

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo original

Caracterización epidemiológica del estudio REFLEJA: estrategias de prevención del ictus en mujeres con fibrilación auricular



Javier Torres Llergo*, María Rosa Fernández Olmo, Magdalena Carrillo Bailén, Kaltoum El Mahraoui El Ghazzaz, Miguel Puentes Chiachío y Juan Carlos Fernández Guerrero

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de febrero de 2022

Aceptado el 25 de abril de 2022

On-line el 10 de agosto de 2022

Palabras clave:

Mujeres

Fibrilación auricular

Anticoagulantes

Ictus isquémico

Diferencias de sexo

RESUMEN

Introducción y objetivos: Evaluación de las diferencias en las estrategias de prevención de ictus en mujeres de una cohorte prospectiva de fibrilación auricular (FA).

Métodos: El estudio REFLEJA incluyó a todos los pacientes ambulatorios con FA evaluados entre octubre del 2017 y octubre del 2018 de un centro hospitalario terciario español. Se analizaron el uso y el tipo de anticoagulantes orales (ACO), y las estrategias de control del ritmo.

Resultados: De los 1.499 pacientes incluidos (edad $73,8 \pm 11,1$ años), el 48,1% fueron mujeres, presentando un CHA₂DS₂-VASc superior a los varones ($2,90 \pm 1,62$ frente a $4,11 \pm 1,34$; $p < 0,001$) y un uso similar de antiarrítmicos (9,8 frente a 12,2%; $p = 0,15$), aunque existió una menor indicación de cardioversión eléctrica (8,6 frente a 2,5%; $p < 0,001$) y ablación de venas pulmonares (3,3 frente a 1,5%; $p = 0,036$). El uso de ACO fue superior en las mujeres (91 frente a 95,3%; $p = 0,002$), aunque menor con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) (67,1 frente a 60,1%; $p = 0,012$) y sin diferencias en el uso de dosis reducidas (13,2 frente a 20%; $p = 0,065$). El ictus previo, la cardioversión eléctrica previa, un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 y la FA *de novo* fueron predictores de un mayor uso de ACOD, mientras que la enfermedad renal crónica, el riesgo hemorrágico elevado (HAS-BLED ≥ 3) o una valvulopatía no reumática moderada-grave se asociaron a una menor prescripción.

Conclusiones: La población femenina del estudio REFLEJA presentó un perfil clínico más desfavorable que el de los varones, con un menor control del ritmo, aunque el sexo femenino no se asoció de forma independiente a un menor uso de ACO o ACOD.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas: ACO, anticoagulantes orales; ACOD, anticoagulantes orales de acción directa; FA, fibrilación auricular; IRC, insuficiencia renal crónica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiertorresllergo@gmail.com (J. Torres Llergo).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2022.04.001>

2605-1532/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Epidemiological characterization of the REFLEJA study: Stroke prevention strategies in women with atrial fibrillation

A B S T R A C T

Keywords:
Women
Atrial fibrillation
Anticoagulants
Ischemic stroke
Sex differences

Introduction and objectives: Evaluation of differences in stroke prevention strategies in women in a prospective atrial fibrillation (AF) cohort.

Methods: The REFLEJA study included all outpatients with AF evaluated between October 2017 and October 2018 from a Spanish tertiary hospital center. The use and type of oral anticoagulation (OAC) and rhythm control strategies were analyzed.

Results: Of the 1499 patients included (age 73.8 ± 11.1 years), 48.1% were women, having a higher CHA₂DS₂-VASc than men (2.90 ± 1.62 vs 4.11 ± 1.34 ; $P < .001$), and a similar use of antiarrhythmics (9.8 vs 12.2%; $P = .15$), although there was a lower indication for electrical cardioversion (8.6 vs 2.5%; $P < .001$) and catheter ablation (3.3 vs 1.5%; $P = .036$). The use of OAC was higher in women (91 vs 95.3%; $P = .002$) although less with direct anticoagulants (DOAC) (67.1 vs 60.1%; $P = .012$) and without differences in the use of reduced doses (13.2 vs 20%; $P = .065$). Previous stroke, previous electrical cardioversion, CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , and *de novo* AF were predictors of greater use of DOAC, while chronic kidney disease, high bleeding risk (HAS-BLED ≥ 3), or moderate-severe non-rheumatic valvular heart disease were associated with a lower prescription.

Conclusions: The female population of the REFLEJA study presented a more unfavorable clinical profile than that of the men, with less rhythm control, although female sex was not independently associated with less use of OACs or NOAC.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia de la fibrilación auricular (FA) continúa creciendo debido al progresivo envejecimiento de la población y al aumento en la supervivencia de las enfermedades crónicas, lo que podría considerarse una epidemia en las próximas décadas¹⁻³. Ante este escenario, las últimas guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología consideran esencial en la práctica clínica, una adecuada optimización de los cuidados del paciente con FA, para lograr un tratamiento efectivo, dada la morbimortalidad asociada⁴. Pero la realidad, es que los datos procedentes de registros, indican una insuficiente adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en aspectos cruciales como el uso de anticoagulantes orales (ACO) en la prevención del ictus o un adecuado control de los síntomas⁵⁻⁷.

La aparición de los ACO de acción directa (ACOD), como alternativa a los antagonistas de la vitamina K, o las estrategias actuales de control del ritmo, han ofrecido nuevas oportunidades de mejora en los resultados clínicos de la FA, aunque su implementación ha sido insuficientes en la «vida real»^{8,9}. En especial, en 2 grupos poblacionales importantes con un mayor riesgo de ictus que el resto, como son las mujeres y los octogenarios, su representación ha sido insuficiente en la mayoría de los estudios, y los datos de uso en la edad avanzada, habla de un claro infratratamiento¹⁰⁻¹².

