

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo original

Evolución clínica de los pacientes con FA y diabetes mellitus en la pandemia de COVID-19. Registro REFADI

Gonzalo Barón-Esquivias^{a,b,c,*}, Iris Esteve Ruiz^a, Silvia Gómez-Moreno^a, Ignacio Sainz-Hidalgo^a, José Javier Gómez-Barrado^d, Antonio M. Martín-Santana^e, Juan Antonio Sánchez-Brotons^a, Rafael Romero-Garrido^f y Antonio Fernández-Romero^g

^a Servicio de Cardiología y Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^b Departamento Cardiovascular, Instituto de Biotecnología de Sevilla (IBIS), Sevilla, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

^d Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Cáceres, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital General, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital de Alta Resolución de Utrera, Utrera, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de marzo de 2023

Aceptado el 24 de abril de 2023

On-line el xxx

Palabras clave:

Anticoagulación

COVID-19

Diabetes

Fibrilación auricular

Inhibidores SGLT2

RESUMEN

Introducción y objetivos: Analizar la evolución de los pacientes que padecen fibrilación auricular (FA) y diabetes a medio plazo en una situación de pandemia de la COVID-19 y describir su influencia en esta población.

Métodos: Registro multicéntrico y prospectivo que incluyó a pacientes con FA y diabetes atendidos en consultas de cardiología. Se realizó un análisis multivariante para determinar las variables asociadas a la aparición de eventos clínicos y mortalidad. La inclusión se realizó en febrero-diciembre de 2019.

Resultados: Se analizó la evolución de 633 pacientes, 96,2% de los incluidos en el registro REFADI durante un seguimiento medio de 835 días (edad media 73,8 ± 8,5 años, 54,3% varones, CHA₂DS₂-VASc 4,34 ± 1,4, HAS-BLED 2,47 ± 0,96). La proporción de pacientes anticoagulados se mantuvo constante (95,6 frente a 94,5%; p=0,24). Hubo un descenso de antagonistas de la vitamina K (del 31,4 al 19,7%; p < 0,01), y un aumento de los anticoagulantes directos (del 62,0 al 70,3%; p < 0,01). Durante el seguimiento hubo un aumento en la prescripción de inhibidores SGLT2 (del 20,0 al 25,5%; p < 0,01) y agonistas GLP1 (del 4,2 al 9,1%; p < 0,01). Falleció el 17,2% de los pacientes, la mayoría de causa cardiovascular, 6,4% por COVID-19, 2,8% por ictus y 1,8% por hemorragia. La mayor edad, la menor fracción de eyección, los niveles más bajos de hemoglobina y especialmente la menor prescripción de anticoagulantes directos se asociaron con la mortalidad.

Abreviaturas: ACOD, anticoagulantes orales de acción directa; AVK, antagonistas de la vitamina K; FA, fibrilación auricular; iSGLT2, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

* Corresponding author.

Correo electrónico: gonzalo.baron.sspa@juntadeandalucia.es (G. Barón-Esquivias).

 @GBE62

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.04.006>

2605-1532/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: Los pacientes con FA y diabetes tienen un elevado riesgo tromboembólico y de sufrir complicaciones, sobre todo de origen cardiovascular.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical evolution of patients with AF and diabetes mellitus in the COVID-19 pandemic. REFADI Registry

ABSTRACT

Keywords:

Anticoagulation
COVID-19
Diabetes
Atrial fibrillation
SGLT2 inhibitors

Introduction and objectives: To analyze the evolution of patients with atrial fibrillation (AF) and diabetes in the mid-term follow-up during the COVID-19 pandemic and to describe its impact on this population.

Methods: Multicenter and prospective registry that included patients with AF and diabetes attended in cardiology clinics. A multivariate analysis was performed to determine the variables associated with the occurrence of clinical events and mortality. Recruitment was performed in February-December 2019.

Results: The evolution of 633 patients, 96,2% of those included in the REFADI registry with a median follow-up of 835 days was analyzed (mean age 73.8 ± 8.5 years, 54.3% male, $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 4.34 ± 1.4 , HAS-BLED 2.47 ± 0.96) were analyzed. The proportion of anticoagulated patients remained constant (95.6% vs 94.5%; $P = .24$). There was a decrease in the prescription of vitamin K antagonists (from 31.4% to 19.7%; $P < .01$), and an increase in the use of direct anticoagulants (from 62.0% to 70.3%; $P < .01$). During the follow-up there was an increase in the prescription of SGLT2 inhibitors (from 20.0% to 25.5%; $P < .01$) and GLP1 agonists (from 4.2% to 9.1%; $P < .01$). During this period, 17.2% of patients died, the majority from cardiovascular causes, 6.4% from COVID-19, 2.8% from stroke, and 1.8% from hemorrhage. Older age, lower ejection fraction, lower hemoglobin levels, and especially lower direct anticoagulants prescription were associated with mortality.

