



EDITORIAL

Diabetes y fibrilación auricular, una asociación frecuente y preocupante en las personas mayores



Diabetes and atrial fibrillation, a frequent and worrisome association in the old people

Francesc Formiga^{a,*} y Jose María Fernández Rodríguez^b^a Programa de Geriátría, Servicio Medicina Interna, IDEBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas del Narcea, Asturias, España

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente, y su diagnóstico se asocia a una mayor morbilidad, especialmente en las personas mayores¹. Se estima que uno de cada 5 casos de ictus isquémico están asociados a la FA, ictus que suelen ser de mayor gravedad que los no relacionados con FA². En España, la incidencia de FA está entre el 4,45–6,1% en mayores de 40 años y aumenta con la edad^{3,4}, siendo muy frecuente en el paciente mayor.

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 es una enfermedad, también relacionada con el envejecimiento, con una prevalencia que se incrementa marcadamente con la edad⁵. En España, el 63% de los pacientes con diabetes tienen más de 65 años y más de un tercio de la población mayor de 75 años padece diabetes⁶.

Los pacientes diagnosticados con DM desarrollan FA con una mayor frecuencia que aquellos sin DM^{7,8}. En un interesante metaanálisis se reporta que en los pacientes con diabetes existe un 34% más de riesgo de desarrollar FA que en los no diabéticos⁹. A mayor duración de la diabetes existe un mayor riesgo, habiéndose reportado aumentos del 3% por cada año, así mismo los niveles glicémicos más altos también se han asociado con mayor riesgo de desarrollar FA¹⁰. El perfil clínico común del paciente diabético (obesidad, hipertensión, dislipidemia, cardiopatía isquémica, etc.) crea el ambiente perfecto para que se produzca FA⁸. Las posibles causas que favorecen esta asociación son complejas, y la patofisiología subyacente tiene componentes estructurales, eléctricos, electromecánicos y del remodelado autonómico, siendo el estrés oxidativo, la inflamación y las fluctuaciones de la glucosa los principales mediadores⁷.

Respecto al tratamiento de la propia DM se han reportado que diversos antidiabéticos orales pueden reducir el remodelado auricular y conllevar un menor riesgo de FA⁷. Así a destacar en lo positivo el posible efecto de la metformina y la pioglitazona y en el negativo de la insulina y de los fármacos con riesgo de hipoglucemias, y por ello de activación del sistema nervioso simpático⁷. Así en pacientes que recibían tratamiento con insulina se ha descrito un riesgo de ictus o embolismo sistémico 2,5 veces mayor al

año que los no insulino dependientes (5,2 por 100 pacientes/año vs. 1,8 por 100 pacientes/año; riesgo relativo [HR]: 2,96; 1,49–5,87; $p=0,0019$) y que los no diabéticos (5,2 por 100 pacientes/año vs. 1,9 por 100 pacientes/año; HR: 2,89; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,67–5,02; $p=0,0002$)¹¹. Recientemente se han reportado datos del análisis conjunto con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) de los estudios (EMPA-REG, CANVAS, CANVAS-R, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE, DAPA-HF, VERTIS-CV y DAPA-CKD en que destacaba una incidencia de FA reportada del 0,9% en los individuos que recibieron un inhibidor de SGLT2 en comparación con el 1,1% en los que recibieron el placebo. Destacar que existía una menor y significativa incidencia de FA en los individuos con y sin diabetes (HR: 0,79, IC 95%: 0,67–0,93)¹². Aunque el mecanismo exacto de cómo los inhibidores de SGLT2 reducen el riesgo de FA es desconocido, son muchos los posibles mecanismos implicados¹³. También los agonistas de los receptores GLP-1 en su conjunto, como se demuestra en un reciente metaanálisis, que recoge los estudios EXSCAL, LEADER, SUSTAIN 6, REWIND, HARMONY OUTCOMES, PIONEER 6 y ELIXA, reduce el riesgo relativo de FA de nueva aparición en un 16% frente a otros hipoglucemiantes¹⁴.

La coexistencia de ambas enfermedades, DM y FA, se ha relacionado con un peor pronóstico, con un riesgo más elevado de mortalidad y complicaciones cardiovasculares como el ictus y la insuficiencia cardíaca. De hecho, la DM fue incluida en las puntuaciones establecidas para la predicción del riesgo tromboembólico, CHADS2 y CHA2DS2-VASc. De tal forma que incluso en ausencia de otros factores de riesgo para eventos tromboembólicos, algunas de las directrices actuales recomiendan iniciar el tratamiento oral anticoagulante en pacientes con FA y DM concomitante¹⁵. En nuestra opinión las decisiones a favor o en contra de anticoagular en pacientes con FA con una puntuación de 1 en CHA2DS2-VASc deben basarse en el equilibrio individual entre el riesgo tromboembólico y de hemorragia. Si se decide anticoagular siempre mejor con anticoagulantes orales directos (ACOD). A tener en cuenta según los resultados del estudio ATRIA que la duración de la DM es un mejor predictor de accidentes vasculares cerebrales que el control glicémico¹⁶, aunque otros autores asocian el peor pronóstico básicamente a la comorbilidad asociada a la DM¹⁷.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fformiga@bellvitgehospital.cat (F. Formiga).