Los objetivos principales del registro Registro de Fibrilación auricular de Jaén (REFLEJA) fueron la caracterización de una cohorte prospectiva contemporánea de FA evaluada en consultas de cardiología, evaluando la adecuación a las actuales

recomendaciones en la prevención del ictus, con especial atención al grupo de las mujeres. Este trabajo presenta los datos basales del registro global.

Métodos

El estudio REFLEJA fue un registro observacional, prospectivo, monocéntrico y consecutivo de todos los pacientes con FA evaluados en consultas de Cardiología entre octubre del 2017 y octubre del 2018 de nuestro centro (hospital terciario). Tras la inclusión, se estableció un seguimiento inicial de un año y otro final, a los 3 años del mismo, para valoración de eventos clínicos (fig. 1). El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de Jaén, cumpliendo todos los requisitos y las normas de la Declaración de Helsinki, al igual que la firma del consentimiento informado por parte del paciente.

Población del estudio

Se incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años que cumplieran los criterios de inclusión: a) antecedente personal o diagnóstico reciente de FA; b) FA como motivo de consulta o diagnóstico añadido al principal; c) FA diagnosticada por electrocardiograma, Holter externo o dispositivo implantado con una duración de la FA > 30 s, y d) firma del consentimiento informado. El único criterio de exclusión fue el aleteo auricular. Fueron clasificados en FA paroxística, persistente o permanente, en el momento de ser evaluados en la visita basal, según las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes. Se realizó un electrocardiograma a todos los

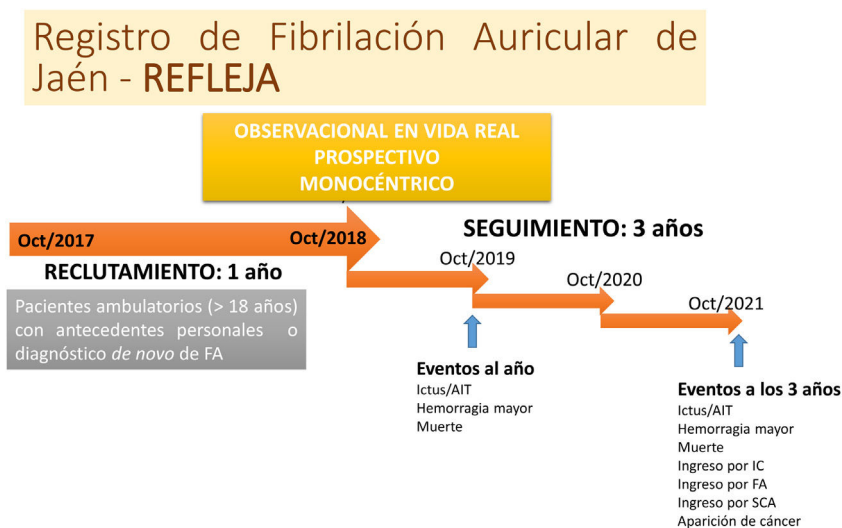


Figura 1 – Diseño del estudio REFLEJA. AIT: accidente isquémico transitorio; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; SCA: síndrome coronario agudo.

pacientes incluidos y el resto de las pruebas complementarias solicitadas fue a decisión del cardiólogo clínico que lo valoró, al igual que el inicio, mantenimiento o retirada de terapias (anticoagulación, antiarrítmicos u otros tratamientos).

Características evaluadas

Fueron registradas múltiples variables relacionadas con antecedentes personales, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades y cardiopatías asociadas a la FA. El riesgo tromboembólico fue evaluado por la escala CHA₂DS₂-VASC (entre aquellos pacientes con FA no asociada a valvulopatía mitral reumática o a prótesis cardíaca mecánica) y el riesgo hemorrágico mediante la escala HAS-BLED (sin incluir la labilidad del cociente internacional normalizado). Los puntos de máximo interés en el análisis fueron las diferencias clínicas encontradas con base en el sexo de la población, y las estrategias de ACO usadas.

Análisis estadístico

Se realizó análisis univariante tanto a las variables cualitativas como cuantitativas. Fueron descritas como frecuencias y porcentajes las primeras, y como media \pm desviación estándar, las otras. Para la comparación de variables cualitativas se usó el test de χ^2 o el test exacto de Fisher si el valor esperado de alguna celda era <5 , y la prueba de t de Student para las cuantitativas, tras comprobación de ajuste a la normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los grupos analizados lo fueron según el sexo de los pacientes. Se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante hacia atrás, para explorar la posible relación tanto del uso de la ACO global como los ACOD con las características basales de la población. Como variables independientes se estudiaron: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes, hemorragia previa, accidente isquémico transitorio/ictus previo, cardioversión eléctrica previa, uso de ácido acetilsalicílico, heparinas de bajo peso molecular, insuficiencia renal crónica (IRC), valvulopatía

no reumática moderada-grave, CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 , HAS-BLED ≥ 3 , cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y anemia.

Solo fueron incluidas en el modelo las variables que fueron significativas. Para evaluar la bondad del ajuste de los modelos se calculó la prueba de Hosmer-Lemeshow, para medir la capacidad de discriminación de los modelos se usó el área bajo la curva (AUC) ROC y para llevar a cabo una validación interna de los modelos se realizó una estimación de intervalos de confianza de las *odds ratio* a través de técnicas de remuestreo (*bootstrapping*).

Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS versión 21 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.) y R 4.1, función *boot*.

Resultados

Se incluyó a un total de 1.499 pacientes, con una edad media de 73,8 años (mujeres 48,1%). Las mujeres eran más ancianas que los varones, con una proporción de mayores de 80 años superior. El 21,1% fueron FA *de novo* y el 9,3% FA asociada a estenosis mitral reumática moderada-grave o prótesis mecánica cardíaca, siendo casi el doble de frecuente en las mujeres (el 12,2 frente al 6,7%; $p < 0,001$). La FA permanente también era más prevalente en el sexo femenino (tabla 1).

