

FINANCIACIÓN

Este proyecto se ha financiado parcialmente con una beca no condicionada de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León: GRS 1728/A/18.

Carlos Cortés^{a,b,*}, Fernando Rivero^{c,d}, Enrique Gutiérrez-Ibañes^{d,e},
Álvaro Aparisi^a, José A. San Román^a e Ignacio J. Amat-Santos^{a,b}

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid,
Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Valladolid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital de San Pedro, Logroño, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, IIS-IP,
Madrid, España

^dCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Cardiovasculares (CIBERCV), España

^eServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio
Marañón, Departamento de Bioingeniería e Ingeniería Aeroespacial,
Universidad Carlos III, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: carlos.cortes.villar@gmail.com (C. Cortés).

On-line el 12 de junio de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Götzberg M, Cook CM, Sen S, et al. The evolving future of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1379–1402.
2. Tebaldi M, Biscaglia S, Fineschi M, et al. Evolving routine standards in invasive hemodynamic assessment of coronary stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1482–1491.
3. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334:1703–1708.
4. Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1392–1402.
5. Svanerud J, Ahn J-M, Jeremias A, et al. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention*. 2018;14:806–814.
6. Cortés C, Carrasco-Moraleja M, Aparisi A, et al. Quantitative flow ratio – meta-analysis and systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.28857>.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.05.008>
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Uso amplio de anticoagulantes de acción directa en pacientes ancianos con fibrilación auricular: datos del registro REFLEJA



High use of direct oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: data from the REFLEJA registry

Sr. Editor:

La prevalencia de la fibrilación auricular (FA) aumenta con la edad y alcanza su mayor valor entre los pacientes de edad ≥ 80 años (17,7%)¹. Es este grupo de edad el que tiene mayores riesgos de ictus y hemorragia, lo que hace que la toma de decisiones en cuanto a la anticoagulación oral (ACO) sea un reto. A pesar de que los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se han mostrado como una opción atractiva para pacientes ancianos, pues son al menos tan efectivos como los antagonistas de la vitamina K y se reducen sustancialmente las hemorragias intracraniales, están claramente infratutilizados².

El objetivo de este estudio es analizar la introducción de los ACOD en pacientes de 80 o más años en una serie contemporánea de la práctica clínica, los predictores de su uso y la influencia de la edad en la elección adecuada de las dosis.

El estudio REFLEJA (Registro de Fibrilación de León) es un registro prospectivo observacional unicéntrico de 1.039 casos consecutivos de FA no valvular (FANV) ambulatoria, evaluados entre octubre de 2017 y junio de 2018. Se incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años evaluados en consultas de cardiología que padecían FANV. Se compararon las características basales entre los pacientes de edad > 80 o ≥ 80 años mediante análisis bivariante con el test de la χ^2 para las variables cualitativas y la prueba de la t de Student para las cuantitativas. Mediante regresión logística binaria, se determinaron los predictores independientes de uso de ACOD con sus respectivas *odds ratio* (OR).

Las características de la población se describen en la [tabla 1](#). Entre los pacientes de edad ≥ 80 años ($n = 376$) había una mayor proporción de mujeres (el 57,7 frente al 41,5%; $p < 0,001$), insuficiencia cardíaca (el 29,8 frente al 20,2%; $p < 0,001$) y enfermedad vascular (el 19,7 frente al 12,8%; $p = 0,003$), aunque sin

diferencias en las hemorragias (el 5,9 frente al 3,8%; $p = 0,12$) y los ictus previos (el 9,3 frente al 7,1%; $p = 0,20$).

A pesar de su perfil más desfavorable, el uso total de ACO fue superior entre los ancianos (el 94,9 frente al 90%; $p = 0,005$), sin diferencias en la prescripción general de ACOD (el 64,1 frente al 69,3%; $p = 0,08$), aunque con un mayor uso de dosis bajas (el 29,9 frente al 7,6%; $p < 0,001$). Como se muestra en la [figura 1](#), el dabigatrán fue el único ACOD que mostró diferencias en su prescripción (menor) a los más ancianos.

En el análisis multivariante, la edad ≥ 80 años no se asoció con una menor prescripción de ACOD (OR = 1,16; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,58–2,31; $p = 0,67$), pero sí la insuficiencia cardíaca (OR = 0,60; IC95%, 0,40–0,90; $p = 0,013$) y la insuficiencia renal crónica (IRC) (OR = 0,55; IC95%, 0,41–0,76; $p < 0,001$).

