en contraposició a la població general), i aquest fet també contribueix a esmorteir qualsevol confusió residual que pogués romandre. Quart, vam definir FA incident com el primer diagnosi de FA, independentment de si va esdevenir permanent o no. Finalment, els codis diagnòstics de l'ICD que definien FA són idèntics als que defineixen el flutter auricular. No obstant, el flutter auricular és molt menys freqüent, i aquestes dues arítmies predisposen l'una a l'altra, per tant, les intervencions preventives sobre la FA incident també disminuirien el desenvolupament de flutter auricular (144).

Hem construït un model de predicció de FA incident que esperem que pugui ser útil a clínics i investigadors a l'hora d'aconsellar els pacients, triar els millors procediments diagnòstics subsegüents, i avaluar intervencions potencials en prevenció de FA. Per a tal fi, les variables que el constitueixen són variables d'ús habitual en el context de l'Atenció Primària.

6.2. Estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb la FA incident

6.2.1. Principals troballes

La diabetis es va trobar associada a un 11% de risc augmentat de FA en aquesta població hipertensa sense malaltia isquèmica vascular. En la població diabètica, la obesitat augmentà significativament el risc de FA incident. La durada de la diabetis (més de 5 anys des del diagnòstic de diabetis) i la falta de control metabòlic (expressat en valors d'hemoglobina A1c >7%) presentaven una tendència –no significativa– a augmentar el risc de FA incident. En canvi, el tractament de farmacològic antidiabètic no es trobà associat a la FA incident.

6.2.2. Possibles mecanismes d'associació de la diabetis i la FA incident

Alguns dels mecanismes potencials pels quals la diabetis promouria la FA convergirien amb els de la hipertensió (79). Ambdues patologies s'han associat a disfunció endotelial a través de

mecanismes interrelacionats que inclouen inflamació i estrés oxidatiu (145–147). Aquests mecanismes també estan relacionats amb el desenvolupament i manteniment de la FA (79). A més, tant la hipertensió (148–150) com la diabetis (151,152) han estat relacionats amb un risc augmentat d'ictus. Així, a l'estudiar les característiques dels pacients hipertensos i diabètics, vam seleccionar una població amb un risc particularment alt d'ictus, degut doncs en part al risc augmentat de FA que presenten aquests pacients.

6.2.3. Estudis previs

Les característiques de la població estudiada, les dades de prevalença de diabetis, i la incidència de FA són comparables a l'ampli ventall prèviament divulgat sobre altres poblacions similars (94,127,153–156).

Estudis previs han evidenciat entre un 10-30% d'augment de risc de FA en persones amb diabetis, en poblacions diverses (78,80,81). Més escassos són els estudis on els participants a més de diabetis pateixen d'hipertensió (85), amb un 10 % d'augment de risc de FA en aquests pacients, en conformitat amb el nostre estudi.

6.2.3.1. Característiques de la diabetis sobre el risc de la FA incident

Les característiques de les persones amb diabetis que modulen el risc de FA incident han estat estudiades amb anterioritat (82,84), però no en població hipertensa. Al seleccionar aquesta població amb hipertensió, es reduïa l'efecte confusor que la pressió arterial podria exercir sobre l'associació de la diabetis amb la FA incident.

L'índex de massa corporal (IMC) fou la variable amb major grau d'associació amb FA incident dins de les estudiades en les persones amb diabetis. Aquest efecte era particularment evident en de la categoria de pacients obesos, fins i tot després d'ajustar per la resta de característiques estudiades (HR 1.33, IC del 95% de 1.06, 1.68; Figura 10). Aquests resultats emfatitzen la importància del control estricte del pes entre els pacients diabètics, en conformitat amb estudis previs (157).

La durada de la diabetis tendí a incrementar el risc de FA incident en participants que havien estat diagnosticats més de 5 anys abans de l'entrada a l'estudi (Figura 10), en concordança amb un estudi previ de casos i controls que va evidenciar un augment de les *odds ratios* de FA a mesura que la durada de la diabetis augmentava (82). No obstant, aquest estudi de casos i controls analitzava la durada de la diabetis en pacients diabètics tractats, el grup de referència eren participants no diabètics i estaven exclosos els participants amb valors perduts de IMC (82). Seria interessant doncs dissenyar estudis que abordessin específicament aquesta qüestió.

Anàlogament, els nivells d'hemoglobina A1c van mostrar una tendència a incrementar el risc de FA incident en el grup amb nivells d'hemoglobina A1c >7%. Estudis previs mostren resultats discordants sobre aquesta associació entre el control glucèmic i la FA (78,82–84,158). Per explicar tal discordança, cal tenir present les característiques de les poblacions estudiades. La nostra en particular, tot i que era de pacients amb hipertensió, tenia un risc relativament baix de FA perquè vam excloure molts pacients amb afectació d'òrgan diana. De manera que podrien haver quedat exclosos els participants que potser haurien mostrat el dany causat per nivells alts d'hemoglobina A1c, per exemple sobre el ronyó (84). Per altra banda, també s'ha suggerit que les fluctuacions glicèmiques, més que no pas un estat crònic d'hiperglicèmia, podrien promoure la FA (159,160).

Finalment, els fàrmacs antidiabètics no explicaven el risc de FA incident en el nostre estudi. L'associació de la insulina amb la FA incident trobada a l'anàlisi univariada podria estar explicada en part per l'edat, ja que el HR de tractament amb insulina sobre la FA incident va disminuir en ajustar per edat. El grup de tractats amb insulina presentaven amb més freqüència insuficiència cardíaca, malaltia renal crònica, major durada de la diabetis i hemoglobina A1c. Però qualsevol confusió residual que aquestes variables poguessin causar estaria contrarestatada per la menor proporció de pacients tractats amb insulina a mesura que augmenta l'IMC. La influència d'aquests paràmetres podria haver conduït a una manca de

significació en l'associació de la insulina amb la FA incident. Estudis previs han observat que els pacients sota tractament amb insulina podrien presentar un risc cardiovascular elevat respecte aquells que no reben insulina (161). Per altra banda, Johnson et al. van trobar que nivells baixos de insulina en plasma en dejú s'associaven amb un risc menor de FA incident (162). També s'ha observat un efecte protector d'alguns tipus d'antidiabètics orals sobre la FA (163,164). Tanmateix s'ha evidenciat associació d'alguns tipus d'antidiabètics orals amb augment de pes (165,166). Donat que el pes és un factor de risc de FA incident en hipertensos –tal i com mostra el model predictiu que hem derivat i validat– seria plausible que el risc de FA estigués augmentat degut a tal tractament antidiabètic oral. Caldria doncs optimitzar el benefici del control glucèmic amb aquests fàrmacs sense causar iatrogènia per augment de pes (167,168).

Caldria seguir amb especial atenció les persones que a més de diabètiques són hipertenses, per potser considerar els controls electrocardiogràfics ja establerts amb més freqüència, o una monitorització més estricta del control de pes, o el cribratge de FA incident amb presa de pols no només oportunista sinó dirigida. En definitiva, ponderar la necessitat d'un seguiment més exhaustiu i recomanacions més emfàtiques a la pràctica clínica.