Los ACOD suponen pues una mejor alternativa a los anti-vitamina K (AVK), para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes diagnosticados con FA y coexistencia de diabetes¹⁸. Así, en un reciente estudios en que fueron incluidos 154.324 pacientes en cohortes emparejadas entre ACOD y warfarina demostró que comparado con la warfarina, el apixabán (cociente de riesgo [CRI]: 0,67; IC 95%: 0,57-0,77) y el rivaroxabán (HR: 0,79; IC 95%: 0,71-0,89) se asociaron con un menor riesgo de accidente cerebrovascular/embolia sistémica; y el dabigatrán (HR: 0,84; IC 95%: 0,67-1,07) se asoció con un riesgo similar. Apixaban (CRI: 0,60; IC 95%: 0,56-0,65) y dabigatrán (CRI: 0,78; IC 95%: 0,69-0,88) se asociaron con un menor riesgo de sangrado mayor y el rivaroxabán (HR: 1,02; IC 95%: 0,94-1,10) se asoció con un riesgo similar comparado con la warfarina¹⁸. Respecto al edoxabán en los pacientes con diabetes en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 con la estrategia 60/30 de edoxabán la eficacia fue similar en comparación con la warfarina, al tiempo que se reducía la hemorragia y la mortalidad cardiovascular, independientemente de la diabetes¹⁹. Un muy reciente metaanálisis incorporando 8 estudios que comprendían 4 cohortes observacionales y 4 ensayos controlados aleatorios confirmó el mayor beneficio neto de los ACOD en comparación con la warfarina. Además la reducción absoluta de los resultados clínicos con las ACOD en comparación con la warfarina era mayor en los pacientes con DM que sin DM²⁰. Así en los pacientes con FA y DM, el tratamiento con ACOD reduce el objetivo primario (ACV/embolia sistémica), las hemorragias intracraneales e incluso la mortalidad cardiovascular²¹.

En definitiva, tanto la DM como la FA son muy frecuentes en las personas mayores, y las predicciones de futuro es que sigan en aumento, e individualmente se asocian a mal pronóstico cardiovascular, pronóstico que es peor cuando coexisten. Parece existir un sustrato arritmogénico auricular que vincularía la DM con la FA y, por tanto, favorecería esta coexistencia. Por ello parece lógico que en las personas mayores con DM intensifiquemos la detección de FA silente. Los ACOD han demostrado mejor beneficio neto que los AVK en los pacientes con DM, y creemos que deben ser de elección en una persona mayor con DM y FA.

Bibliografía

- Rodríguez CJ, Soliman EZ, Alonso A, Swett K, Okin PM, Goff DC Jr, et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race/ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann Epidemiol*. 2015;25:71–6.
- López Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegría J, en representación de los investigadores del estudio ESFINGE. Prevalence of atrial fibrillation and related factors in hospitalized old patients: ESFINGE study. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:231–7 [Article in Spanish].
- Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2014;67:259–69.
- Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M Primary Care Group in the Clinical Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2012;65:47–53.
- Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53:89–99.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
- 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;74:1107–15.
- Šerban RC, Scridon A. Data Linking Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation—How Strong Is the Evidence? From Epidemiology and Pathophysiology to Therapeutic Implications. *Can J Cardiol*. 2018;34:1492–502.
- Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Metaanalysis of cohort and case-control studies of type2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011;108:56–62.
- Qi W, Zhang N, Korantzopoulos P, Konstantinos P, Letsas KP, Cheng M, et al. Serum glycated hemoglobin level as a predictor of atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and metaregression. *PLoS One*. 2017;12:e0170955.
- Patti G, Lucerna M, Cavallari I, Ricottini E, Renda G, Peceni L, et al. Insulin-Requiring Versus Noninsulin-Requiring Diabetes and Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation: PREFER in AF. *JACC*. 2017;69:409–19.
- Okunrintemi V, Mishriky BM, Powell JR, Cummings DM. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and atrial fibrillation in the cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14211>.
- Yurista SR, Silljé HHW, Rienstra M, de Boer RA, Westenbrink BD. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition as a mitochondrial therapy for atrial fibrillation in patients with diabetes? *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:5.
- Zhu J, Yu X, Zheng Y, Li J, Wang Y, Lin Y, et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: An umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:192–205.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. ESC Scientific Document Group. 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*. 2020;ehaa612. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Ashburner JM, Go AS, Chang Y, Fang MC, Fredman L, Applebaum KM, et al. Effect of Diabetes and Glycemic Control on Ischemic Stroke Risk in AF Patients: ATRIA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:239–47.
- Patiolla SH, Lee HC, Noseworthy PA, Wysokinski WE, Hodge DO, Greene EL, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Stroke and Survival in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2020;131:33–9.
- Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, Li X, Dhamane AD, Luo X, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:929–43.
- Plitt A, Ruff CT, Goudev A, Morais J, Ostojic MC, Grosso MA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with diabetes mellitus in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol*. 2020;304:185–91.
- Abdool M, Kunutsor SK, Khunti K, Seidu S. Does the presence of diabetes mellitus confer an increased risk of stroke in patients with atrial fibrillation on direct oral anticoagulants? A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:1725–33.
- Plitt A, Zelniker TA, Park JG, McGuire DK, Ruff CT, Antman EM, et al. Patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation treated with NOACs: Meta-analysis of 8 outcomes in 58, 634 patients across 4 randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;pvaa120. <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa120>.