Conclusions: Patients with AF and diabetes have a high thromboembolic risk and a high risk of developing complications, especially of cardiovascular origin.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica. De hecho, en España más del 4% de los sujetos mayores de 40 años presentan FA¹. Los pacientes con FA tienen un riesgo aumentado de presentar complicaciones tromboembólicas, y la anticoagulación es el tratamiento más eficaz para disminuir este riesgo². Sin embargo, a pesar de la anticoagulación, los pacientes con FA continúan con un riesgo elevado de presentar eventos cardiovasculares y una mayor mortalidad, lo que obliga a realizar una aproximación global del paciente con FA, mediante el tratamiento adecuado de las comorbilidades y de los factores de riesgo cardiovascular^{3,4}.

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, y su presencia aumenta el riesgo de desarrollar FA^{5,6} de un 35 a un 60%. Además, en los sujetos con diabetes tipo 2, en comparación con los que no tienen FA, aquellos pacientes que sí la sufren tienen un aumento del 61% en el riesgo de muerte por cualquier causa, del 77% en la mortalidad cardiovascular, del 68% en el riesgo de insuficiencia cardiaca, y del 79% en el riesgo de desarrollar complicaciones

tromboembólicas, en particular el ictus^{6,7}. Por lo tanto, es necesario, de una parte, la adecuada anticoagulación de estos pacientes, y de otra, el empleo de aquellos fármacos antidiabéticos que han demostrado una mayor protección cardiovascular, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP1)^{8,9}.

En marzo de 2020 se declaró la pandemia por la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19), y se impusieron unas estrictas normas de confinamiento y de distanciamiento social hasta junio de 2020, que sin duda alteraron la atención sanitaria, no solo por la saturación del sistema sanitario, sino también por el miedo al contagio, lo que cohibió a los pacientes a la hora de acudir a los centros sanitarios^{10,11}. Aunque en España se han realizado varios trabajos acerca del abordaje del paciente con FA y diabetes, algunos de ellos seguidos por cardiólogos, hasta la fecha no se conoce adecuadamente el impacto que ha tenido la COVID-19 en el pronóstico y seguimiento de los mismos¹²⁻¹⁴.

El objetivo principal de este estudio fue analizar las características clínicas y el abordaje de pacientes con FA y diabetes atendidos en cardiología, así como los eventos (mortalidad,

ictus, hemorragia mayor e ingresos cardiovasculares) ocurridos durante el seguimiento, y analizar si la pandemia por la COVID-19 ha influido o modificado la evolución de esta población. Además, se calcularon las variables y tratamientos asociados con los eventos, en particular los cambios realizados en los tratamientos antidiabéticos y anticoagulantes y su impacto en la mortalidad.

Métodos

Esta población, el diseño del estudio y el tratamiento que los cardiólogos les prescriben en 2019¹² se ha descrito previamente. En 5 hospitales de Andalucía y Extremadura, los cardiólogos clínicos realizaron la inclusión de los pacientes entre el 1 de febrero y el 31 de diciembre de 2019. Se incluyeron de manera consecutiva a todos los pacientes que se atendían en las consultas externas de cardiología general ambulatoria, que padecían FA y diabetes de manera concomitante, independientemente del motivo inicial de la consulta. El presente estudio pretende analizar y describir la evolución de esta población a medio plazo. Se realizó a los pacientes un seguimiento prospectivo, de acuerdo con la práctica clínica habitual de cada centro. El estudio se aprobó por los comités éticos de los centros participantes y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado por escrito, antes de su inclusión en el estudio. La Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología participó en el diseño, puesta en marcha, monitorización y control de calidad del estudio.

Se recogió basalmente los datos generales de la historia clínica (datos biodemográficos, factores de riesgo cardiovascular, enfermedades cardiovasculares, así como otras comorbilidades y los antecedentes de hemorragia o factores que aumentaran el riesgo de hemorragia). La hemorragia mayor se definió como hemorragia intracraneal o cualquier episodio de hemorragia que presentase inestabilidad hemodinámica y precisara de intervención e ingreso hospitalario. La razón internacional normalizada (INR) lábil se definió como un tiempo en rango terapéutico < 65% por el método de Rosendaal, de acuerdo con los últimos 4 valores del INR². También se analizó el tipo de la FA (paroxística, persistente o permanente) y se calcularon los valores de las escalas CHA₂DS₂-VASC, HAS-BLED y 2MACE en cada paciente¹⁵⁻¹⁷. Además, se realizó una exploración física y un electrocardiograma durante la consulta para determinar el ritmo cardíaco. Se recogieron los parámetros del ecocardiograma realizado en los 3 meses previos o en el momento de la consulta, así como de la analítica sanguínea realizada en los 3 meses previos a la consulta o solicitada durante la misma. El filtrado glomerular estimado (FGe) se midió con la fórmula MDRD-4. Se definió la enfermedad renal crónica como un FGe < 60 ml/min/1,73 m². Asimismo, también se valoró el tratamiento antidiabético y anticoagulante previo a la consulta.