Comorbilidades

La hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente (79,9%), siendo más prevalente entre las mujeres de forma significativa (el 82,9 frente al 77%; $p = 0,005$), al igual que el hipotiroidismo (el 6,2 frente al 2,8%; $p = 0,002$), la presencia de anemia (el 22,3 frente al 13,9%; $p < 0,001$) y la IRC (el 42,6 frente al 27,4%; $p < 0,001$). Los varones, sin embargo, presentaron más enolismo (el 6,7 frente al 0,6%; $p < 0,001$), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (el 13,6 frente al 3,5%; $p < 0,001$) y síndrome de apnea obstructiva del sueño (el 7,1 frente al

Tabla 1 – Características basales de la población

| | Total (n = 1.499) | Varones (n = 778) | Mujeres (n = 721) | p |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Edad (años), media ± DE | 73,8 ± 11,1 | 71,8 ± 11,8 | 75,9 ± 9,9 | <0,001 |
| Edad ≥ 80 años, n (%) | 538 (35,9) | 237 (30,5) | 301 (41,7) | <0,001 |
| Características de la FA | | | | |
| FA de novo, n (%) | 316 (21,1) | 170 (21,9) | 146 (20,2) | 0,486 |
| FA con EM moderada-grave o prótesis cardiaca mecánica, n (%) | 140 (9,3) | 52 (6,7) | 88 (12,2) | <0,001 |
| FA paroxística, n (%) | 512 (34,2) | 253 (32,6) | 259 (36,0) | <0,001 |
| FA permanente, n (%) | 788 (52,6) | 389 (50,2) | 399 (55,5) | <0,001 |
| Comorbilidades | | | | |
| HTA, n (%) | 1.197 (79,9) | 599 (77) | 598 (82,9) | 0,005 |
| DMII, n (%) | 412 (27,5) | 228 (29,3) | 184 (25,5) | 0,114 |
| Dislipidemia, n (%) | 431 (28,8) | 238 (30,6) | 193 (26,8) | 0,115 |
| EPOC, n (%) | 131 (8,7) | 106 (13,6) | 25 (3,5) | <0,001 |
| SAOS, n (%) | 72 (4,8) | 55 (7,1) | 17 (2,4) | <0,001 |
| Enolismo, n (%) | 56 (3,7) | 52 (6,7) | 4 (0,6) | <0,001 |
| Hipotiroidismo, n (%) | 67 (4,5) | 22 (2,8) | 45 (6,2) | 0,002 |
| Hipertiroidismo, n (%) | 23 (1,5) | 10 (1,3) | 13 (1,8) | 0,546 |
| Hepatopatía, n (%) | 29 (1,9) | 19 (2,4) | 10 (1,4) | 0,196 |
| Neoplasia, n (%) | 116 (7,7) | 61 (7,8) | 55 (7,6) | 0,955 |
| Hemorragia previa, n (%) | 57 (3,8) | 35 (4,5) | 22 (3,1) | 0,184 |
| Hemorragia mayor previa, n (%) | 43 (2,9) | 25 (3,2) | 18 (2,5) | 0,063 |
| Anemia, n (%) | 268 (17,9) | 108 (13,9) | 160 (22,3) | <0,001 |
| Ictus previo/AIT previo, n (%) | 127 (8,5) | 73 (9,4) | 54 (7,5) | 0,222 |
| Filtrado glomerular (ml/min), media ± DE | 69,9 ± 24,7 | 74,5 ± 24,7 | 65,0 ± 23,8 | <0,001 |
| IRC (FG < 60 ml/min), n (%) | 515 (34,4) | 211 (27,4) | 304 (42,6) | <0,001 |
| IRC avanzada (FG < 30 ml/min), n (%) | 62 (4,1) | 21 (2,7) | 41 (5,7) | 0,006 |
| Antecedentes cardiológicos | | | | |
| Cardiopatía isquémica, n (%) | 178 (11,9) | 136 (17,5) | 42 (5,8) | <0,001 |
| IAM previo, n (%) | 113 (7,5) | 90 (11,6) | 23 (3,2) | <0,001 |
| Revascularización previa, n (%) | 146 (9,7) | 113 (14,5) | 33 (4,6) | <0,001 |
| Enfermedad vascular, n (%) | 219 (14,6) | 159 (20,4) | 60 (8,3) | <0,001 |
| Valvulopatía moderada-grave no reumática, n (%) | 315 (21,0) | 121 (15,6) | 194 (26,9) | <0,001 |
| Miocardopatía, n (%) | 114 (7,6) | 86 (11,1) | 28 (3,9) | <0,001 |
| Insuficiencia cardiaca, n (%) | 370 (24,7) | 212 (27,3) | 158 (21,9) | 0,019 |
| CHADS ₂ , media ± DE | 2,01 ± 1,17 | 1,93 ± 1,22 | 2,09 ± 1,11 | 0,016 |
| CHA ₂ DS ₂ -VAsC, media ± DE | 3,46 ± 1,61 | 2,90 ± 1,62 | 4,11 ± 1,34 | <0,001 |
| CHA ₂ DS ₂ -VAsC ≥ 2, n (%) | 1.174 (86,4) | 565 (77,8) | 609 (96,2) | <0,001 |
| HAS-BLED, media ± DE | 1,23 ± 0,77 | 1,21 ± 0,82 | 1,25 ± 0,72 | 0,384 |
| HAS-BLED ≥ 3, n (%) | 91 (6,1) | 55 (7,1) | 36 (5,0) | 0,116 |
| Intervenciones | | | | |
| Prótesis valvular cardiaca, n (%) | 134 (8,9) | 56 (7,2) | 78 (10,8) | 0,018 |
| CVE previa, n (%) | 85 (5,7) | 67 (8,6) | 18 (2,5) | <0,001 |
| Ablación FA previa, n (%) | 37 (2,5) | 26 (3,3) | 11 (1,5) | 0,036 |
| Cierre orejuela izquierda, n (%) | 3 (0,2) | 3 (0,4) | 0 (0,0) | 0,251 |
| Marcapasos cardiaco, n (%) | 86 (5,7) | 37 (4,8) | 49 (6,8) | 0,113 |
| DAI, n (%) | 19 (1,3) | 16 (2,1) | 3 (0,4) | 0,009 |
| Electrocardiograma | | | | |
| Ritmo de FA, n (%) | 981 (65,6) | 508 (65,5) | 473 (65,6) | 0,729 |
| BRIH, n (%) | 104 (6,9) | 58 (7,5) | 46 (6,4) | 0,462 |
| BRDH, n (%) | 143 (9,5) | 92 (11,9) | 51 (7,1) | 0,002 |
| Ecocardiografía | | | | |
| HVI, n (%) | 371 (24,7) | 183 (23,5) | 188 (26,1) | 0,271 |
| FEVI deprimida, n (%) | 138 (9,2) | 103 (13,3) | 35 (4,9) | <0,001 |