6.2.4. Característiques i limitacions d'aquest estudi

En comú amb el primer objectiu roman el fet que vam treballar amb una base de dades d'alta qualitat, SIDIAP^Q, validada, que vam incloure una cohort nombrosa de participants hipertensos, amb un nombre considerable d'esdeveniments de FA incident, i que vam tenir accés a dades enllaçades de l'Atenció Primària i del Registre d'Altes Hospitalàries. També vam tenir a disposició de nou, les dades de facturació de medicaments, que és un registre més fiable que el de prescripció.

Així mateix, cal mencionar algunes limitacions. Primer, el disseny del nostre estudi no ens va permetre examinar canvis temporals que podrien modular el risc de FA incident, com els esdeveniments cardiovasculars no mortals, que podrien estar associats amb un augment de

FA incident (78). No obstant, Schoen et al. van mostrar que tot i que els esdeveniments cardiovasculars s'associaven significativament a major incidència de FA, la majoria de FA incident es donava en pacients diabètics sense esdeveniments cardiovasculars manifestos, si es tenien en compte els canvis en la pressió arterial i el pes. El nostre estudi ho considerava en part, perquè estava confinat a pacients hipertensos. Segon, certa confusió residual podria persistir, tot i que vam ajustar per les variables més rellevants en aquesta població, el qual va contribuir en el control del biaix potencial. Per exemple, vam utilitzar la pressió de pols com a variable confusora, en comptes de la pressió arterial sistòlica o diastòlica, perquè és el component de la pressió arterial que millor prediu el futur desenvolupament de FA en població general (169), hipertensa (170) i diabètica (171). Tercer, el risc de FA incident en persones amb diabetis va continuar essent significatiu després de l'ajust en l'anàlisi amb imputació múltiple, tot i que aquest no va ser el cas en l'anàlisi de casos complets, quedant-se en una tendència no significativa. No obstant, ambdós *hazard ratios* indicaven un augment de risc similar i l'interval de confiança de l'anàlisi amb valors imputats estava contingut en l'interval de l'anàlisi amb valors complets, indicant doncs major precisió en l'estimació de risc en l'anàlisi amb valors imputats. A més, la imputació múltiple de valors perduts ha estat evidenciada com a més adequada que l'anàlisi de casos complets (172). Quart, l'ús de diagnòstics codificats amb ICD impedia la diferenciació entre tipus de FA i entre FA i flutter auricular, els quals estan codificats idènticament en l'ICD (tal i com també ocorria en l'objectiu anterior). Cinquè, no vam examinar els diversos antidiabètics orals per separat, perquè els subgrups generats haurien estat massa petits per tenir suficient potència per a l'anàlisi. Sisè, la valoració de la funció renal hauria estat oportuna en l'estudi de la diabetis en la població hipertensa, si haguéssim pogut combinar l'anàlisi de la taxa de filtració glomerular i/o la presència de microalbuminúria. Hauríem pogut imputar el 50% del valors perduts de creatinina en la base de dades per calcular la taxa de filtració glomerular, però la microalbuminúria en canvi tenia un 80% de valors perduts, i per tant la imputació d'aquests no era recomanable. Finalment, vam seleccionar persones a partir de 55 d'edat, hipertensos

sense malaltia isquèmica vascular, i per tant les conclusions d'aquesta anàlisi sols s'extrapolen a aquesta població específica.

6.3. Estudi de l'associació de les estatines amb la FA incident

6.3.1. Principals troballes

Els resultats del present estudi mostren una associació significativa entre l'ús d'estatines i una menor incidència de FA en població hipertensa i sense malaltia isquèmica vascular. Destaca la disminució de NNT a l'augmentar el risc predit de FA incident. Aquesta associació és clínicament rellevant en el grup de risc $>7.5\%$, que representa el 22% dels pacients d'aquesta població. D'aquests, el 77% no serien considerats com candidats a prevenció primària amb estatines en funció de les guies de pràctica clínica actuals.

6.3.2. Efectivitat de les estatines en funció del risc predit de FA incident

Les estatines s'associen a una reducció del risc de FA incident menor que el que presenten per a altres esdeveniments, com en la prevenció secundària de cardiopatia isquèmica (173). I l'associació entre l'ús d'estatines i la FA incident no fou significativa dins dels grups de risc considerats. Tot i que el grup de risc més alt es trobà al límit de la significació estadística. I a més, a mesura que el risc predit del grup augmentava, les NNT disminuïen clarament. Així, el grup de risc de FA més alt ($>7.5\%$) centra la rellevància clínica d'aquest estudi, ja que presenta una NNT que permet considerar la potencial utilitat de les estatines en prevenció de FA incident. Dins d'aquest grup, la qüestió es genera sobre aquelles persones amb un risc coronari $< 10\%$, és a dir, que no estan ja sota indicació de prevenció primària amb estatines. A més, cal tenir en compte la quantitat de persones que es trobarien en aquesta situació a l'hora d'establir o no la indicació de prevenció primària amb estatines en població hipertensa de ≥ 55 anys -en el present estudi són el 17% de la població-. Finalment, el benefici net de la prevenció primària amb estatines s'hauria de contraposar als seus efectes adversos. Aquests resultats, basats en dades observacionals, no representen evidència suficient com per establir recomanacions clíniques directament, però sí que encoratjarien la realització d'assajos clínics per tal d'afinar les respostes.

6.3.3. Estudis previs

El tractament amb estatines es té en consideració com una mesura auxiliar per prevenir FA en pacients que han estat sotmesos a cirurgia cardíaca (29,174) o en pacients amb insuficiència cardíaca (6,68). També s'han evidenciat com a reductores del risc de desenvolupar FA en persones amb inflamació subjacent indicada per nivells alts de proteïna C reactiva d'alta sensibilitat, amb una reducció del risc de FA del 23% (175). No obstant, l'evidència en altres grups de risc com les persones grans hipertenses, que es tracten habitualment a l'Atenció Primària, és molt més escassa (69). Se n'ha mostrat el benefici en pacients de risc segons la puntuació CHADS2 (70), amb una disminució del risc de FA del 19% en persones hipertenses ≥ 65 anys, semblant a la població que nosaltres hem estudiat: persones hipertenses ≥ 55 anys amb una disminució del risc de FA del 14%. La disminució del risc de FA és lleugerament menor en el nostre estudi, potser degut a diferències entre les poblacions. Hung et al. (70) van incloure les persones amb cardiopatia isquèmica, ictus, accident isquèmic transitori, mentre que nosaltres vam excloure totes aquestes i a més les que patien arteriopatia perifèrica. És a dir, el nostre seria el primer estudi que exclou els participants susceptibles de tenir una indicació de prendre estatines per prevenció primària de cardiopatia isquèmica (176). A més, i degut a aquests criteris d'exclusió, la població d'estudi que vam analitzar es podria considerar de menor risc de FA.

En comparar les poblacions de Hung et al. (70) i la del nostre estudi (la nostra, abans de l'ajust per propensity score) també trobem que la nostra mostra conté una proporció més elevada de persones tractades amb fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina, i es considera que aquests fàrmacs podrien disminuir el risc de FA, per tant, hi ha la possibilitat que aquesta proporció més elevada contribueixi disminuir el risc de FA de la nostra població respecte l'estudiada per Hung et al. (70).

Tot i aquests factors que originarien la possibilitat que la població del nostre estudi, hipertensa i d'edat avançada, tingués menor risc de FA que altres poblacions també

hipertenses i d'edat avançada, es va evidenciar un efecte significativament protector de les estatines sobre la FA incident.

