



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Función Renal en Pacientes con Fibrilación Auricular
No Valvular que Inician Anticoagulación:
Evolución y Factores Determinantes

D.^a Fernanda Ramos Carrasco
2022



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

Función Renal en Pacientes con Fibrilación Auricular
No Valvular que Inician Anticoagulación:
Evolución y Factores Determinantes

Autor: D.^a Fernanda Ramos Carrasco

Director/es: D. Sergio Manzano Fernández

D. César Santiago Caro Martínez

D. Pedro José Flores Blanco

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor Sergio Manzano, por su paciencia y generosidad durante tantos años y a su familia por el tiempo prestado.

A mis directores Pedro y especialmente César, por todas las horas dedicadas desinteresadamente a mejorar este trabajo.

A Domin y a mis hijos Guillermo y Ana, porque sois lo más maravilloso que me ha pasado en la vida. Porque sois únicos compartiendo vuestra energía, ilusión, alegría y paciencia. Gracias, os quiero infinito.

A mis padres y hermano, porque con ellos empezó este camino.

ABREVIATURAS

AAS:	Ácido acetilsalicílico
ACOD:	Anticoagulantes orales directos
AclCr:	Aclaramiento de creatinina
AHA:	<i>American Heart Association</i>
AVK:	Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K
C-G:	Cockcroft-Gault
CKD-EPI:	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DM:	Diabetes Mellitus
ERC:	Enfermedad renal crónica
FA:	Fibrilación auricular
FGe:	Filtrado glomerular estimado
FRCV:	Factores de riesgo cardiovascular.
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
HTA:	Hipertensión arterial
IC 95%:	Intervalo de confianza del 95%
INR:	Ratio normalizado internacional
KDIGO:	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
MDRD:	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
RR:	Riesgo relativo

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	23
1. INTRODUCCIÓN	27
1.1. Fibrilación auricular.....	29
1.1.1. Epidemiología de la fibrilación auricular.....	29
1.1.2. Factores de riesgo de FA.....	31
1.2. Enfermedad renal crónica.....	33
1.2.1. Epidemiología.....	34
1.2.2. Factores de riesgo.....	35
1.3. Enfermedad renal crónica y fibrilación auricular.....	37
1.3.1. Morbi-mortalidad.....	39
1.3.2. Eventos tromboembólicos	40
1.3.3. Eventos hemorrágicos	42
1.4. Tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular	43
1.4.1. Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K.....	43
1.4.2. Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K.....	44
1.4.3. Anticoagulación en fibrilación auricular e insuficiencia renal.	49
1.5. Efecto de la anticoagulación oral en la función renal.	52
2. JUSTIFICACIÓN	57
3. HIPÓTESIS	61
3.1. Hipótesis principal	63
3.2. Hipótesis secundarias.....	63
4. OBJETIVOS	65
4.1. Objetivos principales	67
4.2. Objetivos secundarios.....	67
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
5.1. Diseño	71
5.2. Población de estudio.....	71

5.2.1. Criterios de inclusión	72
5.2.2. Criterios de exclusión.....	72
5.3. Marco muestral y tipo de muestreo.....	72
5.4. Fuentes de información y técnica de recogida de datos	73
5.4.1. Fuentes de datos	73
5.4.2. Instrumentos para la recogida de datos.....	73
5.4.3. Controles de calidad de los datos recogidos.....	74
5.5. Variables del estudio.....	75
5.5.1. Variables de resultado dependientes	75
5.5.2. Variables independientes.	76
5.6. Periodo de observación.....	81
5.7. Análisis estadístico	82
5.8. Aspectos Éticos.....	83
6. RESULTADOS.....	85
6.1. Análisis descriptivo de la población	87
6.1.1. Descripción de la población general.....	87
6.1.2. Descripción de la población en función del tipo de tratamiento anticoagulante.....	89
6.1.3. Descripción de la población en función del tipo de ACOD.....	92
6.1.4. Descripción de la población en función de las categorías de FGe ..	95
6.2. Análisis de la evolución de la función renal.....	97
6.2.1. Evolución de la función renal en la población general	97
6.2.2. Factores determinantes del deterioro de la función renal.....	99
6.2.3. Evolución de la función renal en función del tipo de tratamiento anticoagulante.....	108
6.2.4. Evolución de la función renal en función del tipo de ACOD.....	111
7. DISCUSIÓN.....	115
7.1. Descripción de la población	118
7.1.1. Descripción de la función renal	119
7.1.2. Descripción de la población en relación a la función renal	121

7.1.3. Características de la población en relación al tratamiento anticoagulante	121
7.2. Descripción de la función renal.....	123
7.3. Tratamiento Médico de la población.....	123
7.4. Evolución de la función renal	127
7.4.1. Análisis de variaciones significativas de la función renal.....	129
7.4.2. Análisis de las características de la población en relación a las variaciones de la función renal significativas a corto plazo y medio plazo.....	130
7.4.3. Análisis de las variables con efecto predictor en el evento renal ...	132
7.4.4. Evolución de la función renal en relación con el tratamiento anticoagulante.....	136
7.4.5. Evolución de la función renal en relación al tipo de ACOD	138
8. LIMITACIONES.....	141
9. CONCLUSIONES	145
10. BIBLIOGRAFÍA.....	149

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Escala de riesgo R2CHADS2.....	41
Tabla 2.	Escala de riesgo ATRIA.....	41
Tabla 3.	Eliminación y metabolismo de los ACOD.....	45
Tabla 4.	Dosis de ACOD en relación al aclaramiento renal KDIGO (2018).....	52
Tabla 5.	Características clínicas y analíticas de la población.....	87
Tabla 6.	Función renal basal de la población.....	88
Tabla 7.	Tratamiento farmacológico.....	89
Tabla 8.	Características clínicas de la población en función del tratamiento anti-coagulante	90
Tabla 9.	Función renal en función del tratamiento anticoagulante AVK.....	91
Tabla 10.	Tratamiento de la población en función del tipo de tratamiento anticoagulante.....	92
Tabla 11.	Características clínicas de la población en función del ACOD.....	93
Tabla 12.	FG estimado de la población en función del ACOD.....	94
Tabla 13.	Tratamientos de la población en función del tratamiento con ACOD	94
Tabla 14.	Características clínicas y comorbilidades de la población en función de la categoría de FGe.....	95
Tabla 15.	Tratamientos en función de la categoría de FGe	96
Tabla 16.	Cambios absolutos y relativos de la función renal a lo largo del seguimiento con respecto a la función renal basal.....	98
Tabla 17.	Características de la población en función de la aparición del deterioro de la función renal a corto plazo.....	100
Tabla 18.	Análisis de regresión logística binaria univariado para predecir el deterioro de la función renal a corto plazo.....	101
Tabla 19.	Análisis de regresión logística binaria multivariado para predecir el deterioro de la función renal a corto plazo	103

Tabla 20. Características de la población en función de la aparición del deterioro de la función renal a medio plazo	104
Tabla 21. Análisis de regresión logística binaria univariado para predecir el deterioro de la función renal a medio plazo	106
Tabla 22. Análisis de regresión logística binaria multivariado para predecir el deterioro de la función renal a medio plazo	107
Tabla 23. Cambios absolutos de la función renal a lo largo del seguimiento con respecto a la función renal basal en función del tratamiento anticoagulante.....	109
Tabla 24. Cambios relativos de la función renal a lo largo del seguimiento con respecto a la función renal basal en función del tratamiento anticoagulante.....	109
Tabla 25. Variaciones significativas de la función renal en función del tratamiento anticoagulante	110
Tabla 26. Análisis de regresión logística binaria para evaluar el efecto del tipo de anticoagulante y el deterioro de la función renal.....	111
Tabla 27. Cambios absolutos de la función renal a lo largo del seguimiento con respecto a la función renal basal en función del tipo de ACOD.....	112
Tabla 28. Cambios relativos de la función renal a lo largo del seguimiento con respecto a la función renal basal en función del tipo de ACOD.....	113
Tabla 29. Deterioro de la función renal significativo (descenso $\geq 20\%$ FGe) a lo largo del seguimiento en función del tipo de ACOD	113
Tabla 30. Análisis de regresión logística binaria univariado para evaluar el efecto del tipo de ACOD y el deterioro de la función renal	114
Tabla 31. Análisis de regresión logística binaria multivariado para evaluar el efecto del tipo de ACOD y el deterioro de la función renal	114

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Prevalencia de FA diagnosticada estratificada por edad y sexo	30
Figura 2.	Prevalencia de FA por sexos y grupos de edad estudio OFRECE	31
Figura 3.	Clasificación ERC KDIGO.....	34
Figura 4.	Riesgo acumulado de desarrollar enfermedad renal por FA.....	38
Figura 5.	La proteína Matrix Gla (MGP) y calcificación vascular	53
Figura 6.	Calcificación vascular en ERC	55
Figura 7.	Función renal y tratamiento anticoagulante	56
Figura 8	Evolución de la función renal a lo largo del seguimiento en la población general.....	97
Figura 9.	Evolución del porcentaje de pacientes que presentan variaciones superiores al 20% de la función renal basal en el seguimiento.....	98
Figura 10.	Evolución de las medias de FGe en función del tratamiento anticoagulante.....	108
Figura 11.	Evolución de la media de FGe en función del tipo de ACOD.....	112

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca más frecuente en el ser humano. Se caracteriza por la aparición de actividad auricular desorganizada que conlleva una contracción ineficaz de la aurícula. En el electrocardiograma se muestra una sustitución de las ondas P sinusales por “ondas f” que representan la actividad auricular desincronizada e intervalos R-R irregulares. La asincronía de las contracciones auriculares además de una pérdida de eficacia, favorecen el estasis sanguíneo en la aurícula y con ello la aparición de eventos tromboembólicos. (1), (2), (3), (4), (5).

1.1.1. Epidemiología de la fibrilación auricular

La FA es la arritmia más frecuente con relevancia clínica. Numerosos estudios sugieren un aumento de la prevalencia y de la incidencia de ésta. Una revisión de estudios poblacionales a nivel mundial, estimó que en 2010 casi 21 millones de hombres y 12,6 millones de mujeres padecían FA, con una mayor incidencia y prevalencia en países desarrollados (6). Se estima que afecta al 1-2% de la población general y su incidencia se incrementa con la edad, con una prevalencia que puede llegar al 10% en mayores de 80 años (6). Este incremento se ha relacionado en parte con el envejecimiento de la población y el aumento de la comorbilidad asociada, además de una mejor vigilancia y detección de esta arritmia (7).

El aumento de la incidencia con la edad fue demostrado en el estudio ATRIA (AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation); estudio transversal que incluyó casi 2 millones de sujetos en los Estados Unidos (8). La prevalencia general de la FA en este estudio fue del 1%, osciló entre el 0,1% entre los adultos menores de 55 años de edad y el 9% en los de los mayores de 80 años. En otros estudios se ha observado un incremento de FA tras el ajuste por edad lo cual se ha relacionado con el aumento de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), comorbilidades asociadas y el estilo de vida (9).