Se recogieron los valores de hemoglobina glucosilada, creatinina, FGe y los cambios en el tratamiento que se produjeron durante el seguimiento. Asimismo, también se recogieron todos los eventos durante el seguimiento, en particular la mortalidad (total y por causas específicas), ictus, hemorragias mayores y menores, ingresos de origen cardiovascular, y las variables combinadas ingreso cardiovascular, ictus o

hemorragia mayor e ingreso cardiovascular, ictus, hemorragia mayor o muerte. Se compararon los datos encontrados durante el seguimiento que coincidió con la pandemia por la COVID-19 y su posible influencia en ellos. Además, se analizó la relación de las variables y los tratamientos basales y eventos (mortalidad, ictus, hemorragia mayor, ingreso cardiovascular y variable combinada) durante el seguimiento, así como la relación entre la actitud tomada en la consulta basal y la mortalidad durante el seguimiento. Asimismo, se hizo un análisis multivariante para determinar la relación entre las variables basales y la mortalidad durante el seguimiento.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas de distribución normal se expresaron con medidas de tendencia central (media, y en su caso mediana) y de dispersión (desviación estándar). Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Con respecto al análisis univariante, se empleó la prueba de la t de Student para comparar dos medias, y la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher, según los casos, para comparar las variables cualitativas. Se realizó un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier y un análisis multivariante, mediante el modelo de regresión de Cox para determinar las variables basales, incluyendo los tratamientos antidiabéticos y antitrombóticos, asociadas con la mortalidad. Para ello se incluyeron inicialmente todas las variables con $p < 0,1$ del análisis univariante y posteriormente se seleccionaron las variables mediante el modelo de pasos sucesivos (*Stepwise randomize*) hasta que solo quedaron aquellas variables estadísticamente significativas (modelo parsimonioso). Se consideró que había significación estadística cuando la $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS v15.0 o superior (SPSS, Inc.; Estados Unidos).

Resultados

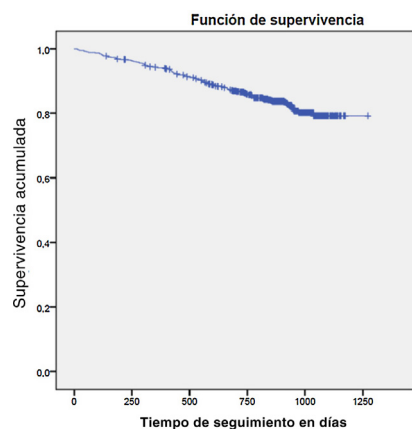
En el estudio inicial se incluyó a 658 pacientes, de los que a 633 (96,2%) se realizó un seguimiento completo durante 835,1 ± 237,7 días (mediana 897 días). Basalmente, la edad media fue de 73,8 ± 8,5 años, 54,3% varones. La mayoría tenían FA permanente (46,9%), el CHA₂DS₂-VASC medio fue 4,34 ± 1,4 y el HAS-BLED 2,47 ± 0,9. Las características basales completas se han descrito previamente¹². Las características principales se muestran en la [tabla 1](#) donde se comprueba que la población de REFADI basal y el 96,2% incluido en este registro son similares.

Los cambios en el tratamiento de los pacientes a lo largo del seguimiento se muestran en la [tabla 2](#). Con respecto a los fármacos antidiabéticos, hubo un descenso en la prescripción de metformina (de 77,2 a 60,8%; $p < 0,01$), junto con un aumento de los iSGLT2 (del 20,0 al 25,5%; $p < 0,01$) y AR-GLP1 (del 4,2 al 9,1%; $p < 0,01$). En cuanto a la terapia anticoagulante, la proporción de pacientes anticoagulados se mantuvo constante a lo largo del seguimiento (95,6 frente a 94,5%; $p = 0,24$), pero con un aumento en la prescripción de anticoagulantes directos (ACOD) (62,0 frente a 70,3%; $p < 0,01$) y un descenso en la proporción de pacientes que tomaba antagonistas de

Tabla 1 – Características basales de los pacientes (año 2019)