Hay evidencia suficiente para recomendar de manera general la ACO para los pacientes ancianos por el beneficio neto obtenido en reducción de muertes, ictus isquémicos y hemorragias intracraniales incluso en grupos de riesgo hemorrágico aumentado (puntuación HAS-BLED ≥ 3)³, y concretamente el uso de los ACOD ha mostrado una reducción absoluta del riesgo de ictus incluso superior que entre los jóvenes⁴.

Un dato reseñable de nuestro estudio es que más del 90% de la población total de pacientes con FANV estaba anticoagulada, sin diferencias por edad. Una proporción de ACO incluso superior a la usada en algún registro de la práctica clínica norteamericana de calidad, donde no alcanzaba el 80% y era superior en los pacientes más jóvenes⁵.

Es necesaria una adecuada selección de la dosis del anti-coagulante que asegure una protección efectiva contra el ictus y evite un aumento del riesgo de hemorragia. En este sentido, la edad avanzada en sí puede ser un criterio que influya subjetiva y erróneamente en la selección de dosis bajas de ACOD si no se asocia con otros factores como el bajo peso corporal (< 60 kg) o la IRC. Destaca que en nuestro estudio se observaron frecuentes infradosificaciones (18,5%) y sobredosificaciones (38%) para los ancianos, a pesar de que casi el 35% de estos pacientes tenían un filtrado glomerular < 50 ml/min, criterio para emplear dosis reducidas de algunos ACOD. La edad ≥ 80 años suponía un riesgo independiente (estratificado por sexo, riesgo hemorrágico, IRC,

Tabla 1

Características clínicas y tratamiento de la población según edad

	Total (n = 1.039)	< 80 años (n = 663)	≥ 80 años (n = 376)	p
Hipertensión	81,5	77,9	88	< 0,001
Diabetes mellitus tipo 2	26,3	25,7	26,7	0,71
Neoplasia previa	6,6	6,5	6,9	0,78
Enfermedad coronaria	12,1	10,8	14,4	0,08
Anemia	16,3	12,5	23,2	< 0,001
FA permanente	50,5	42	66,5	< 0,001
FA previa	79,8	77,2	84,3	0,006
Ritmo sinusal (consulta)	35	42,5	21,9	< 0,001
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,4 ± 1,6	2,9 ± 1,6	4,4 ± 1,1	< 0,001
Puntuación HAS-BLED (sin INR lábil)	1,2 ± 0,8	1,1 ± 0,8	1,4 ± 0,7	< 0,001
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	70,9 ± 24,9	76,2 ± 23,1	61,5 ± 25	< 0,001
Tratamiento antiarrítmico	7,3	9,6	3,1	0,005
Bloqueadores beta	71,6	75,7	64,4	< 0,001
Digoxina	18,8	15,1	25,3	< 0,001
AAS (uso previo)	10,2	10,4	9,8	0,77
iP2Y ₁₂ (uso previo)	2,3	2	2,9	0,32
HBPM (uso previo)	3,4	3,3	3,5	0,90
ACOD	67,6	69,3	64,1	0,08
Bajas dosis de ACOD	15,3	7,6	29,9	< 0,001
Infradosificación ACOD ^a	10,5	6,4	18,5	< 0,001
Sobredosificación ACOD ^b	18,8	8,8	38	< 0,001

AAS: ácido acetilsalicílico; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; FA: fibrilación auricular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; iP2Y₁₂: inhibidor del receptor P2Y₁₂.

^a Dosis baja de ACOD prescrita con indicación de dosis normal según ficha técnica.

^b Dosis normal de ACOD prescrita con indicación de dosis baja según ficha técnica.