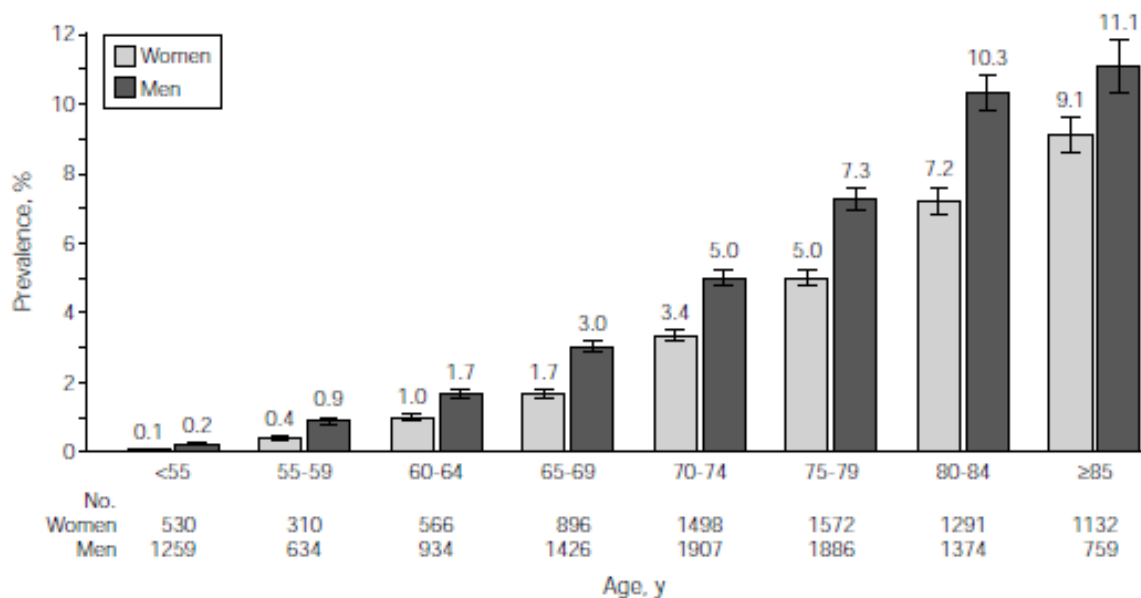


Fig. 1. Prevalencia de FA diagnosticada estratificada por edad y sexo. Las barras de error representan el IC 95%. Los números representan el número de hombres o mujeres con fibrilación auricular en cada categoría de edad. Fuente: Go A, et al.(5)

En España el estudio transversal OFRECE que evaluó a 8.343 pacientes con una edad media de 59,2 años mostró una prevalencia ajustada por edad del 4,4%, sin diferencias entre ambos sexos. La prevalencia aumentaba con la edad por encima de los 60 años. En pacientes con más de 80 años la incidencia alcanzó el 17,7% (10). Aunque no hay diferencias según el sexo, sí las hay según las décadas analizadas, con mayor prevalencia en varones en las décadas inferiores a 80 años y predominio de mujeres en las superiores a 80 años. En un 10% de los pacientes se diagnosticó una FA no conocida. De acuerdo con los datos del censo de 2011, se estima en más de 1 millón de pacientes (1.025.846) la prevalencia de FA en la población española, de los que más de 90.000 (94.546) están sin diagnosticar.

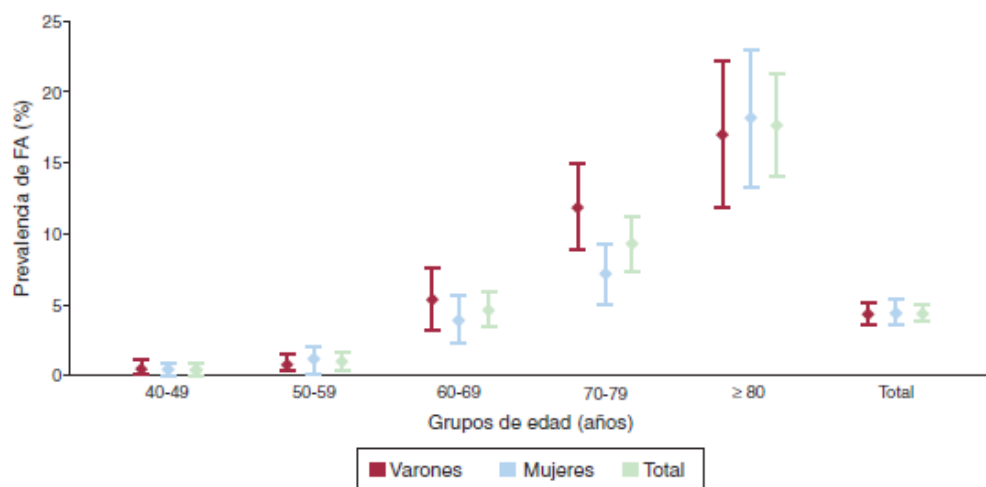


Fig. 2. Prevalencia de FA por sexos y grupos de edad en con intervalos de confianza del 95% tomado del estudio OFRECE. Fuente: Gómez-Doblas JJ et al (10).

1.1.2. Factores de riesgo de FA

El mejor conocimiento sobre la etiología y mecanismos de desarrollo de la FA nos ha permitido identificar los factores de riesgo y situaciones clínicas implicadas en su desencadenamiento y considerar su tratamiento como un pilar de la terapia (11), (12). Entre el 70 y el 80% de los casos de FA están asociados con alguna enfermedad cardiovascular; factores propios de cada paciente que actúan como sustrato (cardiopatía) o situaciones clínicas subyacentes que desempeñan un papel aditivo en la continuidad de la arritmia. Estos pacientes presentan una mayor frecuencia de FRCV (HTA, DM, obesidad, hipercolesterolemia), además, de una mayor frecuencia de enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica o cardiopatía isquémica (10).

La HTA es la condición que con más frecuencia encontramos en pacientes con FA (49-90%) (13). La HTA y la cardiopatía hipertensiva son factores de riesgo independientes del desarrollo de FA y contribuyen a la progresión de la enfermedad (14). En el estudio comunitario PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease) el uso de antihipertensivos utilizado como indicador de HTA se asoció a más del doble del riesgo de incidencia de FA (HR 2.14). Del mismo modo, cada 10 mmHg de aumento de presión arterial aumenta el riesgo de aparición de FA (15).

La DM y la FA coexisten frecuentemente debido a su asociación con otros factores de riesgo (16). La DM está considerada un factor de riesgo para ictus y otras complicaciones relacionadas con la FA (17). En pacientes con FA, una DM de larga evolución implica un mayor riesgo de tromboembolismo aunque sin un riesgo aumentado de sangrado en relación con el tratamiento anticoagulante (18).

La enfermedad vascular, y concretamente la enfermedad coronaria, está presente en un 25-33% de los pacientes con FA. Esta arritmia es especialmente frecuente en el contexto de un infarto agudo de miocardio y conlleva mayor riesgo de morbimortalidad durante el ingreso, a los 30 días y al año. En la cardiopatía isquémica estable, la FA es más frecuente en ancianos, varones y en sujetos con disfunción ventricular (19).

La insuficiencia cardiaca, al margen de la edad, es el factor más importante para presentar FA, incrementando el riesgo 2-3 veces. Con frecuencia ocurren de forma concomitante y la presencia de una favorece la aparición de la otra. La insuficiencia cardiaca está presente en el 30% de los pacientes con FA, y la arritmia aparece en el 30-40% de los sujetos con insuficiencia cardiaca (4% en pacientes en clase funcional I, y hasta un 40-50% en pacientes en grado funcional IV de la New York Heart Association). Ambas patologías comparten muchos factores predisponentes y vías fisiopatológicas promoviendo y empeorando su pronóstico mutuamente (20) (21).

La obesidad es otro reconocido factor de riesgo de FA. El riesgo de FA aumenta conforme al índice de masa corporal. En un estudio reciente se observó que, tras ajustar factores de riesgo clínico, el aumento de una unidad en el índice de masa corporal se asociaba con un incremento del 4% en el riesgo de FA (22). En pacientes obesos se incrementa la actividad simpática, la inflamación y además presentan más disfunción ventricular izquierda e infiltración grasa de la aurícula izquierda (23). El riesgo de muerte, tromboembolismo e ictus isquémico también está aumentado en pacientes obesos con FA (24).

Otros factores de riesgo identificados con la aparición de la FA son las valvulopatías, el consumo de alcohol, el ejercicio físico de resistencia o la actividad física intensa y algunas patologías como el hipertiroidismo o la apnea obstructiva del sueño (25) (26) (27) (28) (29) (30).

1.2. Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica es el desenlace final común de un conjunto de patologías que afectan al riñón de manera crónica e irreversible. Es un problema de salud pública importante y la magnitud del problema es aún mayor al considerar el incremento de la morbimortalidad, especialmente cardiovascular, relacionado con el deterioro de la función renal (31) (32). Constituye un reto a nivel de salud pública: aunque solo el 1% de los pacientes con ERC precisará tratamiento renal sustitutivo, este pequeño porcentaje consume unos recursos desproporcionados que alcanzan el 5% del presupuesto de los sistemas sanitarios (33).

De acuerdo con las actuales guías internacionales, KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012, publicadas en enero de 2013 (33), se define enfermedad renal crónica (ERC) como la presencia durante al menos 3 meses de:

- FGe (filtrado glomerular estimado) inferior a 60 ml/min/1,73 m² o lesión renal.

La lesión renal se puede poner de manifiesto con la presencia de albuminuria o alteraciones del sedimento urinario, a través de técnicas de imagen o bien directamente a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal. En la actualidad, las principales guías europeas y americanas recomiendan la estimación del filtrado glomerular mediante la fórmula CKD- EPI aunque muchos ensayos clínicos siguen utilizando la fórmula de Cockcroft- Gault (34). Tras la confirmación diagnóstica, la ERC se clasificará según las categorías de FGe y albuminuria.

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

Fig. 3. Clasificación ERC KDIGO. Adaptado del informe de la conferencia de controversias de KDIGO. *Kidney Int* 2011. Pronóstico de la ERC por categoría de FGe y albuminuria. Verde, de bajo riesgo (si no hay otros marcadores de enfermedad renal, no hay ERC); Amarillo, riesgo moderadamente aumentado; Naranja, alto riesgo; Rojo, riesgo muy alto. Fuente: *Kidney Int Suppl* (2013) (33).

Se considera una tasa de progresión renal normal el descenso de 0,7-1 ml/min/1,73 m² × año a partir de los 40 años. Se puede considerar que un paciente presenta progresión de su ERC si cambia a una categoría superior o más grave de deterioro en la función renal o de albuminuria. Se considerará rápida progresión si existe un descenso confirmado del FG > 5 mL/min/1,73 m² anual o > 10 mL/min/1,73 m² en cinco años (33).

1.2.1. Epidemiología

A nivel mundial, unos 500 millones de adultos padecen algún grado de ERC (35). En Europa, en países de nuestro entorno, la prevalencia de ERC para los estadios 1-5 de ERC oscila entre el 3,31% (IC del 95%: 3,30- 3,33) en Noruega y el 17,3% (IC del 95%: del 16,5- 18,1) en el noreste de Alemania. La prevalencia ajustada de los estadios 3-5 de la ERC varió entre el 1,0% (IC del 95%; 0,7- 1,3) en el centro de Italia y el 5,9% (IC del 95%; 5,2- 6,6) en el noreste de Alemania (36).