Variable	Valor	REFADI seguimiento p	
Características biodemográficas REFADI BASAL			
Edad, años	73,8 ± 8,5	73,8 ± 8,5	1
Varones, %	54,9	54,3	0,5
CHA ₂ DS ₂ VASc	4,351 ± 1,4	4,349 ± 1,4	0,5
HAS-BLED	2,450 ± 0,96	2,471 ± 0,96	0,9
Características FA			
FA, %			
Paroxística	30,0		
Persistente	10,9		
Permanente	46,9		
Perdidos	12,2		
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2, %	98,4		
HAS-BLED ≥ 3, %	47,4		
Factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión, %	86,1		
Dislipemia, %	67,6		
Tabaquismo, %	8,4		
Enfermedad cardiovascular			
Cardiopatía isquémica previa, %	25,8		
Insuficiencia cardíaca, %	23,9		
Enfermedad vascular, %	14,8		
Ictus, %	14,2		
Otras comorbilidades			
Enfermedad renal crónica, %	26,2		
EPOC, %	11,1		
Insuficiencia hepática, %	1,6		
Riesgo de hemorragia			
INR lábil, %	26,9		
Hemorragia mayor previa, %	3,3		
AINE, %	3,3		

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; INR: razón internacional normalizada.

**Figura 1 – Supervivencia a lo largo del seguimiento. Curva de Kaplan-Meier.**

la vitamina K (AVK) (31,4 frente a 19,7%; $p < 0,01$). En cuanto a la evolución de los parámetros analíticos, si bien los niveles de glucohemoglobina se mantuvieron constantes ($7,0 \pm 1,2$ frente a $7,1 \pm 1,4$; $p = 0,95$), hubo cierto deterioro de la función renal a lo largo del seguimiento (FGe: $73,4 \pm 29,3$ ml/min/1,73 m² frente a $63,2 \pm 23,0$ ml/min/1,73 m²; $p < 0,01$).

A lo largo del seguimiento fueron frecuentes los ingresos de origen cardiovascular (19,4%), no así los ictus (4,3%) ni las

hemorragias mayores (4,7%). Durante este periodo, 109 (17,2%) pacientes fallecieron (fig. 1), la mayoría de causa cardiovascular (35,8%), solo un 6,4% por COVID-19, 2,8% por ictus y 1,8% por hemorragia. La variable combinada ingreso cardiovascular, ictus, hemorragia mayor o muerte sucedió en el 35,5% de los pacientes (tabla 3).

Con respecto a los eventos, en el análisis univariante, los antecedentes de ictus se asociaron con un mayor riesgo de ictus, de hemorragia mayor y de la variable combinada ingreso cardiovascular o ictus o hemorragia mayor. El sexo masculino se asoció con un incremento en el riesgo de ingreso cardiovascular y de la variable combinada. La mayor puntuación CHA₂DS₂-VASc se asoció con el riesgo de presentar un ictus, hemorragia mayor, ingreso cardiovascular y la variable combinada. La mayor puntuación HAS-BLED se asoció con el riesgo de ictus y hemorragia mayor, la peor función renal con la variable combinada, y la menor fracción de eyección con el riesgo de hemorragias mayores, ingresos de origen cardiovascular y el desarrollo de la variable combinada (tabla 1 del material adicional).

Por otra parte, el encontrarse en ritmo sinusal se asoció con una menor mortalidad, mientras que la enfermedad renal crónica, la insuficiencia cardíaca, la revascularización quirúrgica coronaria previa, la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular, la mayor edad, la mayor puntuación CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, el mayor tiempo de evolución de la diabetes, la menor presión arterial sistólica, los niveles

Tabla 2 – Cambios en el tratamiento y evolución de los parámetros analíticos de los pacientes que completaron el seguimiento (n = 633)

	Tratamiento en 2019 (en la visita inicial)	Tratamiento durante seguimiento	p
Antidiabéticos, n (%)			
Metformina	475 (77,2)	385 (60,8)	< 0,01
iDPP4	132 (21,5)	141 (22,2)	0,43
iSGLT2	123 (20,0)	162 (25,5)	< 0,01
Empagliflozina	86 (14,0)	108 (17,0)	0,08
Dapagliflozina	28 (4,6)	39 (6,1)	0,17
Canagliflozina	9 (1,5)	15 (2,3)	0,22
Gliclazida	81 (13,2)	64 (10,1)	0,053
AR-GLP1	26 (4,2)	58 (9,1)	< 0,01
Insulina	114 (18,5)	124 (19,5)	0,22
Tratamiento anticoagulante, n (%)			
Ninguno	27 (4,4)	34 (5,3)	0,24
AVK	193 (31,4)	125 (19,7)	< 0,01
ACOD	381 (62,0)	445 (70,3)	< 0,01
HBPM	5 (0,8)	9 (1,4)	0,28
Perdidos	9 (1,5)	2 (0,3)	–
ACOD	381 (62,0)	445 (70,3)	< 0,01
Dabigatrán	133 (34,9)	134 (30,1)	0,95
Rivaroxabaán	68 (17,8)	78 (17,5)	0,38
Apixabán	106 (27,8)	131 (29,4)	0,07
Edoxabán	74 (19,4)	102 (22,9)	0,02
	Analítica basal	Analítica final	p
HbA1c, %	7,0 ± 1,2	7,1 ± 1,4	0,95
Creatinina, mg/dl	1,1 ± 0,6	1,2 ± 0,7	< 0,01
FGe (MDRD-4), ml/min/1,73 m ²	73,4 ± 29,3	63,2 ± 23,0	< 0,01