6.3.4. Possibles mecanismes

L'efecte preventiu de les estatines sobre la FA podria resultar del benefici net de la millora en el metabolisme lipídic i la prevenció del procés ateroscleròtic i, més enllà del seu efecte hipolipemiant, com a resultat dels seus efectes pleiotròpics, incloent-hi accions antiinflamatòries i antioxidants, reducció de la disfunció endotel·lial, i modul·lació de l'estabilitat de la membrana cel·lular i de la conducció dels canals iònics (6,175,177). A més, donat que la hipertensió és una condició que s'ha associat a desregulació de les funcions endotel·lials i a l'estrés oxidatiu (147,178), resulta plausible que les estatines poguessin prevenir la FA incident en pacients hipertensos.

Si bé els processos ateroscleròtics desemboquen en condicions que impliquen un risc augmentat de FA, com la malaltia de l'artèria coronària, la relació entre el colesterol LDL i l'aparició de FA és controvertida (179–184), amb estudis que mostren una associació inversa (180,181,183) i d'altres que no hi troben associació (179,182,184). La relació causal entre els nivells de lípids i l'aparició de FA es troba qüestionada per estudis que examinaven la càrrega genètica relacionada amb lípids i el risc de FA, ja que aquest no es trobava augmentat (185).

El resultat del present estudi suggereix un efecte protector de les estatines sobre l'aparició de FA. En coherència amb les evidències esmentades, aquest efecte hauria d'estar relacionat amb els efectes pleotròpics de les estatines, més que no pas amb les modificacions en els nivells de lípids.

6.3.5. Efectes adversos de les estatines

No es va observar un excés de risc d'efectes adversos greus atribuïbles a iniciar tractament amb estatines durant el temps d'estudi. Aquests resultats podrien ser deguts a certa limitació en la potència estadística, ja que hi ha evidència que les estatines augmenten lleugerament la incidència de diabetis (186). No obstant, la diabetis (187), la miopatia (188), i l'hepatopatia

(189), són més freqüents en tractaments intensius amb estatines. I en el nostre estudi, un 80% aproximadament dels tractaments amb estatines es trobaven dins de règims de baixa-mitjana potència. També cal considerar que la miopatia i l'hepatopatia podrien estar infraregistrades en els registres mèdics electrònics, quan són de gravetat moderada. Tampoc no es va observar un augment de risc de càncer o ictus hemorràgic entre els nous usuaris d'estatines, el qual és coherent amb estudis previs (190,191). Malgrat tot, no es pot descartar la possibilitat que la incidència de diabetis, càncer o ictus hemorràgic pogués augmentar en aquesta població si l'exposició a estatines hagués estat de més llarga durada.

6.3.6. Característiques i limitacions d'aquest estudi

SIDIAP^Q ens va proporcionar accés a un conjunt anonimitzat de dades validades (88–90) de qualitat, que van ser estructurades en una mostra amb un nombre alt de participants, i un nombre també considerable de participants amb FA incident. Els registres mèdics electrònics ofereixen la oportunitat de respondre qüestions relacionades amb l'efectivitat de tractaments mèdics, reflectint un context semblant al de la pràctica clínica real, i a un cost raonable (192). Els treballs amb bases de dades electròniques segurament seran un aspecte notable en l'epidemiologia del segle 21. S'ha evidenciat que els resultats es corresponen amb els efectes de les estatines observades en assajos clínics aleatoritzats (193). Però també s'ha suggerit que els estudis observacionals podrien tendir a sobreestimar la intensitat de l'efecte de les intervencions (194) si diversos punts clau no es tenen en compte. Cal igualar les poblacions a comparar respecte l'efecte de les estatines, de manera que només difereixin en el fet de ser nous usuaris del fàrmac o no. Per a tal fi, vam ajustar els nous usuaris i els no usuaris d'estatines amb l'índex de propensió al tractament (PS), de manera que les diferències entre uns i altres respecte les característiques basals fossin < 10% (Vegeu Taula 19).

A més, el biaix d'immortalitat pot donar-se quan la determinació de l'estat d'un individu en relació a un tractament considerat implica un retard, un període d'espera durant el qual, per disseny, no es poden analitzar ni un esdeveniment d'interès ni un exitus de tal individu, si es donés algun d'aquests dos fets. Per prevenir aquest biaix potencial, vam reproduir, per als no

usuaris, la distribució de les dates de la primera facturació d'estatines en els nous usuaris durant el temps de reclutament (195). Així s'evita cap desequilibri en la distribució dels temps de prescripció entre els dos grups, la qual cosa podria generar l'esmentat biaix d'immortalitat (195).

Així, el temps de seguiment d'aquest estudi es podria considerar una limitació, ja que quedava restringida la possibilitat de realitzar anàlisis de subgrups com ara la comparació de pacients que rebien estatines de baixa-moderada intensitat i els que en rebien d'alta intensitat.

Com també s'esmenta en els altres dos objectius, i degut a que l'esdeveniment venia definit per els codis diagnòstics ICD, no es podien distingir entre els diferents tipus de FA; i donat que els codis són idèntics per a la FA i per al flutter auricular, no hi havia distinció entre aquestes dues entitats.

Finalment, no es pot excloure cert grau d'infra-registre de FA -que quedaria no obstant distribuïda aleatòriament entre nous usuaris i no usuaris d'estatines-, el que podria esbiaixar els resultats cap a la hipòtesi nul·la, degut a una reducció de la potència estadística.

Si aquests resultats es confirmessin, hi hauria un grup de població el·ligible que podria beneficiar-se de la prevenció de la FA amb estatines: aquells que tenen un risc cardiovascular menor de 10% amb l'equació de regicor i un risc de FA > 7.5% amb el model de predicció que hem desenvolupat. En el nostre estudi això representa un 17% de la població. Les prescripcions mèdiques en prevenció primària són un dels factors que augmenten la càrrega creixent de les malalties cardiovasculars en general en els països desenvolupats, per tant una estratègia centrada en persones a alt risc n'assegura la màxima eficiència (196). Els nostres resultats necessitarien ser confirmats, no obstant, amb assajos clínics aleatoritzats que tinguin un temps de seguiment més llarg.

7. DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS RESULTATS I IMPLICACIONS

GENERALS

DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS RESULTATS I IMPLICACIONS GENERALS

L'estudi dels factors de risc de fibril·lació auricular és un dels aspectes clau per a la seva prevenció. Per a l'establiment de mesures preventives a nivell individualitzat seria interessant establir perfils de risc, estudiant grups poblacionals d'interés. La població hipertensa i a partir d'una certa edat, establerta en aquesta tesi com a partir dels 55 anys, representen una població amb risc augmentat d'aquesta arítmia, la prevalença de la qual segueix en augment. La integració dels factors de risc en un model predictiu que es pugui utilitzar amb agilitat a l'Atenció Primària permet simplificar la valoració del risc global de FA per a cadascun d'aquests pacients, i prendre decisions preventives conjuntament amb aquesta persona. Els factors de risc que integren el model són l'edat, el pes, la MPOC, insuficiència cardíaca i les valvulopaties. D'aquests, l'edat és clarament el factor que més influeix en la predicció de FA.

Les variables que componen el model són condicions que sovint es gestionen des de l'Atenció Primària. Aquest àmbit permetria doncs integrar el monitoratge, seguiment i recomanacions per al control d'aquestes malalties i condicions.