En el estudio sobre la epidemiología de la ERC en España (EPIRCE) publicado en 2010 que incluyó a más de 13.000 individuos mayores de 20 años, se estimó que en España el 9,24 % de la población adulta padecía algún grado de ERC, siendo el porcentaje sobre la población general del 6,83 % con ERC en estadios 3-5 (37). La prevalencia

de la ERC aumenta con la edad con una diferencia que en el estudio EPIRCE oscilaba entre 3,3% para edades de 40-64 años y 21,4% para mayores de 64 años. Este hecho se constata también en otras poblaciones como la del National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004 (NHANES) en el que más de un tercio de los individuos mayores a 70 presentaba un FGe $< 60\text{ml/min/1.73 m}^2$ (37) (38). Más recientemente el estudio Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular (ENRICA) muestran una prevalencia de ERC en cualquiera de sus estadios del 15,1% para población general, similar al 14,4% de población atendida en asistencia primaria del estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y reNal). En ambos estudios se confirma el aumento de la prevalencia con la edad y con la enfermedad cardiovascular (ECV) (39) (40).

1.2.2. Factores de riesgo

El modelo conceptual continuo de la ERC incluye factores de riesgo para cada una de sus fases, que se clasifican en factores de susceptibilidad, iniciadores, de progresión y de estadio final. Algunos factores de riesgo pueden ser a la vez factores de susceptibilidad, iniciadores y de progresión, como por ejemplo la HTA (41). En el 2012 las guías KDIGO para la detección y manejo de la ERC resaltan la identificación activa de los factores de riesgo de progresión de la enfermedad renal con el objetivo de enlentecer la progresión de la ERC a través del tratamiento de los factores modificables (33).

La edad, el sexo, la raza negra y el bajo peso al nacer constituyen los principales factores de riesgo no modificables de progresión de la ERC.

Entre los factores de riesgo modificables, la albuminuria es el principal. Los mecanismos propuestos por los cuales contribuye a la progresión del daño renal incluyen toxicidad mesangial, sobrecarga tubular e hiperplasia, toxicidad de compuestos filtrados específicos como transferrina / hierro y ácidos grasos unidos a albúmina, e inducción de moléculas proinflamatorias como la proteína quimioatrayente de monocitos 1 y citocinas

inflamatorias (42) (43). Los factores de inicio y/o de progresión que se detallan a continuación, están subordinados de manera directa o indirecta con la albuminuria y de esto se deriva que las medidas antiproteinúricas sean fundamentales en el manejo de la ERC:

La HTA, presente en más del 75% de pacientes con ERC. Es a la vez causa y consecuencia de la ERC (44). Es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de albuminuria. Los estudios observacionales muestran que los pacientes con ERC y una presión arterial normal conservan mejor la tasa de filtración glomerular que los pacientes hipertensos (45). Los estudios de intervención muestran que los objetivos de presión arterial más bajos (por debajo de 130/80 mmHg) se asocian con mejores resultados renales en pacientes con ERC proteinúrica (46).

La DM, un potente factor iniciador, es la causa más frecuente de ERC terminal (47). La albuminuria condicionada por la nefropatía diabética es el principal predictor (48). De hecho, el grado de progresión depende directamente de la magnitud de la misma. El control glucémico tiene un impacto directo sobre la evolución de ERC diabética (49). Los estudios observacionales de DM tipo 1 y tipo 2 han demostrado que los niveles más bajos de HbA1c se asocian con la reversión de la hiperfiltración y regresión de la albuminuria (50).

La obesidad es una causa de hiperfiltración e hipertensión glomerular y por tanto de progresión de ERC. Además favorece la resistencia a la insulina y la aparición de DM tipo 2 (51).

La dislipemia, además de acelerar el desarrollo de la aterosclerosis sistémica, los estudios experimentales sugieren que los niveles altos de lípidos también pueden promover la progresión de la enfermedad renal, aunque no se ha verificado en estudios clínicos controlados. En cualquier caso, la evaluación y la intervención terapéutica para el control de la dislipemia en el paciente renal es preceptiva (52).

La exposición a tóxicos como el tabaquismo, reconocido factor de riesgo cardiovascular, se propone como factor independiente de riesgo renal (53). Aunque sus

mecanismos no están establecidos el tabaquismo parece correlacionarse con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal (principalmente nefrosclerosis), así como con un aumento de la tasa de progresión entre las personas con ERC existente (54). Además dejar de fumar se asocia con una tasa de progresión más lenta de la ERC (55).

Existen además otros factores de riesgo inherentes a la enfermedad renal crónica. Estos factores, son consecuencia también del daño renal, por lo que es difícil aislar su efecto como predictores. En cualquier caso, su corrección está indicada desde fases precoces de la ERC. La anemia, las alteraciones del metabolismo mineral, más concretamente la hiperfosforemia, y la acidosis metabólica debido a la deficiente eliminación de la carga ácida por parte del riñón se incluyen en este grupo y deben ser convenientemente tratados (56) (57) (58).

Estudios epidemiológicos demuestran que como en otras patologías, el bajo nivel social, cultural y económico se asocian a peor salud e influyen en la ERC (59).

1.3. Enfermedad renal crónica y fibrilación auricular

La ERC y la FA son dos entidades con una gran relevancia en la práctica clínica, tanto por su prevalencia como por su morbimortalidad e influencia en la calidad de vida de nuestros pacientes. Ambas comparten vías patogénicas y factores de riesgo y ambas aumentan el riesgo de padecer eventos cardiovasculares. Además, cada patología por separado influye en el desarrollo de la otra y empeora su pronóstico.

La prevalencia de FA en pacientes con ERC no en diálisis oscila entre el 16% y el 21% y un 10-15% de los pacientes con ERC tienen FA (60) (61). En el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) se analizó la relación entre ERC y albuminuria con el desarrollo de FA, encontrándose mayor riesgo de FA a menor tasa de filtrado glomerular, prácticamente triplicándose la incidencia en la insuficiencia renal estadio 4 con respecto a pacientes sin insuficiencia renal. También la presencia de macro o microalbuminuria se asoció con mayor riesgo de FA (62).

A su vez la FA repercute en la función renal. Así, en un estudio prospectivo poblacional con un seguimiento de 6 años, en los sujetos con FA desde el inicio, se objetivó un aumento del riesgo de descenso del FG y de aparición de proteinuria, independientemente de la presencia de HTA o DM (63).

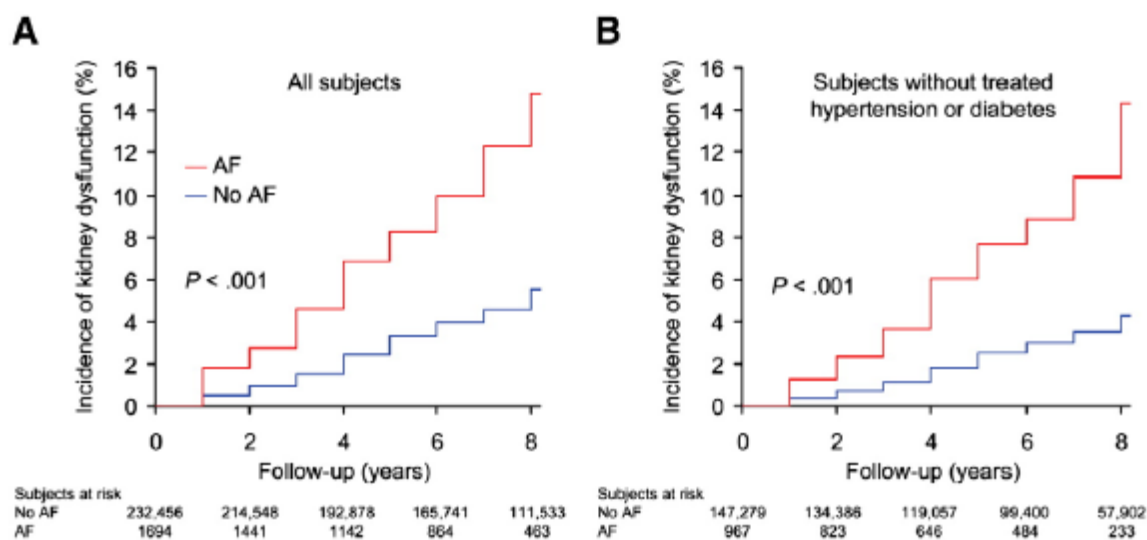


Fig. 4. Riesgo acumulado de desarrollar enfermedad renal por FA basal. La incidencia de disfunción renal aumentó en todos los sujetos con FA (A) independientemente de la presencia de DM o HTA (B). Fuente: Watanabe H et al (63).

La ERC y la FA comparten múltiples FRCV y condiciones de riesgo que promueven su incidencia, posiblemente a través de procesos sistémicos como la inflamación, el estrés oxidativo o la fibrosis (64). La HTA, la DM y la obesidad, son factores de riesgo comunes en ambas patologías. Los pacientes con insuficiencia renal tienen más riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad venosa tromboembólica independientemente de otros factores de riesgo, patologías asociadas a un aumento del riesgo de FA (65) (66) (67). La ERC también puede causar alteraciones del eje renina-angiotensina y un incremento de la activación simpática, potenciales desencadenantes de la FA (68). Un exceso en la actividad del eje renina-angiotensina induciría fibrosis auricular y remodelado eléctrico, sustrato para el desarrollo de FA (69) (70). Este efecto está mediado en parte por el aumento de secreción del factor de crecimiento

transformante 1, que es profibrótico (71). A favor de este papel se postula el potencial beneficio en la reducción del riesgo de FA con el uso de inhibidores de la enzima de conversión (69).

Otra característica importante de la ERC es la anemia secundaria, que se asocia con una mayor incidencia de FA. La disminución de la capacidad de transporte de oxígeno causada por la anemia se compensa aumentando la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico, gasto cardíaco y masa miocárdica, favoreciendo así el estrés de la pared. Este mecanismo, junto con el aumento actividad neurohormonal presente en pacientes anémicos, puede conducir a la remodelación arritmogénica y la susceptibilidad a la FA (72).

1.3.1. Morbi-mortalidad

La ERC y la FA son patologías con prevalencia en aumento que comparten múltiples factores de riesgo CV y su asociación implica un incremento de la mortalidad. En este sentido la presencia de FA en los pacientes con ERC, aumenta la mortalidad independientemente del grado de ERC (73) (74). Son varios los posibles mecanismos que contribuirían a cómo la FA y la ERC se retroalimentan para aumentar el riesgo de muerte. La FA promueve la inflamación sistémica que se ha asociado fuertemente con mayor mortalidad en pacientes con ERC (75) (76). Por otro lado, la FA se asocia con resultados adversos como insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular que también empeoran el riesgo de muerte en pacientes con ERC (77) (78). Finalmente, la FA podría reflejar un aumento generalizado de la sobrecarga cardiovascular que condicionase en los pacientes con ERC un mayor riesgo de muerte.