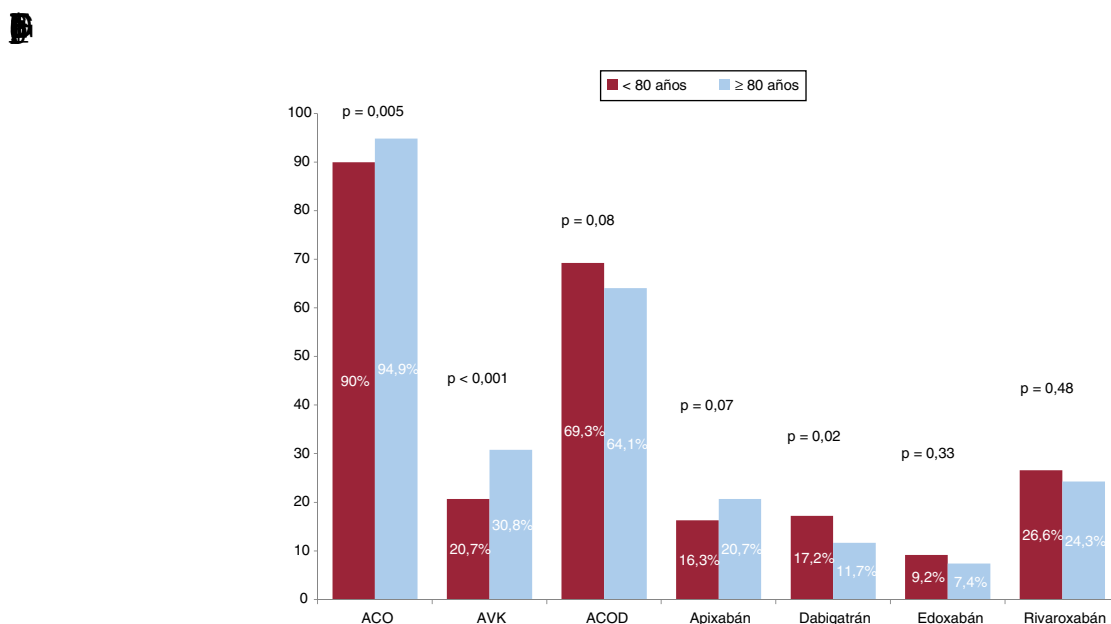


Figura 1. Diferencias en la anticoagulación según edad de la población. ACO: anticoagulación oral; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K.

ictus y hemorragias previas) 3 veces mayor de infradosificación (OR = 3,01; IC95%, 1,83-4,92; p < 0,001) de los ACOD. Igualmente, la edad avanzada se asoció con un aumento de la sobredosificación (OR = 3,11; IC95%, 1,66-5,84; p < 0,001), aunque el mayor determinante de un exceso de dosis fue la IRC (independiente de la edad), ya que el 99% de estos casos tenían un filtrado glomerular < 60 ml/min.

En conclusión, el presente trabajo refleja en un registro de la práctica clínica que la prescripción de ACOD en ancianos puede ser amplia, si bien es cierto que la edad ≥ 80 años se asoció significativamente con un uso inadecuado de dosis bajas y un exceso de sobredosificación (esto influido fundamentalmente por la presencia de IRC), lo que podría suponer una reducción del beneficio pronóstico.

Agradecimientos

Al Dr. Martín Ruiz Ortiz por su ayuda en la revisión del manuscrito y sus aportaciones.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo se ha financiado parcialmente con la ayuda de becas no condicionadas de Daiichi-Sankyo y Bayer.

Javier Torres Llergo*, María Rosa Fernández Olmo, Magdalena Carrillo Bailén y Miguel Puentes Chiachio

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

* Autor para correspondencia:

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

On-line el 12 de junio de 2020

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ, et al. en representación de los colaboradores del estudio OFRECE. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259–269.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125:2298–2307.
- Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2015;36:3238–3249.
- Piccini JP, Xu H, Cox M. Adherence to guideline-directed stroke prevention therapy for atrial fibrillation is achievable – first results from Get With The Guidelines–Atrial Fibrillation (GWTG-AFIB). *Circulation*. 2019;139:1497–1506.



<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.05.014>
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Fenotipo cardiológico de la glucogenosis tipo XV: una miocardiopatía muy infrecuente que tener en cuenta



Cardiac phenotype in glycogen storage disease type XV: a rare cardiomyopathy to bear in mind

Sr. Editor:

Las glucogenosis pueden asemejarse a la miocardiopatía hipertrofica (MCH)¹. Algunas de las glucogenosis identificadas más recientemente, también con afección cardíaca, son prácticamente desconocidas y, por lo tanto, es difícil sospechar su presencia (tabla 1). En la presente comunicación se destaca que la glucogenosis tipo XV (OMIM 613507) también puede presentarse como una miocarditis o incluso suscitar el diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo izquierdo (VI).