En el model de predicció desenvolupat la diabetis no va resultar un factor predictor de FA. Tanmateix, la relació entre la diabetis i la FA és controvertida i és per això que ens vam plantejar l'anàlisi de l'associació entre la diabetis i la FA en el segon estudi, on vam observar un increment de risc (11%) de FA en persones amb diabetis, comparades amb les que no presentaven aquesta condició, en una població hipertensa. Per esbrinar quins trets promouen l'associació entre la diabetis i la FA independentment de la hipertensió, vam estudiar la relació de la durada de la diabetis, el control metabòlic d'aquesta (representada pels nivells d'hemoglobina A1c), el seu tractament farmacològic i l'ÍMC amb la FA en el subgrup de persones amb diabetis. De totes aquestes característiques, la més clarament associada fou l'ÍMC. És possible que l'ÍMC expliqui parcialment la relació de la diabetis amb la FA, i per tant justifiqui també en part l'absència de la condició diabètica en el model de predicció (on l'ÍMC estaria representat pel pes). Tanmateix, la relació de l'ÍMC amb la FA fou més notòria en el subgrup de persones amb diabetis que en el subgrup sense aquesta condició (dades no mostrades). És a dir, la condició diabètica aporta algun factor que potencia la relació del pes

DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS RESULTATS I IMPLICACIONS GENERALS

amb la FA en persones hipertenses. Així doncs, futurs estudis que examinessin aquesta associació serien d'interès, sobretot tenint en compte que el pes és modificable. La resta de factors que hem estudiat en pacients diabètics no presenten una associació significativa amb la FA per bé que hi ha una tendència a presentar major risc en pacients que fa un cert temps que han estat diagnosticats de diabetis, i en aquells que presenten un pitjor control metabòlic.

Un dels usos potencials del model de predicció que hem ajustat seria la classificació de persones per grups de risc, per tal de valorar la resposta a possibles intervencions preventives en funció d'aquest risc. Les estatines s'han postulat com un dels possibles tractaments preventius contra la FA, pels seus efectes pleiotròpics contra el substrat que promou aquesta arítmia, més que no pas pel seu efecte hipolipemiant. Aquests fàrmacs s'associaren a una reducció significativa en la incidència de FA del 14%. Per grups de risc, tot i que no s'arribava a la significació estadística, sí que es mostrava un efecte protector, amb significació al límit, en el grup de risc més alt. Aquest grup també fou el que presentà un benefici net del tractament amb estatines que permetia considerar-les com de potencial utilitat en la prevenció de FA.

Les indicacions de l'ús de les estatines inclouen prevenció secundària en persones amb antecedents de cardiopatia isquèmica, ictus o accident isquèmic transitori, o malaltia arterial perifèrica. Però aquestes patologies eren criteri d'exclusió del present estudi. Les estatines també poden estar indicades en prevenció primària per a les persones amb un risc coronari $\geq 10\%$. Per tant, les persones hipertenses amb un risc de FA $\geq 7.5\%$ i un risc coronari $< 10\%$ serien susceptibles d'entrar en consideració per a prevenció primària amb estatines.

Finalment, al considerar el benefici del tractament amb estatines seria important tenir en compte els efectes adversos d'aquestes. Cal esmentar que, tot i que les estatines no es trobaren associades a un risc incrementat significatiu de diabetis, aquesta associació sí que s'ha trobat en assajos clínics i cal tenir-la present.

DISCUSSIÓ CONJUNTA DELS RESULTATS I IMPLICACIONS GENERALS

Aquests resultats aporten evidència sobre la importància de l'estudi dels factors de risc de FA, de la utilitat de la classificació d'aquest risc per avaluar l'efecte de les estatines per a prevenir aquesta arítmia, i de les particularitats que presenten els pacients amb diabètics a l'hora de valorar tant el risc de FA com els efectes adversos de la seva prevenció amb estatines.

8. CONCLUSIONS

L'edat, el pes, l'MPOC, la insuficiència cardíaca, i tenir una valvulopatia s'integraren en un model de predicció de FA incident en persones a partir de 55 anys, hipertenses i sense antecedents de malaltia isquèmica vascular. Aquest model evidencia una capacitat predictiva satisfactòria, i es compon de variables d'ús quotidià a l'atenció primària.

La condició diabètica es relaciona modestament amb la FA en pacients hipertensos sense malaltia isquèmica vascular. En el subgrup amb diabetis, la obesitat s'associa a una major incidència de FA. La durada de la diabetis i els nivells alts d'hemoglobina A1c tendeixen a presentar major incidència de FA. Els fàrmacs antidiabètics no mostren associació amb la incidència de FA.

L'ús d'estatines s'associa a una menor incidència de FA en població ≥ 55 anys, hipertensa, i sense malaltia isquèmica vascular. Per grups de risc de FA, establerts amb el model de predicció desenvolupat, el benefici net de l'ús de les estatines es podria considerar en el grup de més alt risc, en què aquesta associació queda al límit de la significació estadística, mentre que és no significativa en els altres dos grups.

9.BIBLIOGRAFIA

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *Circulation*. 2014. e199-e267 p.
2. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002 Jan 10;415(6868):219–26.
3. Ferrari R, Bertini M, Blomstrom-Lundqvist C, Dobrev D, Kirchhof P, Pappone C, et al. An update on atrial fibrillation in 2014: From pathophysiology to treatment. *Int J Cardiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2016;203:22–9.
4. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Hernandez AF, Walkey AJ, Benjamin EJ, et al. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: The importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J*. 2014;35:250–6.
5. Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: A vicious electromechanical cycle. *Circulation*. 2004;109(23):2839–43.
6. Camm a J, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2369–429.
7. Dulli D a., Stanko H, Levine RL. Atrial Fibrillation Is Associated with Severe Acute Ischemic Stroke. *Neuroepidemiology*. 2003;22(2):118–23.
8. Kurian T, Ambrosi C, Hucker W, Fedorov V V., Efimov IR. Anatomy and electrophysiology of the human AV node. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2010. p. 754–62.
9. Olivotto I, Cecchi F, Casey S a, Dolara a, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2517–24.
10. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik a J. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101:2490–6.
11. Wang Y-C, Lin J-L, Hwang J-J, Lin M-S, Tseng C-D, Huang SKS, et al. Left atrial dysfunction in patients with atrial fibrillation after successful rhythm control for > 3 months. *Chest*. The American College of Chest Physicians; 2005;128(4):2551–6.
12. Brookes CI, White P a, Staples M, Oldershaw PJ, Redington a N, Collins PD, et al. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation*. 1998;98:1762–8.