La FA y la ERC en la población general se encuentra asociada a un aumento de la morbilidad en relación a la insuficiencia cardíaca y el ictus (20). Además, el deterioro cognitivo, los estados depresivos y la pérdida de calidad de vida son alteraciones frecuentes en estos pacientes (79) (80) (81). Entre el 10-40% de los pacientes con FA son hospitalizados cada año por alguno de estos motivos (82). El estudio Chronic Renal In-

sufficiency Cohort (CRIC), que estudió pacientes con FA y FGe entre 20-60 ml/min/1,73 m², la FA de nueva aparición se asociaba de forma independiente a mayor riesgo de insuficiencia cardiaca, IM, ictus y muerte (83).

En otro estudio observacional retrospectivo realizado en el Clalit Health Service de Israel, en el que se identificó a 85.116 pacientes con FANV incidente en los que se estratificó la función renal según su estadio, se evidenció que los pacientes con los estadios más altos de ERC presentaron peores resultados. La mortalidad aumentó de 3,42 en estadio 1 de ERC a 32,95 eventos / 100 años en los estadios 4-5 de ERC (84).

1.3.2. Eventos tromboembólicos

El riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con ERC es elevado. Por separado, la ERC y la FA son factores de riesgo de accidente cerebrovascular, pero actualmente se desconocen si la importancia pronóstica de los marcadores de ERC y la FA es independiente o interdependiente (85). Aunque hay estudios que evidenciaron el aumento de riesgo de ictus en grupos de pacientes con descenso de FG, las escalas CHADS o CHA2DS2 VASC, ampliamente utilizadas en la práctica clínica para la estratificación del riesgo cardiovascular, no incluyeron la ERC como factor pronóstico, puesto que no mejoraba el poder predictivo de ictus o embolia sistémica ni la mortalidad por cualquier causa sobre los factores incluidos en estas escalas(86) (87) (88) (89) (90).

Otras escalas de estratificación de riesgo cardioembólica, como R2-CHADS2 o ATRIA, sí incluyen a la ERC como factor de riesgo.

Sin embargo, estas escalas presentan algunas cuestiones que debemos mencionar. Es este sentido, la puntuación R2CHADS2 tiene limitaciones que pueden afectar su rendimiento; la cohorte seleccionada de un ensayo clínico excluyó a los pacientes con aclaramiento de creatinina (AclCr) <30 ml / min e incluyó a aquellos con un alto riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular. Esto último sería contradictorio con las re-

Tabla 1. Escala de riesgo R2CHADS2

Factores de riesgo	R ₂ - CHADS ₂ (Puntuación máxima 8)
Enfermedad renal crónica	2
Insuficiencia cardiaca	1
Edad >75 años	1
Hipertensión arterial	1
Diabetes Mellitus	1
Ictus previo/Accidente isquémico transitorio	2

Fuente: Jonathan P Piccini et al. (88)

Tabla 2. Escala de riesgo ATRIA

Factores de riesgo	ATRIA Sin Ictus previo	ATRIA Ictus previo
Edad (años)		
>85	6	9
75- 84	5	7
65- 74	3	7
<65	0	8
Sexo Femenino	1	1
Diabetes Mellitus	1	1
Insuficiencia cardiaca	1	1
Hipertensión arterial	1	1
Proteinuria	1	1
FGe<45 ml/min/m ² o ERT	1	1

ERT: Enfermedad renal terminal. Una puntuación de 0 a 5 puntos se corresponde con bajo riesgo; 6 puntos equivale a un riesgo moderado. 7 a 15 puntos indica un alto riesgo. Fuente: Singer DE et al (91).

comendaciones actuales de identificar primero a los pacientes de bajo riesgo. Además, se sabe que la disfunción renal se asocia de forma independiente con la edad avanzada y la insuficiencia cardiaca (componentes de CHADS₂), lo que podría conducir a una reducción del valor predictivo de esta escala. Finalmente, la puntuación R2CHADS2 tenía un estadístico c que no difirió de los esquemas CHA2DS2-VASC y CHADS2 y

por tanto y aunque los de los pacientes FA y disfunción renal en general tienen un peor pronóstico, el valor predictivo independiente de la puntuación R2CHADS2 para el accidente cerebrovascular requiere una mayor validación con la inclusión de pacientes con todo el espectro de etapas de ERC.

1.3.3. Eventos hemorrágicos

Numerosos estudios han demostrado que la presencia de insuficiencia renal, incluso de grado leve, incrementa el riesgo hemorrágico en los pacientes con fibrilación auricular (61). La disfunción renal causa alteraciones en los sistemas hemostáticos que pueden resultar tanto en un estado protrombótico como en una diátesis hemorrágica. Los cambios en la coagulación son múltiples y están influenciados por los diversos mecanismos fisiopatológicos que causan la ERC. Entre estos se encuentra la disfunción plaquetaria, la anemia, o el efecto de las toxinas urémicas (92).

La disfunción plaquetaria que es común en la ERC puede dificultar la hemostasia facilitando un estado pro-hemorrágico. La composición alterada de los gránulos α , la movilización anormal de calcio, la desregulación del metabolismo del ácido araquidónico y el aumento del estrés oxidativo se añaden para alterar la función y activación de las plaquetas. La proteólisis de los receptores de glucoproteína plaquetaria (GP) IIb y las interacciones defectuosas con el factor von Willebrand reducen la adhesión al endotelio desnudo. La agregación plaquetaria se ve comprometida por la inhibición competitiva del complejo del receptor GP IIb / IIIa por los fragmentos de fibrinógeno circulantes presentes en la uremia y por la función alterada del receptor (61) (93).

La anemia coexistente altera la función plaquetaria a través de una variedad de mecanismos indirectos. Muchos medicamentos habituales que se utilizan en el contexto del tratamiento de la ERC también pueden actuar sobre la vía de la coagulación; Además las punciones regulares en hemodiálisis y otros procedimientos obligan a romper la pared de los vasos sanguíneos con la consiguiente hemorragia (93).

La escala HAS-BLED es la más ampliamente utilizada en la clínica diaria y la recomendada en la mayoría de guías de práctica clínica e incluye la ERC como factor de riesgo. Su acrónimo representa a los factores de riesgo que tiene en cuenta: hipertensión, alteración de la función renal o hepática, ictus, sangrado previo, labilidad del INR, edad mayor a 65 años, y uso de fármacos o consumo de alcohol. Hay que resaltar que una puntuación elevada en la escala HAS-BLED debe ser una alerta para evaluar y corregir los factores que generan esa elevada puntuación no debe ser razón de no iniciar o suspender el tratamiento anticoagulante (94).

1.4. Tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular

Las principales sociedades científicas implicadas en el manejo de la FA recomiendan la anticoagulación en los pacientes con riesgo tromboembólico intermedio o alto con el objetivo de evitar las graves consecuencias clínicas, económicas y sociales del ictus (95) (96). Se disponen de dos grupos farmacológicos en el tratamiento oral para la prevención tromboembólica de la FA: AVK y los anticoagulantes orales directos (ACOD). Los beneficios de la anticoagulación con AVK en pacientes con FA, fueron demostrados a finales del siglo XX en varios ensayos clínicos y en la segunda década del siglo actual los ACOD intentaron mejorar algunos de los potenciales riesgos y desventajas de los AVK sin disminuir su eficacia.

1.4.1. Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K

La efectividad de los AVK en la prevención primaria y secundaria de tromboembolismos por FA fue contrastada en varios ensayos clínicos. En 2007 un metaanálisis que incluía a 6 de estos ensayos aleatorizados incluyendo un total de 2900 pacientes y comparaba AVK frente a placebo, demostró una reducción del riesgo de ictus del 64% (IC 95%: 49-74%) y una reducción de la mortalidad por cualquier causa del 26% (IC 95%: 3-43%) en los pacientes que recibieron estos anticoagulantes (97). Estos hallazgos

extendieron el empleo de la anticoagulación oral entre los pacientes con riesgo aumentado de ictus (98) (99).

La anticoagulación con AVK sin embargo, presenta desventajas que incluyen la variabilidad interindividual en su efecto, el lento inicio de acción y su estrecho margen terapéutico con múltiples interacciones tanto farmacológicas como alimentarias que condicionan la necesidad de individualizar las dosis y realizar controles periódicos del Ratio normalizado Internacional (INR) lo que supone un coste económico añadido y un empeoramiento en la calidad de vida de los pacientes (100) (99).

1.4.2. Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

En las últimas décadas se han desarrollado un nuevo tipo de anticoagulantes que bloquean selectivamente los factores Xa y IIa, que son factores finales comunes a las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación, necesarios para la transformación del fibrinógeno (I) en fibrina (Ia). Actualmente se encuentran disponibles en España dabigatrán (un inhibidor directo de la trombina) y tres inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán).

En los cuatro ensayos clínicos pivotaes, apixabán, dabigatrán, edoxabán y rivaroxabán han demostrado no inferioridad a la warfarina en la prevención de ictus y tromboembolismos sistémicos (101) (102) (103) (104). En un metaanálisis de estos estudios que comparaba los ACOD con la warfarina, los ACOD se asociaron con una reducción significativa del riesgo de tromboembolismo sistémicos e ictus del 19% en comparación con los AVK y con una reducción significativa del 10% en la mortalidad por todas las causas. El grupo de pacientes con ACOD presentó una reducción no significativa del 14% en riesgo de hemorragia mayor y una reducción significativa del 52% en la hemorragia intracraneal. Sin embargo se detectó un aumento del 25% en hemorragia gastrointestinal con respecto a la warfarina (105).

Tabla 3. Eliminación y metabolismo de los ACOD (105) (106)

	Dabigatrán	Apixabán	Edoxabán	Rivaroxabán
Aclaramiento renal	80%	27%	50%	35%
Unión a proteínas plasmáticas	35%	87%	55%	95%
Eliminación en diálisis	Sí	No	No	No
Vida media (horas)	12-17	12	10- 14	5-9 (jóvenes)/ 11-13 (ancianos)

1.4.2.1. Dabigatrán

El dabigatrán etexilato es un inhibidor competitivo y reversible de la trombina (Factor IIa de la coagulación) con una biodisponibilidad oral del 6%. Posee un rápido inicio en su acción, alcanzando el pico de concentración plasmática en aproximadamente 2 horas tras la toma, con una vida media de 12 para mantener una concentración plasmática estable. El dabigatrán se une en un 30% a proteínas plasmáticas y se elimina predominantemente (80%) por vía renal y, en menor proporción, por vía biliar (107).

La efectividad y seguridad de este fármaco en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV se evaluó en el estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)(108). En este ensayo clínico aleatorizado se incluyeron un total de 18113 pacientes con un CHADS2 medio de 2.1 y se estudió la eficacia de dos dosis fijas de dabigatrán (150 y 110 mg cada 12 horas) en comparación con un tratamiento con warfarina ajustado por INR (objetivo: 2-3). Dabigatrán administrado a una dosis de 110 mg en comparación con warfarina se asoció con tasas similares de ictus y embolia sistémica pero con tasas más bajas de hemorragia mayor. La dosis de 150 mg, en comparación con la warfarina, se asoció con tasas más bajas de ictus y embolia sistémica, pero tasas similares de hemorragia mayor. La mortalidad por cualquier causa fue del 4,13% anual en el grupo de warfarina, no existiendo diferencias significativas frente al grupo de dabigatrán 110 mg (3,75%; RR = 0,91; IC 95%: 0,80-1,03; p = 0,130); ni al de dabigatrán 150 mg (3,64%, RR = 0,88; IC 95%: 0,77-1,00; p = 0,051).