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AR-GLP1: agonistas del receptor péptido similar al glucagón tipo 1; AVK: antagonistas de la vitamina K; FGe: filtrado glomerular estimado; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

Tabla 3 – Eventos durante el seguimiento

Mortalidad, n (%)	109 (17,2)
Cardiovascular	39 (35,8)
Cáncer	10 (9,2)
COVID-19	7 (6,4)
Otras infecciones no COVID-19	7 (6,4)
Ictus	3 (2,8)
Hemorragia	2 (1,8)
EPOC	2 (1,8)
Súbita	1 (0,9)
Otras	38 (34,9)
Ingreso CV, n (%)	123 (19,4)
Ictus, n (%)	27 (4,3)
Hemorragia menor, n (%)	27 (4,3)
Hemorragia mayor, n (%)	30 (4,7)
Ingreso CV, ictus o hemorragia mayor, n (%)	156 (24,6)
Ingreso CV o ictus o hemorragia mayor o muerte, n (%)	225 (35,5)

COVID-19: enfermedad coronavírica de 2019; CV: cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

más bajos de hemoglobina, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo más baja, así como la peor función renal, con una mayor mortalidad (tablas 1 y 2 del material adicional). Sin embargo, en el análisis multivariante, solo se asociaron de manera independiente con la mortalidad la mayor edad, la menor fracción de eyección, los niveles más bajos de hemoglobina y especialmente la menor prescripción de ACOD

(tabla 4). En cuanto a la relación sobre la actitud tomada en la consulta basal y mortalidad durante el seguimiento, el control del ritmo y el tratamiento con ACOD se asociaron a una menor mortalidad (tabla 3 del material adicional).

Discusión

Los principales hallazgos de este registro fue comprobar que la mayoría de los pacientes que padecen FA y diabetes son mayores y con elevado riesgo vascular, pero se encuentran bien anticoagulados, principalmente con ACOD; hay una inmensa mayoría de pacientes tratados solo con metformina y muy pocos con otros fármacos antidiabéticos con demostrada eficacia cardiovascular; durante el seguimiento, que incluyó la pandemia por la COVID-19, si bien el riesgo de ictus fue relativamente bajo, el riesgo de complicaciones cardiovasculares, incluyendo la mortalidad y los ingresos hospitalarios, fue elevado. Por último, cabe destacar que el empleo de los ACOD se asoció con una menor mortalidad.

En nuestro estudio de vida real se incluyó una amplia muestra de pacientes, con edad elevada (73,8 ± 8,5 años), con un riesgo tromboembólico (CHA₂DS₂-VASc 4,3) y hemorrágico (HAS-BLED 2,5) elevados, con numerosas comorbilidades. En esta misma línea, los ensayos clínicos con los 4 ACOD frente a warfarina en los pacientes con FA (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE AF TIMI-48), en comparación con los sujetos

Tabla 4 – Relación variables basales y mortalidad durante el seguimiento. Análisis multivariante

Variable (relación incremento con mortalidad)	OR	IC95%	p
Edad	1,07	1,04-1,10	< 0,01
FEVI	0,96	0,94-0,98	< 0,01
Hemoglobina	0,89	0,80-0,98	0,02
ACOD tras la consulta	0,60	0,40-0,88	0,01

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

sin diabetes, los pacientes con diabetes tenían un peor perfil de riesgo, con un mayor riesgo de eventos, si bien la eficacia relativa de los ACOD frente a warfarina fue independiente de la presencia de diabetes¹⁸⁻²¹. En consecuencia, la muestra de nuestro estudio es representativa de la población con FA y diabetes en la vida real.