13. Kostin S, Kostin S, Klein G, Klein G, Szalay Z, Szalay Z, et al. Structural correlate of atrial brillation in human patients. *Cardiovasc Res.* 2002;54:361–79.
14. Segerson NM, Sharma N, Smith ML, Wasmund SL, Kowal RC, Abedin M, et al. The effects of rate and irregularity on sympathetic nerve activity in human subjects. *Heart Rhythm.* 2007;4:20–6.
15. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen K a, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidel. *J Am Coll Cardiol.* Elsevier Inc.; 2011 Mar 15;57(11):e101–98.
16. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014 Apr 25;114(9):1453–68.
17. Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiology of Atrial Fibrillation in Spain in the Past 20 Years. *Rev Española Cardiol.* 2013 May;
18. John Camm a., Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. Corrigendum to: “2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation” [*Eur Heart J* (2012); 33(21):2719-2747]. *Eur Heart J.* 2013 Jan 29;(January):2013.
19. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation.* 2014;129:837–47.
20. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The framingham heart study. *Circulation.* 2004;110:1042–6.
21. Wolf P, Abbott R, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983–8.
22. Santamarina E, Álvarez J. [Social impact of stroke due to atrial fibrillation]. *Neurologia.* 2012;27(Supl 1):10–4.
23. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, Jönsson B, Fidan D, Maggioni AP, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace.* 2008 Apr;10(4):403–11.
24. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm a J. 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 May;13(5):610–25.
25. Hwang C, Chen P-S. Ligament of Marshall: why it is important for atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm*. 2009 Dec;6(12 Suppl):S35–40.
 26. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: Mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J*. 2012;33:1870–7.
 27. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, et al. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(1):232–8.
 28. Kirchhof P, Lip GYH, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Käb S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd {AFNET/EHRA} consensus conference. *Thromb Haemost*. 2011;106(6):1012–9.
 29. Camm a J, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719–47.
 30. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2864–70.
 31. Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, Hirsh J, Yusuf S, Pogue J, et al. Original Research Net Clinical Benefit of Adding Clopidogrel to Aspirin Therapy in Patients With Atrial Fibrillation for Whom Vitamin K Antagonists. *Ann Intern Med*. 2011;155:579–86.
 32. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151:713–9.
 33. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395–401.
 34. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a “real-world” population with atrial fibrillation receiving anticoagulant

- therapy. *Chest*. The American College of Chest Physicians; 2013;143(1):179–84.
35. Lane D a., Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126:860–5.
 36. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann J, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. A survey of a Cochrane review. *Ugeskr Laeger*. 2008;170(3):3870–3.
 37. Hohnloser S, Crijns H, van Eickels M, Gaudin C, Page R, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(7):668–78.
 38. Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2010 Mar;381(3):1–13.
 39. Caldwell J, Redfearn D. Ablation of Complex Fractionated Atrial Electrograms in Catheter Ablation for AF; Where have we been and where are we going? 2012;347–53.
 40. Gillis AM, Krahn AD, Skanes AC, Nattel S. Management of atrial fibrillation in the year 2033: new concepts, tools, and applications leading to personalized medicine. *Can J Cardiol*. Canadian Cardiovascular Society; 2013;29(10):1141–6.
 41. Miller JD, Aronis KN, Chrispin J, Patil KD, Marine JE, Martin SS, et al. Obesity, Exercise, Obstructive Sleep Apnea, and Modifiable Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc; 2015;66(25):2899–906.
 42. Benjamin EJ, Chen P-S, Bild DE, Mascette AM, Albert CM, Alonso A, et al. Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):606–18.
 43. 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. *Jama*. 1994;271(March):840–4.
 44. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ V, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 1;167(5):1807–24.
 45. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998 Oct 16;82(8A):2N – 9N.
 46. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial

- fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med.* 2005;118:489–95.
47. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf P a, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2004 Nov 24;292(20):2471–7.
 48. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):565–71.
 49. Giles TD, Berk BC, Black HR, Cohn JN, Kostis JB, Izzo JL, et al. Expanding the definition and classification of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005;7:505–12.
 50. Grau M, Subirana I, Elosua R, Solanas P, Ramos R, Masiá R, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence (1995–2000–2005) in northeastern Spain. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Oct;14(5):653–9.
 51. Son MK, Lim N, Cho M, Park H. Incidence and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Korea: the National Health Insurance Service Database (2002 – 2010). *Korean Circ J.* 2016;46(4):515–21.
 52. Kannel W, Wolf P, Benjamin E, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J ...* 1998;82:2N – 9N.
 53. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group “Hypertension Arrhythmias and Thrombosis” of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2012 Feb;30(2):239–52.
 54. Medi C, Kalman JM, Spence SJ, Teh AW, Lee G, Bader I, et al. Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: Implications for the substrate for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:1317–24.
 55. Tadic M, Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015 Apr 6;
 56. Movahed M-R, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2005;105:315–8.
 57. Zhang Q, Liu T, Ng CY, Li G. Diabetes Mellitus and Atrial Remodeling: Mechanisms and Potential Upstream Therapies. *Cardiovasc Ther.* 2014;32:233–41.
 58. Hadi HA, Mahmeed W Al, Suwaidi J Al, Ellahham S. Pleiotropic effects of statins in

- atrial fibrillation patients: the evidence. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(3):533–51.
59. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, Liu E, Li G. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol.* 2008;126(2):160–70.
 60. Bang CN, Greve AM, Abdulla J, Køber L, Gislason GH, Wachtell K. The preventive effect of statin therapy on new-onset and recurrent atrial fibrillation in patients not undergoing invasive cardiac interventions: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* Elsevier Ireland Ltd; 2013;167(3):624–30.
 61. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):828–35.
 62. Liu T, Korantzopoulos P, Li L, Li G. Preventive effects of rosuvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* Elsevier Ireland Ltd; 2013 Sep 10;167(6):3058–60.
 63. Fang W, Li H-J, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 Nov;74(5):744–56.
 64. Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, et al. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *Bmj.* 2011 Mar 16;342:d1250–d1250.
 65. Hung C-Y, Hsieh Y-C, Wang K-Y, Huang J-L, Loh E-W, Lin C-H, et al. Efficacy of different statins for primary prevention of atrial fibrillation in male and female patients: A nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol.* Elsevier Ireland Ltd; 2013 May 27;56–8.
 66. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation.* 2006 Oct 3;114(14):1455–61.
 67. Liakopoulos OJ, Choi Y-H, Kuhn EW, Wittwer T, Borys M, Madershahian N, et al. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg.* The American Association for Thoracic Surgery; 2009;138(3):678–86.e1.
 68. Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, Marchioli R, Franzosi MG, Latini R, et al. Effects of

- rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the {GISSI-HF} trial. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2327–36.
69. 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 I: primary prevention. *Europace*. 2011;13(3):308–28.
 70. Hung CY, Lin CH, Loh el- W, Ting CT, Wu TJ. CHADS(2) score, statin therapy, and risks of atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013 Mar;126(2):133–40.
 71. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013 Apr;15(4):486–93.
 72. Sankaranarayanan R, Kirkwood G, Dibb K, Garratt CJ. Comparison of Atrial Fibrillation in the Young versus That in the Elderly: A Review. *Cardiol Res Pract*. 2013 Jan;2013:976976.
 73. Savelieva I, Camm a J. Statins and atrial fibrillation: do we need a further study? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Jul;9(7):801–4.
 74. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the {ARMYDA-3} (Atorvastatin for Reduction of {MYocardial} Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation*. 2006;114(14):1455–61.
 75. Zhou X, Du JL, Yuan J, Chen YQ. Statin therapy is beneficial for the prevention of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. Elsevier; 2013 May 5;707(1-3):104–11.
 76. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011 Apr 12;123(14):1501–8.
 77. van Steenkiste B, van der Weijden TM, Stoffers JHEH, Grol RPTM. Patients' responsiveness to a decision support tool for primary prevention of cardiovascular diseases in primary care. *Patient Educ Couns*. 2008;72(2008):63–70.
 78. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am Coll Cardiol*. Elsevier Inc.; 2012;60(15):1421–8.