1.4.2.2. Rivaroxabán

El rivaroxabán produce una inhibición directa, selectiva y reversible del factor Xa de la coagulación, impidiendo la activación del factor II y por tanto, la generación de trombina. La biodisponibilidad oral alcanza el 60-80%, con una concentración plasmática máxima a las 1-4 h aproximadamente. La semivida es de 11-13 h en ancianos pero su área bajo la curva de concentración posibilita una única toma diaria. Se une a proteínas plasmáticas un 90% del fármaco y aproximadamente un tercio del principio activo se excreta por vía renal sin metabolizar (35%) y el resto se metaboliza en el hígado (109).

La efectividad y seguridad de rivaroxabán en la prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FANV fue evaluada en el estudio ROCKET-AF (Rivaroxabán Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)(102). Este ensayo clínico aleatorizado incluyó 14264 pacientes con riesgo elevado de ictus (CHADS2 medio: 3,5) y se comparó rivaroxabán a dosis ajustada a la función renal basal con warfarina ajustada por INR (objetivo: 2-3). En el análisis de los resultados por intención de tratar, rivaroxabán no fue inferior a la warfarina en la prevención del ictus o la embolia sistémica (2,4% anual en los pacientes asignados a warfarina y 2,1% anual para rivaroxabán (HR = 0,88; IC 95%: 0,74-1,03; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,12$ para superioridad). Tampoco se observaron diferencias en la incidencia de hemorragia mayor o clínicamente relevante entre los pacientes del grupo de warfarina (14,5% anual) y los de rivaroxabán (14,9% anual; OR= 1,03; IC 95%: 0,96-1,11; $p = 0,44$), aunque la incidencia de hemorragia intracraneal (HR = 0,67; IC 95%: 0,47-0,93; $p = 0,02$) fue menor en los pacientes tratados con rivaroxabán y la de sangrado mayor de origen gastrointestinal mayor ($p < 0,001$).

1.4.2.3. Apixabán

El apixabán es otro inhibidor selectivo y reversible del factor Xa de la coagulación. Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 50% y un pico de concen-

tración plasmática que se alcanza en aproximadamente 3 h tras la toma. La semivida es de unas 12 h por lo que se administra en dos tomas diarias. Su unión a proteínas plasmáticas es del 87%. El 27% del fármaco se excreta vía renal y el resto se elimina mayoritariamente por las heces (110).

La eficacia y seguridad de apixabán para la prevención del tromboembolismo en pacientes con FANV se han evaluado en dos grandes ensayos clínicos hasta la fecha. En el estudio AVERROES (Apixabán Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) se incluyó a 5599 pacientes con FANV en los que se había desestimado tratamiento con AVK por complicaciones previas (111). Se comparó una dosis fija de apixabán (5 mg cada 12 h) con ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención del ictus y embolismo sistémico y tuvo que finalizar prematuramente por la gran diferencia de eventos a favor del brazo de tratamiento con apixabán que presentaron una tasa de tromboembolismo del 1,6% anual, frente a un 3,7% anual en aquellos pacientes que recibieron AAS (HR = 0,45; IC 95%: 0,32-0,62; $p < 0,001$); sin diferencias en el riesgo hemorrágico (tasas de hemorragia mayor de 1,4% anual en el grupo de apixabán frente a 1,2% anual en el grupo de AAS (HR = 1,13; IC 95%: 0,74-1,75; $p = 0,57$); ni en la mortalidad (3,5% anual en el grupo de apixabán frente a 4,4% anual en el grupo de AAS (HR = 0,79; IC 95%: 0,62-1,02; $p = 0,07$).

El estudio ARISTOTLE (Apixabán for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) comparó apixabán con dosis ajustada según función renal, edad y peso frente a warfarina (objetivo INR: 2-3) para la prevención del riesgo tromboembólico en pacientes con FA. Se incluyeron en el estudio 18 201 pacientes con FANV e indicación de anticoagulación para la prevención del tromboembolismo (puntuación CHADS2 media: 2,1). Apixabán fue superior a la warfarina en cuanto a la prevención de accidentes cerebrovasculares y tromboembolismo 1,27% anual en el grupo tratado con apixabán frente a 1,60% en el grupo de warfarina (HR = 0,79; IC 95%:

0,66-0,95; $p= 0,01$), y se asoció con una menor incidencia de sangrado mayor apixabán, 3,52% anual contra 3,94% en el grupo de warfarina (HR = 0,89; IC 95%: 0,80-0,99; $p= 0,047$) y una disminución de la mortalidad (3,52% anual contra 3,94% en el grupo de warfarina (HR = 0,89; IC 95%: 0,80-0,99; $p= 0,047$) (103).

1.4.2.4. Edoxabán

Edoxabán pertenece también al grupo de inhibidores directos del factor Xa, selectivos y directos. La concentración pico plasmática se alcanza entre la primera y la segunda hora y tiene una biodisponibilidad oral en torno al 62%. La vida media oscila entre las 10 y las 14h y permite la administración de una dosis única diaria con una unión a proteínas del 55%. La eliminación renal supone un 50% y el otro 50% por vía biliar/fecal.

La seguridad y eficacia del edoxabán como tratamiento anticoagulante en la FANV se estudió en el ensayo clínico ENGAGE AF-TIMI 48 (Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxabán compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48) que incluía 21105 pacientes con 2 regímenes de dosificación de edoxabán (30 y 60mg al día) versus warfarina en pacientes con FA con riesgo moderado a alto de ictus (CHADS2 medio: 2,8) (104). El objetivo principal fue ictus o embolismo sistémico. En el análisis por intención de tratar, el régimen de dosis más altas de edoxabán no fue inferior a la warfarina para la prevención de eventos tromboembólicos (HR = 0,87; IC 97,5%, 0,73 a 1,04; $P= 0,08$) y una tendencia desfavorable con bajas dosis de edoxabán frente a warfarina (HR = 1,13; IC 97,5%, 0,96 a 1,34; $P= 0,10$) con una reducción significativa de eventos hemorrágicos mayores. La frecuencia anual de sangrado mayor fue 3,43% con warfarina versus 2,75% con altas dosis de edoxabán (HR = 0,80; IC 95%, 0,71 a 0,91; $P<0,001$) y 1,61% con bajas dosis de edoxabán (HR = 0,47; IC 95%, 0,41 a 0,55; $P<0,001$).

Estos resultados, justifican la recomendación de las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2016 y 2020 de iniciar la anticoagulación con ACOD, en preferencia a AVK, para la prevención del tromboembolismo en los pacientes con FA en riesgo de ictus en los que no existan contraindicaciones para la toma de estos anticoagulantes (11) (95).

1.4.3. Anticoagulación en fibrilación auricular e insuficiencia renal

La comparación de la eficacia y seguridad de los ACOD versus la warfarina en los distintos grados de ERC ha sido objeto de análisis de los principales estudios pivotaes sobre ACOD. En pacientes con ERC como se ha detallado previamente existe un riesgo aumentado de sangrado y por tanto el uso de AVK en ellos es un verdadero reto. En este sentido, las ventajas demostradas por de los ACOD en cuanto a predictibilidad de acción y la reducción del riesgo de sangrado en población con función renal normal invitan a la búsqueda de evidencia para comprobar si son reproducibles en pacientes con ERC:

El estudio RE-LY incluyó a 3374 participantes con ERC estadio G3 (101). Se estimó un FGe ≥ 80 , 50 a <80 y <50 ml / min en el 21,6%, 59,6% y 18,8% de los pacientes según la fórmula CKD–EPI respectivamente. Las tasas de accidente cerebrovascular o embolia sistémica, hemorragia mayor y mortalidad por todas las causas aumentaron a medida que disminuyó la función renal. Las tasas de accidente cerebrovascular o embolia sistémica fueron menores con dabigatrán 150 mg y similares con 110 mg dos veces al día en comparación con warfarina, sin heterogeneidad significativa en los subgrupos definidos por la función renal ($p > 0,1$ para todos). Para el resultado de hemorragia mayor, hubo interacciones significativas entre el tratamiento y la función renal de acuerdo con las ecuaciones CKD-EPI y MDRD, respectivamente ($p < 0.05$). La reducción relativa de la hemorragia mayor con cualquiera de las dosis de dabigatrán en comparación con warfarina fue mayor en pacientes con una tasa de filtración glomerular ≥ 80 ml / min (108).

El estudio ROCKET AF incluyó 2950 (20%) participantes con estadio CKD G3(102). Las tasas de accidente cerebrovascular y tromboembolismo aumentaron con la disminución del AclCr. A lo largo de todos los rangos de función renal no hubo interacción significativa entre el AclCr y el tipo de tratamiento para estos eventos ($P=0.81$). Las tasas de hemorragia mayor o menor aumentaron con la disminución del AclCr. No se encontró una interacción significativa entre el AclCr y el tratamiento para este evento de seguridad ($P = 0,70$).

El estudio ARISTOTLE incluyó a 2843 participantes (16%) con ERC estadio G3 y 270 participantes (8,9%) con Estadio CKD G4 (103). La tasa de eventos cardiovasculares y hemorragia fue mayor con la función renal alterada (≤ 80 ml / min). El apixabán fue más eficaz que la warfarina para prevenir el accidente cerebrovascular o la embolia sistémica y reducir la mortalidad independientemente de la función renal. Estos resultados fueron consistentes, independientemente de los métodos de estimación del FG. El apixabán se asoció con episodios hemorrágicos menos graves en todos los rangos de FGe. La reducción del riesgo relativo de hemorragia mayor fue mayor en pacientes con una FGe de ≤ 50 ml / min utilizando ecuaciones CKD-EPI (HR = 0,48; IC del 95%: 0,37-0,64; $p= 0,003$) (112) .

El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 incluyó a 2620 participantes (19,5%) con ERC estadio G3 y 120 participantes (4,4%) con ERC estadio G4 (104). Utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault para la estimación de la función renal, el riesgo relativo de ictus o embolismo sistémico con las dosis altas de edoxabán, 60mg, frente a warfarina en pacientes con AclCr >50 ml / min (HR = 0,87; IC del 95%, 0,72-1,04) fue similar al de los pacientes con AclCr: ≤ 50 ml / min (HR = 0,87; IC del 95%, 0,65-1,18; $p = 0,94$). Varios análisis exploratorios sugirieron una menor eficacia relativa para la prevención de ictus o tromboembolismo en comparación con warfarina a niveles más altos de AclCr: (AclCr: ≤ 50 ml / min: OR= 0,87; IC 95%, 0,65-1,18; AclCr: > 50 -95 ml / min: OR= 0,78; IC del 95%, 0,64-0,96; AclCr: > 95 ml / min: OR=1,36; IC del 95%, 0,88-

2,10; $p = 0,08$). Las tasas de sangrado fueron más bajas en todos los niveles de AclCr con edoxabán ($p = 0,11$). Debido al efecto conservado sobre la hemorragia, el resultado clínico neto fue más favorable con dosis altas de edoxabán en todo el rango de AclCr: ($p = 0,73$). Se observaron hallazgos similares en el análisis de sensibilidad utilizando la fórmula CKD-EPI (113).