Por un lado, es interesante destacar la elevada tasa de pacientes anticoagulados en nuestra serie: 95,6% al inicio y 94,5% durante el seguimiento. Estos datos son mucho mayores del 85,1% y 85,3% anticoagulados por cardiólogos comunicado recientemente por Shantsilla et al. en una población similar²². Por otro lado, también se debe destacar el aumento marcado en la prescripción de ACOD y un descenso del tratamiento con AVK a lo largo del estudio, de tal forma que al final del seguimiento el 70,3% de los pacientes tomaba ACOD, frente al 19,7% que tomaba AVK. Estas cifras son mayores que las comunicadas previamente en España, pero similares a las de otros países de nuestro entorno^{22,23}. Esto está en consonancia con el mejor perfil de eficacia y seguridad de los ACOD en comparación con los AVK demostrada en los ensayos clínicos de los pacientes con FA, también en el subgrupo de sujetos con diabetes²⁴. En nuestra serie, a pesar del elevado riesgo tromboembólico y hemorrágico de estos pacientes con $73,8 \pm 8,5$ años, la aparición durante el seguimiento de un ictus o hemorragia o de una muerte por ictus o hemorragia fue muy bajo. En esta línea, el análisis multivariante de nuestro estudio mostró que la mayor prescripción de ACOD se asoció con una menor mortalidad. Por lo tanto, se debe insistir, de una parte, en mantener la anticoagulación en esta población de tan alto riesgo de ictus, y de otra, promover el empleo de los ACOD frente a los AVK.

Con respecto al tratamiento antidiabético, los ensayos clínicos han demostrado que en la población con diabetes tipo 2, los iSGLT2 en conjunto son capaces de disminuir el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, particularmente, insuficiencia cardiaca, así como de frenar la progresión de la enfermedad renal, al igual que algunos AR-GLP1 también han demostrado beneficio cardiovascular, sobre todo a nivel de la enfermedad aterosclerótica^{25,26}. A pesar de estos resultados, si bien hubo una mayor prescripción de estos fármacos durante el seguimiento, esta fue claramente insuficiente, ya que al final del mismo solo el 25,5% de los pacientes estaba tratado con iSGLT2 y un 9,1% con AR-GLP1. Es posible que una mayor prescripción de estos fármacos se hubiese podido traducir en un menor riesgo de desarrollar eventos durante el seguimiento. De hecho, se ha comunicado un menor riesgo de FA en los sujetos con diabetes tipo 2 tratados con iSGLT2^{27,28}. En consecuencia, es necesario implicar más al cardiólogo en el abordaje global del paciente con diabetes, también en el tratamiento antidiabético²⁹.

Con respecto a los eventos durante el estudio, los ingresos de origen cardiovascular fueron frecuentes (19%) y la mortalidad fue elevada (17%), pero no así los ictus (4%) ni las hemorragias mayores (5%). Alrededor de un tercio de estas muertes tuvieron un origen cardiovascular, un 6% por la COVID-19, menos de un 3% por ictus y menos del 2% por hemorragia. Otros autores también han observado, tanto en los pacientes con FA como en aquellos con diabetes, un mayor riesgo de complicaciones durante la pandemia por la COVID-19³⁰⁻³³. De hecho, la diabetes aumenta en 2,3 veces la gravedad de la infección por la COVID-19 y la mortalidad hasta en 2,5 veces³⁴. Además, el desarrollo de FA durante el ingreso por la COVID-19 incrementa hasta en 4 veces la mortalidad y en 2 veces el riesgo de eventos cardiovasculares mayores³⁵⁻³⁷. En consecuencia, en línea con los estudios previos, nuestros resultados muestran que el riesgo de presentar complicaciones, principalmente de origen cardiovascular en los sujetos con FA y diabetes durante la época de pandemia por la COVID-19, es muy elevado³⁰⁻³⁷.

Esto se pone aún más de manifiesto si se compara con el riesgo de eventos de la época pre-pandemia. Si se analiza de manera global a la población diabética con FA de los ensayos clínicos fundamentales, la tasa de ictus isquémico fue del 1,3-1,9% eventos-año, la de hemorragia mayor de 3,0-4,2 eventos-año, la de muerte vascular de 1,9-3,6 eventos-año y la de muerte por cualquier causa de 3,9-5,1 eventos-año, cifras sensiblemente inferiores a las encontradas en nuestro estudio¹⁸⁻²¹. Este mayor riesgo también se observa cuando se comparan con los registros de pacientes con FA antes de la pandemia. En el registro ORBIT-AF, tras 2 años de seguimiento, en el subgrupo de diabetes (29,5% del total), la tasa de ictus, embolia sistémica o ataque isquémico transitorio fue de 1,72 por 100 pacientes-año, la de hospitalización por hemorragia de 4,0 por 100 pacientes-año, la de muerte vascular de 1,7-4,0 (según la edad, < 70 años frente a ≥ 70 años) por 100 pacientes-año y la de muerte por cualquier causa de 4,0-9,2 (según la edad, < 70 años frente a ≥ 70 años) por 100 pacientes-año³⁸.