Anemia: hemoglobina < 12 g/dl; hepatopatía: cirrosis, bilirrubina por encima del doble del valor normal o transaminasas × 3 el valor normal. BRDH: bloqueo de rama derecha del His; BRIH: bloqueo de rama izquierda del His; CVE: cardioversión eléctrica; DAI: desfibrilador automático implantable; DE: desviación estándar; DMII: diabetes mellitus tipo 2; EM: estenosis mitral; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IAM: infarto agudo de miocardio; IRC: insuficiencia renal crónica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Tabla 2 – Tratamiento médico de la población

| | Total (n = 1.499) | Varones (n = 778) | Mujeres (n = 721) | p |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Tratamiento farmacológico | | | | |
| IECA, n (%) | 467 (31,2) | 251 (32,3) | 216 (30,0) | 0,365 |
| ARA-II, n (%) | 572 (38,2) | 284 (36,5) | 288 (39,9) | 0,188 |
| Sacubitrilo/valsartán, n (%) | 47 (3,1) | 35 (4,5) | 12 (1,7) | 0,003 |
| Bloqueadores beta, n (%) | 1.071 (71,4) | 548 (70,4) | 523 (72,5) | 0,399 |
| ARM, n (%) | 262 (17,5) | 123 (15,8) | 139 (19,3) | 0,089 |
| Diuréticos, n (%) | 821 (54,8) | 379 (48,7) | 442 (61,3) | <0,001 |
| Verapamilo o diltiazem, n (%) | 62 (4,1) | 36 (4,6) | 26 (3,6) | 0,389 |
| Digoxina, n (%) | 328 (21,9) | 138 (17,7) | 190 (26,4) | <0,001 |
| Estatinas, n (%) | 590 (39,4) | 329 (42,3) | 261 (36,2) | 0,018 |
| IBP, n (%) | 582 (38,8) | 321 (41,3) | 261 (36,2) | 0,049 |
| Metformina, n (%) | 251 (16,7) | 151 (19,4) | 100 (13,9) | 0,005 |
| SU, n (%) | 66 (4,4) | 31 (4,0) | 35 (4,9) | 0,491 |
| IDPP4, n (%) | 102 (6,8) | 55 (7,1) | 47 (6,5) | 0,749 |
| iSGLT2, n (%) | 27 (1,8) | 23 (3,0) | 4 (0,6) | 0,001 |
| Antiarrítmicos | | | | |
| Antiarrítmicos, n (%) | 164 (10,9) | 76 (9,8) | 88 (12,2) | 0,154 |
| Flecainida, n (%) | 73 (4,9) | 37 (4,8) | 36 (5,0) | 0,930 |
| Propafenona, n (%) | 4 (0,3) | 1 (0,1) | 3 (0,4) | 0,357 |
| Amiodarona, n (%) | 69 (4,6) | 31 (4,0) | 38 (5,3) | 0,287 |
| Dronedarona, n (%) | 18 (1,2) | 7 (0,9) | 11 (1,5) | 0,382 |
| Tratamiento antitrombótico | | | | |
| AAS, n (%) | 157 (10,5) | 105 (13,5) | 52 (7,2) | <0,001 |
| Inhibidores de P2Y ₁₂ , n (%) | 30 (2,0) | 24 (3,1) | 6 (0,8) | 0,003 |
| HBPM, n (%) | 46 (3,1) | 25 (3,2) | 21 (2,9) | 0,851 |
| ACO total, n (%) | 1.394 (93,0) | 708 (91,0) | 686 (95,3) | 0,002 |
| AVK n (%) | 439 (29,3) | 185 (23,9) | 254 (35,2) | 0,001 |
| ACOD total, n (%) | 955 (63,7) | 522 (67,1) | 433 (60,1) | 0,012 |
| Dosis reducidas ACOD, n (%) | 156 (16,3) | 69 (13,2) | 87 (20) | 0,065 |
| Apixabán n (%) | 263 (17,6) | 132 (17) | 131 (18,3) | 0,56 |
| Dabigatrán, n (%) | 200 (13,4) | 106 (13,7) | 94 (13,2) | 0,78 |
| Edoxabán, n (%) | 116 (7,8) | 67 (8,7) | 49 (6,9) | 0,24 |
| Rivaroxabán, n (%) | 376 (25) | 217 (27,8) | 159 (22) | 0,014 |
| DR apixabán, n (%) | 51 (5,3) | 22 (4,4) | 29 (6,9) | 0,125 |
| DR dabigatrán, n (%) | 32 (3,3) | 14 (2,8) | 18 (4,3) | 0,288 |
| DR edoxabán, n (%) | 8 (0,8) | 3 (0,6) | 5 (1,2) | 0,480 |
| DR rivaroxabán, n (%) | 65 (6,8) | 30 (6,0) | 35 (8,4) | 0,203 |

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralcorticoides; AVK: antagonistas de la vitamina K; DR: dosis reducidas; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IDPP4: inhibidores de la dipeptil peptidasa 4; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.