En 2017 la Cochrane library realizó en 2017 una revisión sistemática que incluía los 5 ensayos clínicos pivotaes que comparaban la eficacia y seguridad de los ACOD versus la warfarina en pacientes con ERC y FANV (ARISTOTLE Study 2010; ENGAGE AF-TIMI 48 Study 2013; J-ROCKETAF Study 2012; RE-LY Study 2009; ROCKET AF Study 2010) (114) (104) (115) (108) (102). Estos estudios contaban con un total de 12545 pacientes con estadio G3 y G4 con un AclCr con la fórmula de C- G hasta 25ml/min en el ARISTOTLE Study 2010 y de hasta 30ml/min en los otros 4 ensayos. La duración del seguimiento oscilaba entre 1,8 y 2,8 años. Los ACOD redujeron levemente la incidencia de accidentes cerebrovasculares y de embolia sistémica (RR= 0,81; IC del 95%: 0,65-1,00) y la incidencia de episodios hemorrágicos graves (RR 0,79; IC del 95%: 0,59-1,04) en comparación con warfarina (116). Respecto a la mortalidad por cualquier causa, cuatro de los estudios informaron de una posible ligera reducción de los ACOD en comparación con warfarina (4 estudios, 9.595 participantes: RR= 0,91; IC del 95%: 0,78- 1,05) (116). En otro metaanálisis publicado también recientemente se analizó la eficacia y seguridad de dabigatrán, rivaroxabán, edoxabán y apixabán en aproximadamente 14.000 pacientes con FA y ERC moderada respecto a la warfarina. En este grupo de pacientes, el uso de ACOD se relacionó con una reducción significativa de los accidentes cerebrovasculares y de embolias sistémicas, junto con un mejor perfil de seguridad con respecto a la hemorragia mayor. Desde el punto de vista combinado de eficacia y seguridad, apixabán y edoxabán fueron superiores a dabigatrán y rivaroxabán (117) (118).

Estos estudios sugieren que los ACODs pueden potencialmente reemplazar a la warfarina debido a su eficacia superior, seguridad relativa y conveniencia.

Tabla 4. Dosis de ACOD en relación al aclaramiento renal KDIGO (2018)

	Dabigatrán	Apixabán	Edoxabán	Rivaroxabán
AclCr 30-59 ml/min	150 mg -110 mg BID	5 o 2.5 mg BID	30 mg QD	15 mg QD
AclCr 15- 29 ml/min	Desconocido/ considerar 75 mg BD	Considerar 2.5 mg BID	Considerar 30 mg QD	Considerar 15 mg QD
AclCr <15 mmin (diálisis)	No recomendado	Considerar 2.5 mg BID	No recomendado	Desconocido/mencionado 15 mg QD

QD cada día, BID dos veces al día.

1.5. Efecto de la anticoagulación oral en la función renal

La anticoagulación con AVK ha sido ampliamente recomendada en pacientes tanto con función renal normal como alterada. Sin embargo, muchos ensayos clínicos de los anticoagulantes orales han excluido a los pacientes con insuficiencia renal grave (119). Es posible que el efecto beneficioso de la anticoagulación oral en esta población se vea disminuido ante un incremento de las complicaciones hemorrágicas o un menor efecto protector. En este sentido, la nefropatía asociada a anticoagulantes (NAA), emerge en los últimos años como un tipo de insuficiencia renal aguda (IRA) (120).

Se estima que el 20,5% de todos los pacientes que toman warfarina han desarrollado al menos un episodio de IRA durante su tratamiento (121). También hay descritos casos con ACOD aunque la prevalencia de NAA es controvertida en estos pacientes.

En una revisión de Marcelino et al. que analizaba datos de 134 registros nacionales, dabigatrán se asoció con un 4,6% de efectos secundarios renales, mientras que rivaroxabán, apixabán y edoxabán presentaron un 3,5%, 2,0% y 1,7% respectivamente (122). Un estudio realizado en 2011 sobre la nefropatía relacionada con warfarina (NRW) con una cohorte de 4006 pacientes se observó que esta entidad podía desarrollarse tanto en pacientes con ERC como en pacientes sin ella aunque parece que la ERC previa es el principal factor de riesgo para su aparición (121) (123).

En las biopsias llevadas a cabo encontraron hemorragia glomerular y obstrucción tubular: glóbulos rojos en el espacio de bowman y cilindros hemáticos tubulares (123).

Estos hallazgos coinciden con estudios en animales que muestran la inducción de nefropatía con altas dosis de warfarina (124). En pacientes con ERC con sospecha de NAA se acelera el ritmo de progresión de la disfunción renal y se asocia con un aumento de la mortalidad (121). Sin embargo, la escasez de datos de biopsias en este grupo, requiere que estos estudios sean interpretados con cautela, ya que otras causas superpuestas de IRA no pueden ser definitivamente excluidas.

El mecanismo dominante en la IRA asociada a la NAA es la hemorragia glomerular, que causa obstrucción tubular. De esta manera, pacientes tratados con fármacos que aumentan la presión hidrostática glomerular se asocian con un mayor riesgo de NAA. Este efecto también se objetivó en pacientes tratados con aspirina. Existen otros mecanismos posibles por los cuales la terapia con warfarina podría promover la IRA; la ateroembolia, la nefritis intersticial y los efectos directos de la warfarina en el glomérulo (125) (126).

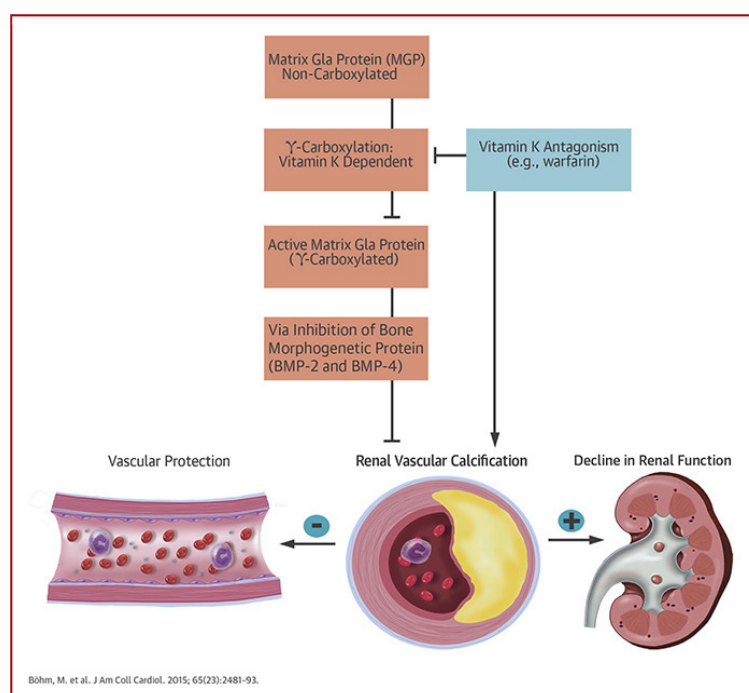


Fig. 5. La proteína Matrix Gla (MGP) y calcificación vascular. LA MGP inhibe la función osteoinductora de la proteína morfogenética ósea (BMP). Esta función de la MGP depende de los residuos de ácido gamma-carboxiglutamático, que se modifican de manera dependiente de la vitamina K. Además de bloquear la gamma-carboxilación de los factores de coagulación, la warfarina inhibe esta función de MGP, que a su vez, antagoniza el papel inhibitor de MGP en el proceso de calcificación vascular, lo que resulta en daño arterial y disminución de la función renal. Fuente: Böhm M et al (127)

Más allá de los mecanismos macroscópicos que suponen la rotura de la barrera de filtración glomerular que provoca hemorragia en el espacio de Bowman y los túbulos renales con la formación de cilindros de glóbulos rojos en los túbulos renales que causan obstrucción, isquemia y eventual obliteración, los mecanismos moleculares son poco conocidos. Los patólogos han observado durante mucho tiempo que la inflamación vascular crónica y el estrés oxidativo se asocian significativamente con ERC y calcificación vascular. La calcificación vascular es un proceso patológico que incluye tanto la diferenciación osteoblástica como la mineralización debido a una desregulación del calcio y del fósforo en la circulación. El factor Xa y la trombina están asociados con la inflamación vascular que involucra al receptor de trombina PAR2 (128). Los ACODs han demostrado disminuir la actividad del receptor 2 activado por proteasa (PAR-2), y con ello una disminución de la inflamación vascular y el estrés oxidativo. PAR-2 es parte de una pequeña familia de receptores acoplados a proteína G que se cree que regulan la actividad osteoblástica, la diferenciación y la mineralización a través de una mayor producción de IL-6 e IL-8 (citoquinas proinflamatorias) y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), y la promoción de la adhesión de leucocitos (129). Los inhibidores de la trombina, dabigatrán y melagatrán redujeron la inflamación vascular, el estrés oxidativo y placa aterosclerótica (130) (131).

Respecto a los AVK, la inhibición más proximal de la hemostasia implica antagonismo de factor VII al que se atribuyen potenciales efectos vasculares beneficiosos, incluso la estabilización de la placa. La MGP (Matrix G1 protein) es una proteína producida por las células musculares lisas de la pared vascular que se activa con un mecanismo de carboxilación (gamma-glutamil carboxilasa) dependiente de la vitamina K. La MGP previene la calcificación vascular evitando la diferenciación de las células musculares lisas en células de estirpe osteoblástica contrarrestando a la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2). Por otro lado, en la ERC se producen alteraciones de la paratohormona, de los niveles de fósforo y de la liberación de calcio. La MGP, interactúa con los cristales

de hidroxapatita uniéndose al exceso de iones de calcio y a los componentes de la matriz extracelular desempeñando una función antiapoptótica (132). La warfarina interfiere con el ciclo de la vitamina K, lo que resulta en una menor disponibilidad de los factores activos de coagulación dependientes de la vitamina K, que finalmente conduce a una reducción de los niveles de MGP y evita que se elimine el exceso de calcio (133) (132).

La MGP se activa con un mecanismo de carboxilación (gamma-glutamil carboxilasa) dependiente de la vitamina K y por tanto, la vitamina K previene la calcificación vascular al servir como cofactor de la carboxilación de la proteína MGP. El aumento de las calcificaciones inducidas por la inhibición de la matriz proteica ácido gammacarboxi-glutámico (Gla / MGP) dependiente de vitamina K por warfarina podría estar involucrado en la calcificación de las arterias renales y aumentar la carga de placa (134) (135). En la línea de esta hipótesis, los pacientes con DM tratados con warfarina experimentan un declive más progresivo de la función renal en comparación con aquellos tratados con ACODs. En este sentido, la disminución de la función renal fue más pronunciada en aquellos pacientes con mayor consumo de vitamina K, evidenciado por un aumento del INR fuera del rango terapéutico (128).