Estos datos tienen especial relevancia, ya que ponen de manifiesto la necesidad de optimizar aún más el tratamiento en esta población de altísimo riesgo, más aún durante la pandemia por la COVID-19. Ahora bien, aunque se ha descrito un mayor riesgo de complicaciones y de muerte tanto en los sujetos con FA, como en aquellos con diabetes que presentaban infección por la COVID-19³⁰⁻³⁷, lo cierto es que el mayor riesgo de hospitalizaciones y de muerte en los sujetos con FA y diabetes, incluso durante este periodo, siguen siendo las de origen cardiovascular. Esto refuerza aún más la necesidad de prescribir fármacos protectores cardiovasculares en los pacientes con diabetes y FA.

Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones. Al tratarse de un registro, podría haber un sesgo de selección, tanto de los centros, como de los pacientes incluidos, además de no haber un grupo control. Por estos motivos se escogieron 5 centros diferentes de 2 comunidades autónomas y se incluyó a los pacientes de manera consecutiva, realizándose además un seguimiento prospectivo de los mismos, de una población poco estudiada y durante un periodo prolongado (media 2,3 años), que incluye la pandemia por la COVID-19, lo que aporta una información relevante y novedosa a la práctica clínica.

Conclusiones

El abordaje de los pacientes con FA y diabetes en España supone un reto, ya que son pacientes complejos, mayores y con numerosas comorbilidades. A pesar de ello, la gran mayoría de los pacientes tomaba tratamiento anticoagulante, principalmente ACOD, debido al elevado riesgo que tenían de presentar complicaciones tromboembólicas. El empleo de los ACOD se asoció de manera independiente con una menor mortalidad. Sin embargo, al finalizar el seguimiento, cerca del 75% y 90% de los pacientes no tomaban ni iSGLT2 ni AR-GLP1 respectivamente, fármacos con una probada eficacia de protección cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2. Tras más de 2 años de seguimiento medio, aunque el riesgo de ictus fue relativamente bajo, el de complicaciones cardiovasculares, que incluye la mortalidad y los ingresos hospitalarios cardiovasculares, siguió siendo elevado. Todos estos datos indican que además de la influencia de la pandemia por la COVID-19, el abordaje por parte de los cardiólogos de los pacientes con FA y diabetes en España es mejorable, y se debería fomentar el mayor empleo de los ACOD, y sobre todo de los fármacos antidiabéticos con probada eficacia cardiovascular.

¿Qué se sabe del tema?

- La diabetes aumenta el riesgo de desarrollar FA.
- La presencia de ambas entidades aumenta el riesgo de presentar complicaciones durante el seguimiento.
- Se desconoce el impacto de la pandemia en el abordaje de estos pacientes y sobre los eventos.

¿Qué aporta de nuevo?

- Los pacientes con FA y diabetes atendidos en cardiología en España tienen una edad avanzada, presentan numerosas comorbilidades y un elevado riesgo tromboembólico.
- Durante el seguimiento, incluyendo la pandemia por la COVID-19, el riesgo de sufrir complicaciones, sobre todo de origen cardiovascular fue elevado.
- Las tasas de anticoagulación son elevadas, particularmente con ACOD. El empleo de ACOD se asoció con una menor mortalidad.

- A pesar de su probada eficacia cardiovascular, el empleo de iSGLT2 y AR-GLP1 siguió siendo bajo durante el seguimiento. Un mayor empleo de estos podría ayudar a disminuir la carga de enfermedad.

Financiación

Estudio financiado por la Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología, que recibió una beca no condicionada de Boehringer-Ingelheim-España para tareas de redacción médica y asistencia editorial de este manuscrito.

Contribución de los autores

G. Barón-Esquivias diseño, recogida de datos, análisis estadístico, redacción del manuscrito, revisión del manuscrito. I. Esteve Ruiz diseño, recogida de datos, revisión del manuscrito. S. Gómez-Moreno recogida de datos, revisión del manuscrito. I. Sainz-Hidalgo recogida de datos, revisión del manuscrito. J.J. Gómez-Barrado recogida de datos, revisión del manuscrito. A.M. Martín-Santana recogida de datos, revisión del manuscrito. J.A. Sánchez-Brotos recogida de datos, revisión del manuscrito. R. Romero-Garrido recogida de datos, revisión del manuscrito. A. Fernández-Romero recogida de datos, revisión del manuscrito. El primer autor certifica que todos los autores cumplen con los cuatro requisitos de ser autores del manuscrito.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses de ninguno de los autores en relación con este trabajo y la Agencia de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología ni el laboratorio Boehringer-Ingelheim-España.