2,4%; $p < 0,001$). Ambos grupos fueron similares en cuanto a presencia de diabetes, neoplasia, hemorragia mayor previa o ictus/accidente isquémico transitorio previo.

Antecedentes e intervenciones cardiológicas

Toda manifestación de enfermedad coronaria fue superior en los varones (tanto infarto agudo de miocardio previo como tasas de revascularización), al igual que la enfermedad vascular global (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) (el 20,4 frente al 8,3%; $p < 0,001$). Uno de cada 4 pacientes incluidos presentaba insuficiencia cardiaca, con una mayor frecuencia entre el sexo masculino (el 27,3 frente a 21,9%; $p = 0,01$). La FA asociada a valvulopatía no reumática moderada-grave se presentó también con mayor frecuencia entre las mujeres de forma significativa (el 15,6 frente al 26,9%; $p < 0,001$). El riesgo tromboembólico de la cohorte total, excluyendo aquellos con valvulopatía mitral

reumática o prótesis cardiaca mecánica, era alto (CHA₂DS₂-VASc $3,46 \pm 1,61$), siendo superior en las mujeres, aunque el riesgo hemorrágico (HAS-BLED) fue similar en ambos sexos.

Las estrategias invasivas del tratamiento del control del ritmo fueron superiores entre los varones, tanto de cardioversión eléctrica (el 8,6 frente al 2,5%; $p < 0,001$) como de ablación de venas pulmonares (el 3,3 frente al 1,5%; $p = 0,036$).

Tratamiento médico de la población

El uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta y antagonistas del receptor de mineralcorticoides fue homogéneo entre ambos grupos (tabla 2), con una proporción inferior de sacubitrilo/valsartán entre las mujeres (el 4,5 frente al 1,7%; $p = 0,003$) y mayor de diuréticos (el 48,7 frente al 61,3%; $p < 0,001$) y digoxina (el 17,7 frente al 26,4%; $p < 0,001$).

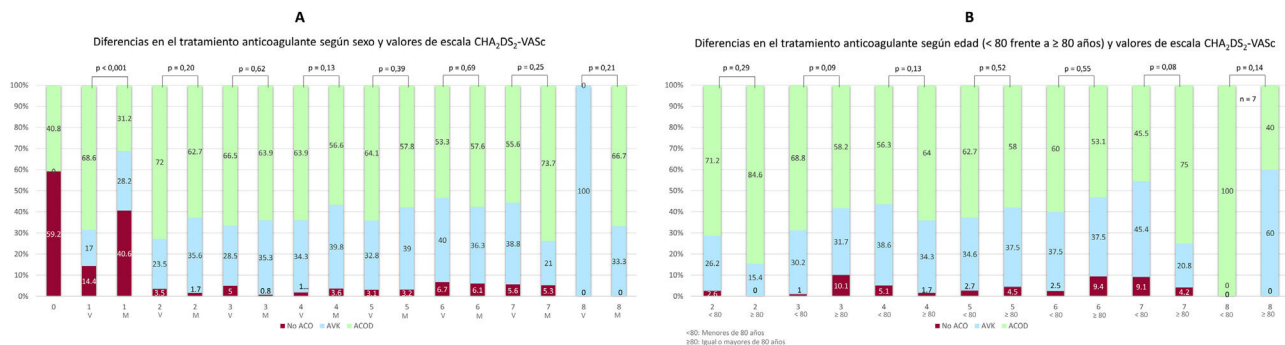


Figura 2 – A) Diferencias en el tratamiento anticoagulante según sexo y valores de escala CHA₂DS₂-VASc. B) Diferencias en el tratamiento anticoagulante según edad (< 80 frente a ≥ 80 años) y valores de escala CHA₂DS₂-VASc. ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; M: mujeres; No ACO: sin anticoagulantes orales; V: varones; < 80: menores de 80 años; ≥ 80: igual o mayores de 80 años.

Hubo un uso bajo de antiarrítmicos en general (10,9%), sin diferencias por género, siendo los más frecuentemente usados la flecaína y la amiodarona.

La antiagregación de la población fue globalmente baja, con mayor uso de ácido acetilsalicílico (el 13,5 frente al 7,2%; $p < 0,001$) e inhibidores P2Y₁₂ (el 3,1 frente al 0,8%; $p = 0,003$) en los varones.

La proporción de pacientes anticoagulados fue muy alta (> 90%), más frecuente entre las mujeres (el 91 frente al 95,3%; $p = 0,002$), aunque con un menor uso global de ACOD (el 67,1 frente al 60,1%; $p = 0,012$). La distribución del uso de los diferentes ACOD entre ambos grupos fue similar salvo para rivaroxabán, que fue superior entre los varones (el 27,8 frente al 22%; $p = 0,014$). Se observó una tendencia estadísticamente no significativa a un mayor uso global de dosis reducidas de ACOD entre las mujeres (el 13,2 frente al 20%; $p = 0,065$), aunque sin diferencias en el uso de cada uno de los mismos.