79. Guazzi M, Belletti S, Bianco E, Lenatti L, Guazzi MD. Endothelial dysfunction and exercise performance in lone atrial fibrillation or associated with hypertension or diabetes: different results with cardioversion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H921–8.
80. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. Elsevier Inc.; 2011;108(1):56–62.
81. Staszewsky L, Cortesi L, Baviera M, Tettamanti M, Marzona I, Nobili A, et al. Diabetes mellitus as risk factor for atrial fibrillation hospitalization: Incidence and outcomes over nine years in a region of Northern Italy. *Diabetes Res Clin Pract*. Elsevier Ireland Ltd; 2015;109(3):476–84.
82. 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.
83. Iguchi Y, Kimura K, Shibazaki K, Aoki J, Sakai K, Sakamoto Y, et al. HbA1c and atrial fibrillation: A cross-sectional study in Japan. *Int J Cardiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2012;156(2):156–9.
84. Yang Y, Zhu W, Cheng K, Chen Q, Xu Y, Pang Y, et al. Elevated glycated hemoglobin levels may increase the risk of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):3271–80.
85. Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, Ghani S, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol*. 2008 Mar 1;101(5):634–8.
86. Ostgren 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 Sep;6(5):367–74.
87. Ray KK, Kastelein JJP, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw K-T, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014 Apr;35(15):960–8.
88. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, Garcia-Gil MDM, 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 May 19;138(14):617–21.

89. García-Gil M del M, Hermosilla E, Prieto-alhambra D, Fina F, Rosell M, Williams T. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011;19(3):135–45.
90. Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, 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 (Engl Ed)*. 2012;65(1):29–37.
91. Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, Quesada M, Marrugat J, Elosua R, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(6):630–40.
92. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1659–64.
93. Hawley S, Javaid MK, Rubin KH, Judge A, Arden NK, Vestergaard P, et al. Incidence and Predictors of Multiple Fractures Despite High Adherence to Oral Bisphosphonates: A Binational Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):234–44.
94. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35(4):774–9.
95. Rodríguez-Poncelas A, Mundet-Tudurí X, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-De la Puente JF, Franch-Nadal J, et al. Chronic Kidney Disease and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016;11:e0149448.
96. Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, Javaid MK, Judge A, Nogués X, et al. Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(1):268–74.
97. Articles.
98. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, et al. [Constructing a deprivation index based on census data in large Spanish cities (the MEDEA project)]. *Gac Sanit*. 2008;22(3):179–87.
99. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for

- the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159–219.
100. Ray WA. Evaluating Medication Effects Outside of Clinical Trials: New-User Designs. *Am J Epidemiol*. 2003;158(9):915–20.
 101. Danaei G, Garcia Rodriguez LA, Cantero OF, Logan R, Hernan MA. Observational data for comparative effectiveness research: An emulation of randomised trials of statins and primary prevention of coronary heart disease. *Statistical Methods in Medical Research*. 2011. p. 70–96.
 102. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, Sr RBDA, et al. Development of a Risk Score for Atrial Fibrillation in the Community; The Framingham Heart Study. *Lancet*. 2009;373(9665):739–45.
 103. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Post-marketing assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66.
 104. White I, Royston P. Imputing missing covariate values for the Cox model. *Stat Med*. 2009;28(15):1982–98.
 105. Sterne J a C, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*. 2009 Jun 29;338(jun29 1):b2393–b2393.
 106. Austin PC, Tu J V. Bootstrap Methods for Developing Predictive Models. *Am Stat*. 2004 May;58(2):131–7.
 107. Gerds T a, Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biom J*. 2008 Aug;50(4):457–79.
 108. Zethelius B, Gudbjörnsdottir S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Svensson A-M, Cederholm J. Risk factors for atrial fibrillation in type 2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetologia*. 2015 Jun 19;
 109. Solini A, Penno G, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Trevisan R, et al. Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: Findings from the renal insufficiency and cardiovascular events Italian Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:1253–61.
 110. Vimalananda VG, Biggs ML, Rosenzweig JL, Carnethon MR, Meigs JB, Thacker EL, et al. The influence of sex on cardiovascular outcomes associated with diabetes among older black and white adults. *J Diabetes Complications*. 2014;28(June 2012):316–22.

111. Fine J, Gray R. A proportional hazards model for the sub-distribution of a competing risk. *Am Stat Assoc.* 1999;94(446):496–509.
112. Aitkin M, Francis B, Hinde J, Darnell R. *Statistical Modelling in R*. Press OU, editor. 2009. 592 p.
113. R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. 2011.
114. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer, editor. New York; 2000.
115. Venables WN, Ripley BD. *Modern Applied Statistics with S. Fourth*. Springer; 2002.
116. Mogensen UB, Gerds TA. Evaluating Random Forest for Survival Analysis Using Prediction Error Curves. *J Stat Softw.* 2012;50(11):1–23.
117. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw.* 2011 Dec 12;45(3):1–67.
118. Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. New York: Springer-Verlag; 2009.
119. Hosmer DW, Lemeshow S, May S. *Applied Survival Analysis*. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2008.
120. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stevas K a, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc.* 2013 Apr;2(2):e000102.
121. Marrugat J, D’Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57:634–8.
122. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. [Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study]. *Rev española Cardiol.* 2011 May;64(5):385–94.
123. Baena-Díez JM, Grau M, Sánchez-Pérez R, Altes-Vaques E, Salas-Gaetjens LH, Hernández-Ibáñez MR. The REGICOR-calibrated function provides a better classification of high-risk patients on statin treatment in the Spanish population than the Framingham or SCORE classifications. *Rev española Cardiol.* 2009 Oct;62(10):1134–40.
124. Baena-Díez JM, Grau M, Sánchez-Pérez R, Altes-Vaques E, Salas-Gaetjens LH, Hernández-Ibáñez MR. The REGICOR-Calibrated Function Provides a Better Classification of High-Risk Patients on Statin Treatment in the Spanish Population

- Than the Framingham or SCORE Classifications. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2009 Oct;62(10):1134–40.
125. Rose G, Khaw K, Marmot M. *Rose's Strategy of Preventive Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2008.
 126. Blaha MJ, Nasir K, Blumenthal RS. Statin therapy for healthy men identified as “increased risk”. *JAMA*. American Medical Association; 2012 Apr 11;307(14):1489–90.
 127. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial Fibrillation in Hypertension: Predictors and Outcome. *Hypertension*. 2003 Jan 20;41(2):218–23.
 128. Heckbert SR, Wiggins KL, Glazer NL, Dublin S, Psaty BM, Smith NL, et al. Antihypertensive treatment with ACE inhibitors or beta-blockers and risk of incident atrial fibrillation in a general hypertensive population. *Am J Hypertens*. 2009 May;22(5):538–44.
 129. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *{JAMA} J Am Med Assoc*. 2006;296(10):1242–8.
 130. Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J*. 2000 May;139(5):814–9.
 131. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Soliman EZ, Chambless LE, Crow R, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol*. Elsevier Inc.; 2011 Jan;107(1):85–91.
 132. Knuiman M, Briffa T, Divitini M, Chew D, Eikelboom J, McQuillan B, et al. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton Health Study. *Eur J Epidemiol*. 2014 Mar 4;29(3):181–90.
 133. Schnabel RB, Aspelund T, Li G, Sullivan LM, Suchy-dicey A, Harris TB, et al. Validation of an Atrial Fibrillation Risk Algorithm in Whites and African-Americans. *Arch Intern Med*. 2010;170(21):1909–17.
 134. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008 Feb;155(2):310–5.
 135. Tukek T, Yildiz P, Akkaya V, Karan M a, Atilgan D, Yilmaz V, et al. Factors associated with the development of atrial fibrillation in COPD patients: the role of P-wave

- dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7(September 2000):222–7.
136. Li J, Agarwal SK, Alonso A, Blecker S, Chamberlain AM, London SJ, et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation.* 2014;129:971–80.
 137. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(19):2451–96.
 138. Safar ME, Plante GE, Mimran A. Arterial stiffness, pulse pressure, and the kidney. *Am J Hypertens.* 2015;28(May):561–9.
 139. Chen LY, Leening MJG, Norby FL, Roetker NS, Hofman A, Franco OH, et al. Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness and the Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5.
 140. Gosse P, Cremer A, Laine M, Papaioannou G, Yeim S. Increased Arterial Stiffness is an Independent Predictor of Future Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients. *J Hypertens.* 2015 Jun;33 Suppl 1:e65.
 141. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 22;64(3):281–9.
 142. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboratio. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34(39):3035–87.
 143. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman S Ben. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2013 Aug;110(2):213–22.
 144. Lee KW, Yang Y, Scheinman MM. Atrial flutter: a review of its history, mechanisms, clinical features, and current therapy. *Curr Probl Cardiol.* 2005 Mar;30(3):121–67.
 145. Xie W, Santulli G, Reiken SR, Yuan Q, Osborne BW, Chen B-X, et al. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation. *Sci Rep.* Nature Publishing Group; 2015;5:11427.
 146. Santulli G, Pagano G, Sardu C, Xie W, Reiken S, D’Ascia SL, et al. Calcium release channel RyR2 regulates insulin release and glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2015;125(5):1968–78.

147. Nadar SK, Tayebjee MH, Messerli F, Lip GYH. Target organ damage in hypertension: pathophysiology and implications for drug therapy. *Curr Pharm Des.* 2006;12:1581–92.
148. Lanni F, Santulli G, Izzo R, Rubattu S, Zanda B, Volpe M, et al. The PI(A1/A2) polymorphism of glycoprotein IIIa and cerebrovascular events in hypertension: increased risk of ischemic stroke in high-risk patients. *J Hypertens.* 2007;25:551–6.
149. Galasso G, Santulli G, Piscione F, De Rosa R, Trimarco V, Piccolo R, et al. The GPIIIA P1A2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:41.
150. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376:112–23.
151. Idris I, Thomson G a., Sharma JC. Diabetes mellitus and stroke. *Int J Clin Pract.* 2006;60(January):48–56.
152. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2012;11:261–71.
153. Heckbert SR, Wiggins KL, Glazer NL, Dublin S, Psaty BM, Smith NL. Antihypertensive treatment with ACE inhibitors or beta-blockers and risk of incident atrial fibrillation in a general hypertensive population. *Am J Hypertens.* 2009;22(5):538–44.
154. Ziyyat A, Ramdani N, Bouanani Nel H, Vanderpas J, Hassani B, Boutayeb A, et al. Epidemiology of hypertension and its relationship with type 2 diabetes and obesity in eastern Morocco. *Springerplus.* 2014;3:644.
155. Muennig P, Lubetkin E, Jia H, Franks P. Gender and the burden of disease attributable to obesity. *Am J Public Health.* 2006 Sep;96(9):1662–8.
156. Nichols G a, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care.* 2009 Oct;32(10):1851–6.
157. Grundvold I, Bodegard J, Nilsson PM, Svennblad B, Johansson G, Östgren CJ, et al. Body weight and risk of atrial fibrillation in 7 , 169 patients with newly diagnosed type 2 diabetes; an observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14(5):1–7.
158. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, et al. Impact of Intensive Glycemic Control on the Incidence of Atrial Fibrillation and Associated Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol.* 2014;114(8):1217–22.
159. Goudis C a., Korantzopoulos P, Ntalas I V., Kallergis EM, Liu T, Ketikoglou DG. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential

- upstream therapies. *Int J Cardiol.* Elsevier Ireland Ltd; 2015;184:617–22.
160. Saito S, Teshima Y, Fukui A, Kondo H, Nishio S, Nakagawa M, et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovasc Res.* 2014;104(1):5–14.
 161. Sardu C, Marfella R, Santulli G. Impact of diabetes mellitus on the clinical response to cardiac resynchronization therapy in elderly people. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014;7(3):362–8.
 162. Johnson LS, Juhlin T, Engström G, Nilsson PM. Low fasting plasma insulin is associated atrial fibrillation in men from a cohort study - the Malmö preventive project. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:107.
 163. Chang S-H, Wu L-S, Chiou M-J, Liu J-R, Yu K-H, Kuo C-F, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Jan;13(1):123.
 164. Chao T-F, Leu H-B, Huang C-C, Chen J-W, Chan W-L, Lin S-J, et al. Thiazolidinediones can prevent new onset atrial fibrillation in patients with non-insulin dependent diabetes. *Int J Cardiol.* 2012 Apr 19;156(2):199–202.
 165. Leslie WS, Hankey CR, Lean MEJ. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: A systematic review. *Qjm.* 2007;100:395–404.
 166. Packianathan IC, Fuller NJ, Peterson DB, Wright A, Coward W a., Finer N. Use of a reference four-component model to define the effects of insulin treatment on body composition in type 2 diabetes: The “Darwin study.” *Diabetologia.* 2005;48(2):222–9.
 167. Pi-Sunyer F. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 2009;121(5):94–107.
 168. Finer N. Factors Associated With Weight Gain in People With Type 2 Diabetes Starting on Insulin. *Diabetes Care.* 2014;37(12):e265.
 169. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA.* 2007 Feb 21;297(7):709–15.
 170. Larstorp ACK, Ariansen I, Gjesdal K, Olsen MH, Ibsen H, Devereux RB, et al. Association of pulse pressure with new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2012;60:347–53.
 171. Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Arcaro G, Targher G. Increased pulse pressure independently predicts incident atrial fibrillation in patients with type 2

- diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2337–9.
172. Janssen KJM, Donders a. RT, Harrell FE, Vergouwe Y, Chen Q, Grobbee DE, et al. Missing covariate data in medical research: To impute is better than to ignore. *J Clin Epidemiol*. Elsevier Inc; 2010;63(7):721–7.
 173. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349–57.
 174. Chen WT, Krishnan GM, Sood N, Kluger J, Coleman CI. Effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery: A duration- and dose-response meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. The American Association for Thoracic Surgery; 2010;140(2):364–72.
 175. Peña JM, MacFadyen J, Glynn RJ, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J*. 2012 Feb;33(4):531–7.
 176. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2889–934.
 177. Engelmann MDM, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2083–92.
 178. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17.
 179. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Older Adults. *Circulation*. 1997 Oct 7;96(7):2455–61.
 180. Iguchi Y, Kimura K, Shibasaki K, Aoki J, Kobayashi K, Sakai K, et al. Annual incidence of atrial fibrillation and related factors in adults. *Am J Cardiol*. Elsevier Inc.; 2010;106(8):1129–33.
 181. Lopez FL, Agarwal SK, Macle hose RF, Soliman EZ, Sharrett AR, Huxley RR, et al. Blood lipid levels, lipid-lowering medications, and the incidence of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Feb;5(1):155–62.