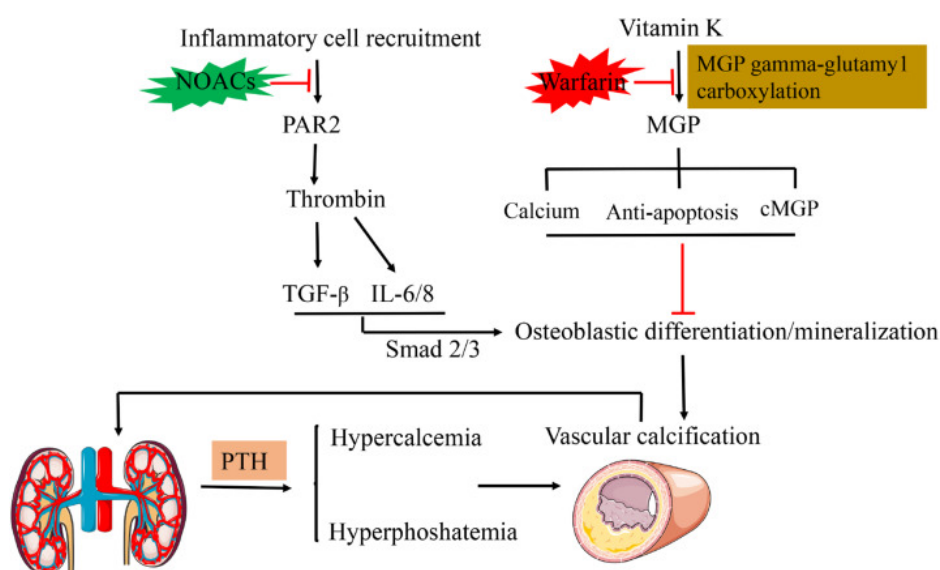


Fig. 6. Calcificación vascular en ERC. Los mecanismos detallados que subyacen a la calcificación vascular en relación con diferentes tratamientos anticoagulantes en pacientes con ERC. PTH: parathormona; MGP: proteína de matriz GLA; PAR-2: receptor-2 activado por proteasa; TGF-β: factor de crecimiento transformante-β. Fuente: Zou R et al (136).

Desde hace una década, cuatro anticoagulantes orales directos han sido aprobados y ahora se recomiendan con preferencia sobre la AVK para la mayoría de pacientes anticoagulados (11). Los análisis post-hoc recientes de los estudios RE-LY y ROCKET AF han demostrado un descenso más lento del filtrado glomerular en los pacientes tratados con dabigatrán o rivaroxabán que en aquellos que recibían warfarina (127) (151). El efecto nefroprotector de los ACODs ha permanecido en el terreno especulativo porque en los estudios pilotos no se evaluaron efectos renales más allá del descenso del filtrado glomerular. Solo un estudio observacional ha evaluado el fracaso renal agudo en pacientes tratados con dabigatrán o warfarina encontrando menor riesgo en pacientes tratados con dabigatrán (138). Además algunos de estos de estos trabajos estaban restringidos a pacientes con largo periodo de seguimiento por lo que podrían haberse infraestimado eventos renales como consecuencia de una salida temprana de los mismos (127) (151).

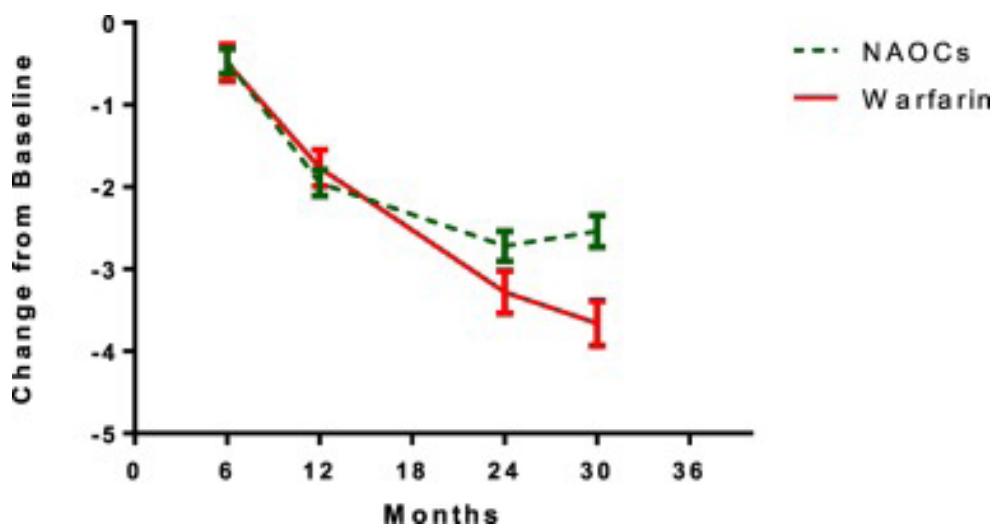


Fig. 7. Función renal y tratamiento anticoagulante. Cambios en la FGe (ml / min) a lo largo del tiempo en pacientes con FA en tratamiento con ACOD o warfarina. NAOCs: anticoagulantes orales directos; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada. Fuente: Zou R et al (136).

2. JUSTIFICACIÓN

La FA y la ERC son dos entidades clínicas que a menudo coexisten con una elevada prevalencia y una incidencia en aumento debido, entre otras cosas, al aumento de la edad poblacional (37) (60) (139) (140). Tal y como se ha mencionado anteriormente, la presencia de ERC en pacientes con FA se asocia a un aumento de la morbimortalidad, y por otro lado, el uso de agentes anticoagulantes para prevenir complicaciones embólicas ha sido relacionado con la aparición de deterioro de la función renal en pacientes con FA.

Por estos motivos, es fácil de entender, que en los últimos años exista un interés científico creciente por conocer los factores de riesgo implicados en el deterioro de la función renal de los pacientes con FA. La identificación de estos factores podría resultar útil a la hora de predecir el riesgo de deterioro de la función renal en estos pacientes, y por otro lado, en el caso de que estos factores fueran modificables supondría una excelente oportunidad para prevenir esta complicación con los beneficios clínicos que esto podría conllevar.

Diversos estudios recientes han demostrado que el uso de AVK frente a ACOD provoca un efecto deletéreo sobre la función renal. La evidencia disponible hasta el momento proviene de ensayos clínicos randomizados y desconocemos si estos resultados son reproducibles en condiciones de vida real. Debido a que existe una enorme variabilidad en las condiciones del uso de la anticoagulación en ensayos clínicos y en vida real creemos que la evaluación de la influencia entre la anticoagulación y el deterioro de la función renal en una cohorte de pacientes con FANV que inician anticoagulación puede resultar relevante desde el punto de vista clínico.

3. HIPÓTESIS

3.1. Hipótesis principal

- Los pacientes con FANV que inician anticoagulación presentan variaciones frecuentes de la función renal tanto a corto como a medio plazo que están determinadas por factores clínicos, analíticos y terapéuticos entre los que se incluye el tipo de anticoagulación.

3.2. Hipótesis secundarias

- Los pacientes con FANV que inician AVK, frente a los que inician ACODs, presentan un mayor deterioro de la función renal a lo largo del seguimiento.
- El tipo de ACOD no influye en el grado de deterioro de la función renal de los pacientes con FANV que inician anticoagulación a corto y medio plazo.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos principales

- Describir la evolución de la función renal a corto y medio plazo en pacientes con FANV que inician anticoagulación oral, e identificar los factores determinantes del deterioro de la misma.

4.2. Objetivos secundarios

- Comparar la evolución de la función renal a corto y medio plazo en pacientes con FANV que inician ACOD frente a los que inician AVK.
- Describir la evolución de la función renal a corto y medio plazo en función del tipo de ACOD con el que se inicia la anticoagulación en pacientes con FANV.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño

Se empleó un diseño observacional de cohorte retrospectiva para describir la evolución de la función renal a corto y medio plazo, así como los determinantes del deterioro de la misma en pacientes con FANV que iniciaron anticoagulación oral en el área I Murcia Oeste del Servicio Murciano de Salud entre el 14 de noviembre de 2012 y el 26 de diciembre de 2016.

Para conseguir los objetivos planteados, se recogieron los datos demográficos, analíticos que permitían estimar la función renal, el tipo de anticoagulación oral, así como comorbilidades, FRCV y tratamientos concomitantes que pudieran influir en la función renal. Durante el tiempo de duración del estudio se recopilaron valores seriados analíticos necesarios para valorar la evolución de la función renal.

Tal y como hemos indicado anteriormente, en esta tesis realizamos: a) una descripción de la evolución de la función renal a corto y medio plazo en una cohorte de pacientes con FANV que inician anticoagulación oral, b) identificamos los factores determinantes del deterioro de la misma y c) comparamos su evolución en función del tipo de anticoagulante.

5.2. Población de estudio

La selección de los pacientes se realizó mediante el sistema de información de prestación farmacéutica del Servicio Murciano de Salud que contiene información de todas las recetas médicas de las áreas de salud evaluadas, debido a la obligatoriedad de la receta electrónica. Durante el periodo del 14 de noviembre de 2012 y el 31 (exactamente el día 26) de diciembre de 2016, se incluyeron consecutivamente todos los pacientes con FA a los que se les prescribió un anticoagulante por primera vez en el área I Murcia Oeste del Servicio Murciano de Salud. Los pacientes fueron seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión expuestos a continuación.

5.2.1. Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticados de FANV en los que se inicia tratamiento con anticoagulantes orales por primera vez.

5.2.2. Criterios de exclusión

- Indicación de anticoagulación diferente a la FA.
- Indicación de anticoagulación oral con el objetivo de cardioversión eléctrica o farmacológica en pacientes sin indicación de anticoagulación oral a largo plazo.
- Pacientes afectados de miocardiopatía hipertrófica.
- Estenosis mitral de origen reumático de grado moderado o severo.
- Pacientes portadores de prótesis valvular mecánica.
- Pacientes que hayan tomado de forma previa otro tipo de anticoagulación
- Pacientes en diálisis o trasplante renal.
- Pacientes sin información sobre la función renal al inicio.

5.3. Marco muestral y tipo de muestreo

El marco muestral, entendido como el “listado” que comprende a las unidades de muestreo se obtuvo mediante el empleo de las bases de datos de prescripción farmacéutica del hospital.

Al tratarse de un estudio retrospectivo basado en un registro ya completado de pacientes con FANV que habían iniciado anticoagulación durante un periodo de 4 años, y a que las variables de resultado (FG estimado a lo largo del seguimiento) se recogieron de forma automatizada, se decidió incluir a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de registro.

5.4. Fuentes de información y técnica de recogida de datos

5.4.1. Fuentes de datos

La fuente de obtención de datos para esta investigación se ha basado en las historias clínicas digitalizadas del hospital y en los centros de atención primaria de las áreas de salud correspondientes. Por tanto, se puede considerar que los datos de este estudio son fundamentados en datos secundarios, por oposición a los datos primarios (recogidos directa y exclusivamente para la realización de una investigación).