En la figura 2 se muestran las diferencias en el uso de ACO según el sexo y los valores de CHA₂DS₂-VASc. Tan solo en aquellos pacientes con valor de CHA₂DS₂-VASc=1 hubo un uso superior de ACOD entre los varones (el 68,6 frente al 31,2%; $p < 0,001$), mientras que, en el resto de los valores, la distribución fue similar, con un uso predominante de los ACO como estrategia anticoagulante. Los hallazgos fueron superponibles, cuando se analizaron las diferencias entre aquellos pacientes con más de 80 años frente a los jóvenes (fig. 2B). De hecho, para algunos valores de CHA₂DS₂-VASc, el porcentaje de uso de ACOD en los ancianos fue superior.

En la tabla 3 se muestran los predictores independientes de uso de ACO y en la tabla 4 los de ACOD.

Cuando se tomó de referencia a toda la cohorte ($n = 1.499$), un valor de CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 se asoció de forma independiente con un mayor uso de ACO, mientras que el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular, ácido acetilsalicílico o el antecedente de una hemorragia mayor previa lo hizo con un menor uso. Si solo se incluía en el análisis a los pacientes con FA sin estenosis mitral o prótesis mecánica ($n = 1.359$), los predictores de un mayor uso de ACOD fueron el ictus/accidente isquémico transitorio previo, la cardioversión eléctrica previa, un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 y la FA *de novo*. Por el contrario, en pacientes con IRC, un alto riesgo hemorrágico (HAS-BLED ≥ 3)

o una valvulopatía no reumática moderada-grave se asociaron a una menor prescripción.

Discusión

El registro REFLEJA aporta una visión actualizada de la FA evaluada en las consultas de cardiología de un hospital terciario español.

Los principales hallazgos a destacar en este registro, podrían resumirse en: edad avanzada de la cohorte, con una representación femenina que asocia un peor perfil clínico que los varones, una alta comorbilidad cardiovascular y no cardiovascular de toda la población, un riesgo tromboembólico alto y un uso elevado de ACO (incluyendo los ACOD), acorde con las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes.

En concordancia con los datos publicados en vida real⁸, la asociación entre hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca con FA también queda registrada en nuestro estudio. Al igual que en otros registros más contemporáneos llevados a cabo en nuestro medio^{13,14}, la representación de la población femenina es prácticamente paritaria, la edad media de los pacientes incluidos es elevada (superior a los 70 años), superior en las mujeres, y con una mayor comorbilidad limitante de uso de terapias anticoagulantes y del control del ritmo en el sexo femenino (más hipertensión arterial, FA permanente, anemia e IRC).

El uso de fármacos para el control del ritmo cardiaco en nuestra serie es bajo, dada la alta prevalencia de FA permanente (> 50%), sin diferencias por sexos. A pesar de ser escasamente utilizadas en nuestro registro, la cardioversión eléctrica o la ablación de venas pulmonares fueron menos indicadas entre las mujeres, como ya mostró el estudio ORBIT-AF¹⁵. Las razones de ello pueden ser múltiples, aunque podría estar relacionado con una mayor renuncia de las mujeres a recibir un tratamiento invasivo y el miedo a las complicaciones por parte de los médicos¹⁰.

Estrategias de anticoagulación

De toda la población incluida, más del 85% de los casos tenía indicación clara de prevención de fenómenos

Tabla 3 – Análisis multivariante. Predictores independientes de uso de ACO

| ACO (n = 1.499) | | | | | | | Bootstrapping | |
|---|------|------------|--------|-------|------------|--------|---------------|---------------------------------|
| | ORc | IC95% ORc | p | ORa | IC95% ORa | p | ORa | IC95% ORa |
| IRC | 1,51 | 0,96-2,37 | 0,074 | | | | | |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 | 11,7 | 7,67-17,97 | <0,001 | 14,05 | 8,87-22,27 | <0,001 | 14,05 | 8,71-22,26 |
| Edad ≥ 80 años | 2,19 | 1,35-3,55 | 0,001 | | | | | |
| CVE previa | 0,38 | 0,20-0,71 | 0,003 | | | | | |
| Sexo | 1,99 | 1,30-3,04 | 0,001 | | | | | |
| Hemorragia mayor previa | 0,25 | 0,13-0,50 | <0,001 | 0,17 | 0,08-0,38 | <0,001 | 0,17 | 0,07-0,47 |
| HTA | 4,19 | 2,79-6,31 | <0,001 | | | | | |
| DM | 2,56 | 1,44-4,56 | 0,001 | | | | | |
| Uso de AAS | 0,35 | 0,21-0,57 | <0,001 | 0,34 | 0,19-0,60 | <0,001 | 0,34 | 0,20-0,62 |
| Uso de HBPM | 0,25 | 0,12-0,51 | <0,001 | 0,25 | 0,11-0,59 | 0,001 | 0,25 | 0,09-0,75 |
| Uso de IBP | 1,88 | 1,20-2,96 | 0,006 | | | | | |
| Insuficiencia cardiaca | 2,38 | 1,31-4,32 | 0,004 | | | | | |
| Test Hosmer y Lemeshow = 0,581 p = 0,446. | | | | | | | | Remuestreo con 10.000 muestras. |
| Área bajo la curva ROC = 0,819, p < 0,001. | | | | | | | | Área bajo la curva ROC = 0,818 |
| Método atrás condicional. | | | | | | | | |
| Tras eliminar el optimismo del modelo, el área bajo la curva ROC corregida es 0,816 | | | | | | | | |

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO, anticoagulantes orales; AIT: accidente isquémico transitorio; CVE: cardioversión eléctrica; DM: diabetes mellitus; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRC: insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular < 60 ml/min); ORc: odds ratio cruda; ORa: odds ratio ajustada.