182. Alonso A, Yin X, Roetker NS, Magnani JW, Kronmal R a, Ellinor PT, et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):e001211.
183. Mora S, Akinkuolie AO, Sandhu RK, Conen D, Albert CM. Paradoxical association of lipoprotein measures with incident atrial fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2014;7(4):612–9.
184. Watanabe H, Tanabe N, Yagihara N, Watanabe T, Aizawa Y, Kodama M. Association Between Lipid Profile and Risk of Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2011;75(12):2767–74.
185. Norby FL, Eryd SA, Niemeijer MN, Rose LM, Smith A V., Yin X, et al. Association of lipid-related genetic variants with the incidence of atrial fibrillation: The AFGen consortium. *PLoS One.* 2016;11(3):1–12.
186. Sattar N, Preiss D, Murray HM. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Rev Port Cardiol.* 2010;29:1077–8.
187. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy. *JAMA. American Medical Association;* 2011 Jun 22;305(24):2556.
188. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: A double-blind randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9753):1658–69.
189. Gotto AM. Risks and benefits of continued aggressive statin therapy. *Clin Cardiol.* 2003 Apr;26(4 Suppl 3):III3–12.
190. Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhalra N, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: Meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One.* 2012;7(1):1–10.
191. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: A meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke.* 2012;43:2149–56.
192. Califf RM, Sanderson I, Miranda ML. The future of cardiovascular clinical research: informatics, clinical investigators, and community engagement. *JAMA.* 2012 Nov 7;308(17):1747–8.
193. Tannen RL, Weiner MG, Xie D. Use of primary care electronic medical record database in drug efficacy research on cardiovascular outcomes: comparison of database and randomised controlled trial findings. *BMJ. BMJ Group;* 2009;338:b81.
194. Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, Chung M, Varvarigou V, Jafri H, et al. Do

- observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2012;33:1893–901.
195. Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Pilote L. Survival bias associated with time-to-treatment initiation in drug effectiveness evaluation: A comparison of methods. *Am J Epidemiol*. 2005;162(10):1016–23.
196. Capewell S, Lloyd-Jones DM, G R, D L-J, ES F, DM L-J, et al. Optimal Cardiovascular Prevention Strategies for the 21st Century. *JAMA*. American Medical Association; 2010 Nov 10;304(18):e46–215.

ANNEX-1

- Codis

Els codis per definir les diverses condicions i fàrmacs es presenten a continuació inclosos en l'apartat que els inclou per primera vegada dins del total de la tesi, per tal d'evitar-ne la repetició. Quan els codis hagin estat definits amb anterioritat s'indicarà amb un guionet (-).

Dins de cada apartat, l'ordre de presentació dels codis es correspon amb l'ordre en què apareixen en el text principal de la tesi.

Els codis inclouen totes les subcategories corresponents, a menys que s'especifiquin directament les subcategories.

Definicions aplicables als tres objectius

	ICD-10	ICD-9
Hipertensió	I10, I15	401
Fibril·lació auricular	I48	4273

Imputació múltiple

	ICD-10	ICD-9
Diabetis	E10, E11, E12, E13, E14	249, 250
Dislipidèmia	E78	272
Hipertiroïdisme	E05	242
Hipotiroïdisme	E02, E03	244
Malaltia pulmonar obstructiva crònica	J41, J42, J43, J44	4789, 4910, 4911, 4912, 4918, 4919, 492, 496
Apnea de la son	G47.3	32720, 32721, 32723, 32727, 32729
Malaltia renal crònica	N18, N19	585
Valvulopatia	I05, I06, I07, I08, I09, I34, I35, I36, I37, I38, I39	394, 395, 396, 397, 398, 4240, 4241, 4242, 4243. Exclosos <i>a posteriori</i> : 3980, 39890, 39899
Insuficiència cardíaca	I50	39891, 428

Derivació i validació d'un model de predicció de FA incident

	ICD-10	ICD-9
Diabetis mellitus	-	-
Hipertiroïdisme	-	-
Hipotiroïdisme	-	-
Malaltia pulmonar obstructiva crònica	-	-
Apnea de la son	-	-
Malaltia renal crònica	-	-
Valvulopatia	-	-
Insuficiència cardíaca	-	-
Estudi de l'associació de la diabetis i certes característiques d'aquesta amb FA incident		
	ICD-10	ICD-9
Diabetis	-	-
Insuficiència cardíaca	-	-
Malaltia pulmonar obstructiva crònica	-	-
Malaltia renal crònica	-	-
Hipertiroïdisme	-	-
Hipotiroïdisme	-	-

Estudi de l'associació de les estatines amb FA incident

	ICD-10	ICD-9
<i>Propensity score</i>		
Valvulopatia	-	-
Diabetis	-	-
Asma	J45	493
Malaltia pulmonar obstructiva crònica	-	-
Apnea de la son	-	-
Artritis	M05, M06, M08.0	714
Hipertiroïdisme	-	-
Hipotiroïdisme	-	-
Malaltia renal crònica	-	-
Insuficiència cardíaca	-	-
Efectes adversos		
Càncer	C00 fins C26, C30 fins C34, C37 fins C41, C43 fins C58, C60 fins C85, C88, C90 fins C97	--
Ictus hemorràgic	I60, I61, I62	430, 431, 432
Diabetis	-	-

Hepatotoxicitat	K71.2, K71.6, K718, K71.9 K72.0, K72.9 K75.2, K75.9 Y52.6	--
Miopatia	G72.2, G72.4, G72.8, G72.9, Y52.6	72888

Malalties que implicaren exclusió dels estudis en relació als tres objectius

	ICD-10	ICD-9
Arítmies exceptuant fibril·lació auricular o flutter	I49 i subcategories	426, 427 i subcategories
Arteriopatia perifèrica	I70, I73, I74.3 i subcategories	440, 443, 444 i subcategories
Cardiopatia isquèmica	I20, I21, I22, I23, I24, I25 i subcategories	410, 411, 412, 413, 414
Ictus	I61, I62, I63, I64 i subcategories	430, 431, 432, 433, 434, 438 i subcategories
Accident vàsculo-cerebral transitori	G45, G46, I65, I66 i subcategories	433, 434, 435 i subcategories
Procediments de revascularització		36, 0045, 0046, 0047, 0048, 0055, 0060, 0063, 0064, 0066, 841, 3925, 3950

Els següents codis van definir els fàrmacs considerats en els estudis

Sistema de classificació químic terapèutic i anatòmic (<i>The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system</i>)	
Antidiabètics	A10
Fàrmacs anti-hipertensius	
Diurètics	C03
Beta bloquejants	C07
Antagonistes del calci selectius amb efectes preferentment vasculars	C08C
Fàrmacs que actuen sobre el sistema renina-angiotensina	C09
Altres antihipertensius	C02
Estatines	C10AA
Fàrmacs hipolipemians diferents de les estatines	C10 excepte C10AA
Fàrmacs considerats indicadors dels criteris d'exclusió	
Antiarrítmics classe I i III	C01B
Antagonistes del calci selectius amb efectes cardíacs directes	C08D
Digital	C01AA
Nitrats	C01DA
Antagonistes de la vitamina K	B01AA