Un probando joven refirió dolor torácico limitante, episodios presincoales mal definidos y debilidad progresiva. Se detectó un ligero aumento de la concentración sanguínea de troponina T y de la concentración de proteínas en la orina, con la creatinina normal. El electrocardiograma demostró ritmo sinusal, bloqueo completo de la rama derecha del haz de His atípico con hemibloqueo posterior izquierdo (figura 1A); se observaron extrasístoles ventriculares y supraventriculares infrecuentes y aislados mediante Holter y registrador implantable. La angiografía coronaria por tomografía computarizada descartó estenosis coronarias. La imagen cardíaca mediante ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca identificó anomalías estructurales en el VI. Las alteraciones consistieron en hipertrofia de leve a moderada del VI solo en el segmento basal del tabique, fracción de eyección del VI (FEVI) en el límite inferior, *strain* longitudinal global ligeramente reducido, volumen ligeramente incrementado, paredes apical y lateral adelgazadas e hipocinéticas con un trombo laminar, edema epicárdico o intramiocárdico con fibrosis asociada grave (figura 1B-F). El diagnóstico fue de miocarditis y inició tratamiento con colchicina, bisoprolol y anticoagulantes orales. El paciente sufrió un ictus cerebeloso poco tiempo después con recuperación *ad integrum* pero, por lo demás, los síntomas y las pruebas no han variado con un seguimiento de 24 meses. El dolor torácico persistente motivó la realización de una biopsia endomiocárdica, en la que se vio que no había confusión o *disarray* ni fibrosis relevante pero sí vacuolación miocárdica grave que desplazaba periféricamente los núcleos. La positividad marcada del ácido peryódico de Schiff (PAS) en las vacuolas dio el

diagnóstico de glucogenosis, y su atenuación parcial si se incluía tratamiento previo con diastasa en el protocolo de tinción, fue consistente con depósitos de poliglucosano (figura 1G,H). Las imágenes ultraestructurales también concordaron con el diagnóstico (figura 1I). Se evaluaron los genes de glucogenosis, MCH y miocardiopatía arritmogénica mediante secuenciación de nueva generación (NextSeq 500, Illumina Technologies). El probando era portador de 2 variantes patogénicas ya publicadas del gen GYG-1, a saber: p.Asp102His y p.Gly135Arg2. La exploración clínica exhaustiva por un neurólogo experto, la tomografía computarizada de todo el cuerpo, las pruebas estándar para evaluar la función respiratoria y una prueba de esfuerzo permitieron descartar la presencia de afectación de la musculatura esquelética. La necesidad de mantener la anticoagulación impidió la realización de una biopsia muscular. Con respecto al tratamiento, se eliminaron la colchicina y los bloqueadores beta y se intensificaron los anticoagulantes. Los 6 sujetos del estudio familiar de 3 generaciones realizado resultaron negativos para el fenotipo y solo eran heterocigotos para una de las mutaciones.

En la literatura se prefiere el término glucogenosis tipo XV para hacer referencia al fenotipo miocardiopático, mientras que el nombre de miopatía por cuerpos de poliglucosano de tipo 2 (PGBM2, OMIM 616199) se aplica a una enfermedad alélica que se caracteriza por una miopatía de evolución lenta e inicio tardío sin afectación cardíaca^{2–5}. Hasta el momento, se han descrito 38 pacientes con PGBM2, y el del presente estudio es el quinto caso de glucogenosis tipo XV^{2–4}. Todos estos pacientes presentan 2 mutaciones del gen GYG-1 y se identifica acumulación de poliglucosanos tanto en los cardiomiocitos como en el músculo esquelético. Destaca que las mutaciones sin sentido son más frecuentes en los pacientes con miopatía que en aquellos con miocardiopatía^{3,5}.

Después de revisar la literatura^{3,4} y a nuestro probando, destacamos que la glucogenosis tipo XV representa un diagnóstico cardiológico, con afección biventricular microscópica, aunque las técnicas de imagen cardíaca solo detectan una enfermedad aislada del VI. Cabe destacar que en esta enfermedad no necesariamente se observa hipertrofia masiva del VI (14–23 mm en los 5 pacientes identificados hasta ahora) y nunca se ha relacionado con deterioro cognitivo, bloqueo auriculoventricular o preexcitación, como sí ocurre en otras glucogenosis conocidas, como las enfermedades PRKAG2, de Danon y de Pompe¹. En cambio, el dolor torácico de larga duración (80%), las alteraciones regionales del VI (adelgazamiento, 60%; hipocinesia o acinesia, 40%), las alteraciones de la