Tabla 4 – Análisis multivariante. Predictores independientes de uso de ACOD

| ACOD (n = 1.359) | | | | | | | Bootstrapping | |
|--|------|-----------|--------|------|-----------|--------|---------------|---------------------------------|
| | ORc | IC95% ORc | p | ORa | IC95% ORa | p | ORa | IC95% ORa |
| Ictus/AIT previo | 1,65 | 1,04-2,62 | 0,032 | 2,11 | 1,24-3,58 | 0,006 | 2,10 | 1,26-3,66 |
| Cardiopatía isquémica | 0,69 | 0,49-0,96 | 0,029 | 0,70 | 0,50-1,01 | 0,053 | 0,70 | 0,49-1,03 |
| CVE previa | 2,09 | 1,19-3,65 | 0,009 | 2,88 | 1,56-5,31 | 0,001 | 2,88 | 1,55-5,49 |
| IRC | 0,52 | 0,41-0,66 | <0,001 | 0,54 | 0,41-0,70 | <0,001 | 0,54 | 0,41-0,70 |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 | 1,46 | 1,06-2,01 | 0,019 | 3,16 | 2,16-4,62 | <0,001 | 3,16 | 2,09-4,72 |
| HAS-BLED ≥ 3 | 0,66 | 0,42-1,03 | 0,068 | 0,48 | 0,28-0,80 | 0,006 | 0,48 | 0,28-0,83 |
| Valvulopatía no reumática moderada-grave | 0,50 | 0,38-0,66 | <0,001 | 0,56 | 0,42-0,76 | <0,001 | 0,56 | 0,42-0,77 |
| Anemia (Hb < 12 g/dl) | 0,75 | 0,56-1,00 | 0,051 | | | | | |
| Edad ≥ 80 años | 0,74 | 0,58-0,93 | 0,012 | | | | | |
| FA de novo | 2,30 | 1,69-3,12 | <0,001 | 2,10 | 1,49-2,95 | <0,001 | 2,10 | 1,50-2,98 |
| FA permanente | 0,51 | 0,40-0,64 | <0,001 | 0,60 | 0,46-0,79 | <0,001 | 0,60 | 0,46-0,80 |
| Insuficiencia cardiaca | 0,76 | 0,59-0,98 | 0,041 | | | | | |
| Test Hosmer y Lemeshow = 10,422 p = 0,237. Área bajo la curva ROC = 0,691, p < 0,001. Método atrás condicional | | | | | | | | Remuestreo con 10.000 muestras. |
| Tras eliminar el optimismo del modelo, el área bajo la curva ROC corregida es 0,682 | | | | | | | | Área bajo la curva ROC = 0,697 |

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AIT: accidente isquémico transitorio; CVE: cardioversión eléctrica; FA: fibrilación auricular; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; Hb: hemoglobina; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRC: insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular < 60 ml/min); ORc: odds ratio cruda; ORa: odds ratio ajustada.

tromboembólicos (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2) y el uso de ACO total fue superior al 93% (mayor incluso en las mujeres), y con una prescripción de ACOD (> 60%) por encima de lo observado en registros como el EORP-AF^{8,16} o GARFIELD-AF¹⁷. Incluso en el trabajo de García Seara et al., desarrollado en nuestro país, con un uso muy elevado de ACO total (> 90%), mostraba una proporción de ACOD baja (< 50%) comparada con la nuestra¹⁸. El

uso de terapias como las heparinas de bajo peso molecular o la antiagregación quedaron a un papel muy residual y nunca como estrategia de prevención del ictus (cáncer o cardiopatía isquémica), como recomiendan las actuales guías de práctica clínica de FA⁴. Es relevante que un 40% de los pacientes con CHA₂DS₂-VASc=0 (bajo riesgo embólico) estuvieran bajo tratamiento con ACOD, aunque esto ha sido reportado por otros

autores^{8,16} y se ha asociado a la indicación de cardioversión eléctrica de este grupo o un posible sobretratamiento. La ACO en el grupo de CHA₂DS₂-VASc = 1 también fue alta en nuestro estudio, sobre todo en los varones, donde supuso más del 85%, muy superior igualmente a otros trabajos, como los registros GARFIELD-AF o el ORBIT-AF II, donde su uso fue del 55 y el 65%, respectivamente⁸. Sin embargo, este hallazgo si era apoyado por las recomendaciones de las guías vigentes en ese momento (nivel de indicación IIa).

Predictores de uso de ACO y ACOD

Nuestros datos coinciden con los de otros registros, en cuanto al menor uso de ACO asociado a la hemorragia previa, o tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico y heparinas de bajo peso molecular, y un mayor uso a un riesgo cardioembólico elevado^{16,17}. Si se analiza exclusivamente el uso de ACOD, también existen similitudes con otros trabajos, al demostrar que la enfermedad valvular no reumática o la IRC se comportaron como predictores independientes de una menor prescripción^{16,19}. Llama la atención cómo el alto riesgo hemorrágico (HAS-BLED ≥ 3) también predijo una menor elección de ACOD y no tenemos datos que expliquen este fenómeno, aunque podría estar relacionado con algunas de las condiciones incluídas en el score HAS-BLED, que aumentan el riesgo de sangrados digestivos, circunstancia en la cual, algunos de los ACOD no se han mostrado superiores a los antagonistas de la vitamina K. La FA *de novo* se asoció, en nuestro caso, a un mayor uso de ACOD, directamente relacionado, a su vez, con la mayor prescripción de antagonistas de la vitamina K entre aquellos pacientes con una FA permanente, diagnosticada posiblemente años antes, donde la disponibilidad de los primeros era claramente menor.