Agradecimientos

La asistencia editorial y de redacción fue proporcionada por Content Ed Net (Madrid, España).

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rccl.2023.04.006](https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.04.006).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Alonso Martín J, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259–269.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al., 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
3. Sanmartín Fernández M, Anguita Sánchez M, Arribas F, et al. Outcomes and predictive value of the 2MACE score in

- patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban in a prospective, multicenter observational study: The EMIR study. *Cardiol J*. 2022;29:601–609.
4. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1555–1566.
 5. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP Sr. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1107–1115.
 6. Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:210–217.
 7. Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*. 2009;30:1128–1135.
 8. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement_1):S140–S157.
 9. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement_1):S158–S190.
 10. Figueroa-Quiñones J, Ipanaqué-Neyra J. Pánico por COVID-19 y colapso de los sistemas sanitarios. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2020;39:e1064.
 11. Ben Hassine D, Zemni I, Dhoubi W, et al. Health system saturation in managing COVID-19 patients in Monastir Tunisia. *Eur J Public Health*. 2021;31(Suppl3), ckab165.101.
 12. Barón-Esquivias G, Gómez-Moreno S, Sainz-Hidalgo I, et al. Características clínicas de los pacientes que padecen fibrilación auricular y diabetes mellitus. Actitud del cardiólogo clínico. *Med Clin Practic*. 2021;4:100188.
 13. Barón-Esquivias G, Gómez S, Brufau H, et al. Indicadores asistenciales en pacientes con fibrilación auricular: Evaluación del manejo de los problemas clínicos y de las diferencias por sexo. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:384–391.
 14. Otero F, Mazón-Ramos P, Grigorian-Shamagian L, et al. Influencia de la diabetes en las características clínicas y el pronóstico de pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Estudio CIBAR. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1371–1376.
 15. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–272.
 16. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *The Euro Heart Survey*. *Chest*. 2010;138:1093–1100.
 17. Rivera-Caravaca JM, Marín F, Esteve-Pastor MA, et al. Usefulness of the 2MACE Score to Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017;120:2176–2181.
 18. Brambatti M, Darius H, Oldgren J, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol*. 2015;196:127–131.
 19. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J*. 2015;170:675–682, e8.
 20. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1:86–94.
 21. Plitt A, Ruff CT, Goudev A, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with diabetes mellitus in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol*. 2020;304:185–191.
 22. Shantsilla A, Lip GYH, Lane DA. Contemporary management of atrial fibrillation in primary and secondary care in the UK: the prospective lon-term AF-GEN-UK Registry. *Europace*. 2023;25:308–317.
 23. Llisterri Caro JL, Cinza-Sanjurjo S, Polo Garcia J, Prieto Díaz MA. Utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en Atención Primaria de España Posicionamiento de SEMERGEN ante la situación actual. *Semerger*. 2019;45:413–429.
 24. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.
 25. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393:31–39.
 26. Wu Q, Li D, Huang C, et al. Glucose control independent mechanisms involved in the cardiovascular benefits of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113517.
 27. Chan YH, Chao TF, Chen SW, et al. The risk of incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes treated with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:118.
 28. Shetty SS, Krumerman A. Putative protective effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on atrial fibrillation through risk factor modulation and off-target actions: potential mechanisms and future directions. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:119.
 29. Chilton RJ, Gallegos KM, Silva-Cardoso J, Oliveros R, Pham S. The Evolving Role of the Cardiologist in the Management of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18:144.
 30. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33:151–157.
 31. Harding JL, Oviedo SA, Ali MK, et al. The bidirectional association between diabetes and long-COVID-19 – A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;195:110202.
 32. Alam MM, Paul T, Hayee S, Mahjabeen F. Atrial Fibrillation and Cardiovascular Risk Assessment among COVID-19 Patients Using Different Scores. *South Med J*. 2022;115:921–925.
 33. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1666–1687.
 34. De Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Rodrigues Dantas J, Dias ed Souza F, Rodacki M. Severity and mortality of COVID-19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:75.
 35. Romiti GF, Corica B, Lip GYH, Proietti M. Prevalence and impact of atrial fibrillation in hospitalized patients with

- COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10:2490.
36. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Zanon F, Zuliani G, Roncon L. Pre-existing atrial fibrillation is associated with increased mortality in COVID-19 patients. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;2:231–238.
37. Rosenblatt AG, Ayers CR, Rao A, et al. New-Onset Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15:e010666.
38. Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L, et al. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes: ORBIT-AF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1325–1335.