Aunque el uso global de ACOD fuera inferior en las mujeres, probablemente relacionado con una mayor presencia de factores desfavorables al uso de ACOD (edad avanzada, anemia e IRC), es relevante, como en nuestro caso, ni la edad avanzada (≥ 80 años) o el sexo femenino fueron predictores independientes de un menor uso de ACOD, como ya publicamos en un estudio preliminar del estudio REFLEJA²⁰. Esto tiene una clara relevancia clínica, dado que las mayores tasas crudas de ictus en la mujer frente al varones, incluso en tratamiento con antagonistas de la vitamina K (por un peor control del tiempo de rango terapéutico), ponen de manifiesto la importancia del acceso de este grupo a los ACOD²¹. Igualmente, las guías de práctica clínica insisten en la necesidad de anticoagular, preferentemente con ACOD (por un beneficio clínico neto claro), al grupo de los octogenarios, que son los que presentan un mayor riesgo isquémico⁴, junto con los pacientes con ictus previo.

Limitaciones

La naturaleza observacional y monocéntrica de nuestro registro representa su principal limitación, al dificultar su validez externa y, por tanto, extrapolación fuera de nuestro medio. La inclusión de pacientes y manejo de FA fueron llevados a

cabo exclusivamente por cardiólogos, lo que pudo sesgar los datos, que en otros centros donde participan otras especialidades pudieran obtener. Aunque el proyecto ha sido financiado parcialmente por una beca no condicionada de 2 empresas farmacéuticas, podría haber condicionado el uso de ACOD. Por último, no se aportan datos de eventos clínicos del seguimiento, que están siendo evaluados en la actualidad.

Conclusiones

En el registro REFLEJA, una cohorte de FA prospectiva, contemporánea y de vida real, se muestra que las mujeres atendidas tienen una edad superior y con un peor perfil clínico que los varones, traducido en un menor control del ritmo. Globalmente, el uso de ACO, con base en las actuales recomendaciones, es superior al 90% de la población (mayoritariamente con ACOD). El sexo femenino no se asoció a un menor uso de ACOD.

Financiación

El presente trabajo ha sido parcialmente financiado por una beca no condicionada de Bayer y Daiichi-Sankyo.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido de forma equitativa a la publicación del artículo.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Agradecimientos

Al Dr. Martín Ruiz Ortiz, por sus aportaciones y corrección del manuscrito original.

¿Qué se sabe del tema?

- Las mujeres están infrarrepresentadas en la mayoría de los estudios relacionados con FA.
- Además, la mujer tiene un mayor riesgo de sufrir un ictus, pudiendo ser de mayor gravedad, a pesar del uso de ACO.
- El acceso a diferentes terapias tanto del control del ritmo, como de la prevención del ictus, es menor en el colectivo femenino, incluido el uso de ACOD, a pesar de que estos han demostrado ser igual de eficaces y seguros que en los varones.

¿Qué novedades aporta?

- En la vida real, las mujeres muestran una condición clínica que dificulta el uso de terapias modificadoras del pronóstico (prevención ictus y control del ritmo).
- El nivel de cumplimiento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica fue muy alto, con más del 90% de los pacientes anticoagulados, y superior incluso en las mujeres (> 95%).
- Los ACOD fueron el modo de anticoagulación principal (> 60%), a diferencia de la mayoría de los estudios publicados, sin que el sexo femenino se asociara a un menor uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: Novel methods and new insights. *Circ Res*. 2020;127:4-20.
2. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in auricular fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet*. 2015;386:154-162.
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of auricular fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-847.
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al., 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of auricular fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
5. Chan PS, Oetgen WJ, Buchanan D, et al. Cardiac performance measure compliance in outpatients: The American College of Cardiology and National Cardiovascular Data Registry's PINNACLE (Practice Innovation And Clinical Excellence) program. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:8-14.
6. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, et al. Prognosis and treatment of auricular fibrillation patients by European cardiologists: One year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J*. 2014;35:3365-3376.
7. Proietti M, Laroche C, Opolski G, et al. "Real-world" auricular fibrillation management in Europe: Observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace*. 2017;19:722-733.
8. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with auricular fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J*. 2017;194:132-140.
9. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with auricular fibrillation: A report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry. *Europace*. 2018;20:747-757.
10. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: A consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2018;20, 1565-1565.
11. Biteker M, Basaran O, Dogan V, et al. Real-world clinical characteristics and treatment patterns of individuals aged 80 and older with nonvalvular auricular fibrillation: Results from the ReAl-life Multicenter Survey Evaluating Stroke Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:1684-1690.
12. Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS, et al., What is the impact of frailty on prescription of anticoagulation in elderly patients with auricular fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation*. 2018;10:1870.
13. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Ruiz Ortiz M, et al. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIIA. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:14-20.
14. 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.
15. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, et al. Differences in clinical and functional outcomes of atrial fibrillation in women and men two-year results from the ORBIT-AF Registry. *JAMA Cardiol*. 2016;1:282-291.
16. Lip G, Laroche C, Dan GA, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of auricular fibrillation management: Baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*. 2014;16:308-319.
17. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: Perspectives from the International, Observational, Prospective GARFIELD Registry. *PLoS One*. 2013;8:e63479.
18. García Seara J, González Melchor L, Vázquez Caamaño M, et al. Diseño y características basales del estudio REGUEIFA (Registro Gallego Intercéntrico de Fibrilación Auricular). *REC CardioClinics*. 2021;56:197-207.
19. Marzec LN, Wang J, Shah ND, et al. Influence of direct oral anticoagulants on rates of oral anticoagulation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2475-2484.
20. Torres Llergo J, Fernández Olmo MR, Carrillo Bailén M, et al. Uso amplio de anticoagulantes de acción directa en pacientes ancianos con fibrilación auricular: datos del registro REFLEJA. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:92-112.
21. Westerman S, Wenger N. Gender differences in atrial fibrillation: A review of epidemiology, management, and outcomes. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15:136-144.