5.4.2. Instrumentos para la recogida de datos

De cada uno de los pacientes, se recogieron los antecedentes personales mediante la revisión de su historia clínica previa informatizada (Programa Selene® de atención hospitalaria del Servicio Murciano de Salud) y revisión de su historia clínica antigua no registrada (tomo/os de historia en papel) y del sistema de procesado y lectura de ecocardiogramas Xcelera® (PhilipsMedical Systems).

La recogida de datos clínicos fue realizada por personal médico perteneciente al grupo de trabajo específico, entrenado para esta labor. La recogida de datos extraídos de los informes que figuran en los servicios antes mencionados se realizó sobre un cuaderno de recogida de datos diseñado para este propósito, y que contiene precodificadas las variables de estudio. No se recogieron los nombres ni las iniciales de los sujetos ni se facilitaron datos a terceras personas ajenas al estudio. El investigador coordinador ha llevado durante el periodo de estudio un control de calidad según las normas de buenas prácticas clínicas para garantizar que se generan, registran y comunican los datos de acuerdo con el protocolo, las normas de buenas prácticas y los requerimientos legales aplicables.

Los datos de laboratorio se recogieron de manera automatizada a través de la consulta a la base de datos Modulab del Servicio Murciano de Salud.

El análisis de creatinina se realizó con una prueba cinética colorimétrica basada en el método de Jaffé a partir de las muestras sanguíneas de los paciente con el sistema Roche/Hitachi, en el módulo C702 de los modulares COBAS 8000 de la casa comercial Roche Diagnostics con trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas- dilución isotópica (IDMS).

En caso de existir varias determinaciones analíticas con parámetros de función renal previa al inicio del tratamiento anticoagulante, se recogió la más cercana al inicio de la prescripción. Por otro lado, en caso de que los parámetros de función renal no estuvieran disponibles el día de la prescripción, se recogieron como basales las determinaciones realizadas hasta 3 meses antes de la inclusión en el estudio. Para definir la consecución de objetivos en el seguimiento, se evaluó la función renal en 5 tiempos diferentes tras el inicio de la anticoagulación: 6, 12, 18, 24 y 36 meses. Para cada uno de estos periodos, se utilizó la determinación más cercana al valor central en un intervalo de tiempo preestablecido (6 meses \pm 30 días; 12 meses \pm 90 días; 18 meses \pm 90 días; 24 meses \pm 90 días y 36 meses \pm 90 días).

5.4.3. Controles de calidad de los datos recogidos

Tal y como se ha expuesto anteriormente, los datos extraídos de las historias clínicas se consignaron sobre un cuaderno de recogida de datos diseñado para este propósito, y que contiene precodificadas las variables del estudio. La calidad de la información recogida dependerá de los distintos errores que puedan haber coincidido en la historia clínica, en la entrevista clínica y en el uso de otras fuentes de información sobre la evolución del paciente; también dependerá de las personas que realizaron tal actividad y todo el proceso de análisis podría ser erróneo si los datos no son recogidos correctamente, por ello se realizó:

A. En las fases previas al inicio de la recogida de datos: se formó y entrenó adecuadamente a las personas responsables de la recogida de datos.

B. Durante la recogida de datos: se procedió al control, revisión y corrección de errores e inconsistencias subsanables de todos y cada uno de los cuadernos de recogida de datos. Todos los controles metodológicos y de calidad, previos a los análisis principales y a la fase de interpretación de los datos, se realizaron utilizando las técnicas habituales de detección y corrección de errores.

C. Durante el análisis de los datos recogidos: se llevó a cabo un control de la información obtenida realizada como parte integrante y previa al análisis estadístico de los datos. Este control de la información obtenida implicó cuatro fases:

1. Introducción de datos en el ordenador.
2. Depuración de los datos.
3. Transformación de los datos.
4. Análisis exploratorio o análisis preliminar de los datos.

5.5. Variables del estudio

5.5.1. Variables de resultado dependientes

Para evaluar la función renal a lo largo del seguimiento se emplearon las fórmulas de CKD- EPI (141).

Para describir la evolución de la función renal durante el seguimiento, se emplearon como criterios de valoración los cambios relativos y absolutos del FGe a corto (6 y 12 meses) y medio (18 y 36 meses) plazo durante el seguimiento. En base a estudios previos (142), (143), (144) se definió como cambio de la función renal significativo la presencia de un descenso o ascenso del FGe $\geq 20\%$ en el seguimiento.

Los cambios relativos y absolutos del FGe y porcentaje de pacientes con variaciones del FGe $\geq 20\%$ fueron evaluados con respecto a la función renal basal.

- Cambio absoluto del FGe: variable cuantitativa continua expresada en ml/min/1,73 m². FGe seguimiento - FGe basal.
- Cambio relativo del FGe: variable cuantitativa continua expresada en %. (FGe seguimiento - FGe basal)/FGe basal.
- Cambio de la función renal significativo: variable cualitativa politópica (descenso/sin cambios/ascenso). Presencia de un descenso o ascenso del FGe $\geq 20\%$ en el seguimiento.
- Deterioro de la función renal significativo: variable dicotómica (Si/No). Presencia de un descenso del FGe $\geq 20\%$ en el seguimiento.

5.5.2. Variables independientes

5.5.2.1. Variables administrativas y de gestión

- Fecha de prescripción del anticoagulante oral: Variable tipo fecha (DD-MM-AA). Se considerará la fecha de inclusión en el registro.

5.5.2.2. Variables clínicas y sociodemográficas

- Fecha de nacimiento: Variable tipo fecha (DD-MM-AA).
- Edad: variable cuantitativa continua expresada en años.
- Raza: variable cualitativa dicotómica (Si/No). Afroamericana frente al resto.
- Sexo: variable cualitativa dicotómica (femenino y masculino).
- Índice de masa corporal: variable cuantitativa continua en Kg/m².
- Tipo de fibrilación auricular: variable cualitativa politópica (diagnosticada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración o permanente). Las definiciones de la clasificación de la FA se realizaron de acuerdo a las guías clínicas europeas de manejo y tratamiento de FA (11):

- Primer diagnóstico: Episodio de FA no conocido hasta el momento de la inclusión.
- Paroxística: Episodio de FA que revierte de forma espontánea y que está presente menos de 7 días.
- Persistente: Episodio de FA presente más de 7 días o que requiere para su terminación la cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica.
- Persistente de larga duración: FA continúa de duración de más de 1 año tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardiaco.
- Permanente: Presencia de FA de forma continua y aceptada por el paciente y el médico.

5.5.2.3. Variables relacionadas con la función renal

- ERC: Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como la presencia de filtrado glomerular renal inferior a 60 mL/min/1.73 m² según ecuación CKD-EPI.
- Categorías de ERC según la clasificación de las guías KDIGO (33): Variable cualitativa policotómica:
 - G1 definida como FGe >90 ml/min/1.73 m² por CKD-EPI.
 - G2 definida como FGe 60-89 ml/min/1.73 m² por CKD-EPI.
 - G3 definida como FGe 59-30 ml/min/1.73 m² por CKD-EPI.
 - G3a definida como FG e 59-45 ml/min/1.73 m² por CKD-EPI.
 - G3b definida como FG e 44-30 ml/min/1.73 m² por CKD-EPI.
 - G4 definida como FGe 29-15 ml/min/1.73 m² por CKD-EPI.
 - G5 definida como FGe <15 ml/min/1.73 m² por CKD-EPI.

5.5.2.4. Factores de riesgo cardiovascular

- HTA: variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como tensión arterial sistólica superior a 140 mmHg y/o TA diastólica superior a 90 mmHg en al menos dos ocasiones o tratamiento actual con antihipertensivos, o antecedente de HTA reflejado en la historia clínica
- DM: variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como glucosa en ayunas superior a 126 mg/dL o tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, o antecedentes de DM en la historia clínica⁴³.
- Hábito tabáquico: variable cualitativa politópica (fumador activo, ex fumador desde hace más de 2 años o no fumador). La variable fue definida como consumo actual o previo de tabaco, según se encontraba recogido en la historia clínica. D.

5.5.2.5. Comorbilidades

- Antecedentes de cardiopatía isquémica: Variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como diagnóstico previo de infarto de miocardio, angina de pecho, intervencionismo coronario percutáneo o cirugía de bypass coronario⁴³.
- Revascularización coronaria con implante de stent: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- Insuficiencia cardíaca: variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como signos y síntomas de insuficiencia derecha y/o izquierda documentados en la historia clínica o evidencia ecocardiográfica de función ventricular izquierda deprimida (fracción de eyección de ventrículo izquierdo inferior a 40%).
- Ictus y/o accidente isquémico transitorio (AIT): Variable cualitativa dicotómica (Si/ No). El ictus fue definido como signos o síntomas de disfunción

neurológica secundarios a un infarto en el sistema nervioso central y el AIT definido como signos o síntomas que duran menos de 24 horas sin evidencia de lesión en técnicas de neuroimagen.

- Embolismo sistémico: Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definido como presencia de una insuficiencia vascular de miembros u órganos internos, asociada a evidencia de oclusión arterial a excepción del sistema nervioso central.
- Arteriopatía periférica: Variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como síntomas de claudicación intermitente con índice tobillo-brazo inferior a 0,90, historia de claudicación intermitente e intervencionismo (amputación, bypass o angioplastia).
- Hepatopatía: Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como hepatopatía crónica o evidencia bioquímica de disfunción hepática significativa (bilirrubina superior a 2 veces el límite superior de la normalidad, asociada a elevación de enzimas hepáticas o fosfatasa alcalina superior a 3 veces el límite superior de la normalidad)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica/asma: Variable cualitativa dicotómica (Si/No) definida como presencia de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o tratamiento con broncodilatores crónicos.
- Abuso de alcohol: Variable cualitativa dicotómica (Si/No), definida como consumo de más de 8 unidades/semana o antecedentes de esta entidad en la historia clínica.
- Hemorragia mayor: Variable cualitativa dicotómica (Si/No). El sangrado mayor se definió como sangrado fatal, sangrado sintomático en un órgano o sitio crítico (intracraneal, intraocular, intraespinal, retroperitoneal, intrarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental), sangrado que cause

una caída de hemoglobina de 2 g/dL o que precisa transfusión de 2 o más concentrados de hematíes⁵⁴.

- Neoplasia: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

5.5.2.6. Escalas de riesgo

- CHA2DS2-VASc: variable cuantitativa continua de 0 a 9 puntos. El cálculo de la puntuación fue realizado mediante el siguiente sistema de puntuación: Edad, asignando 2 puntos a los pacientes con FA y edad > 75 años y 1 punto si tiene 65-74 años; 1 punto a la presencia de enfermedad vascular (infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica complicada), HTA, DM e insuficiencia cardiaca y otro punto si el sexo es femenino (aunque no puntúa si es el único factor de riesgo presente) y 2 puntos a un episodio previo de accidente cerebrovascular (Ictus o AIT).

5.5.2.7. Variables Analíticas

- Creatinina: variable cuantitativa continua expresada en mg/dL en la analítica más reciente en el momento de la inclusión.
- FGe por CKD-EPI: variable cuantitativa continua expresada en ml/min/1.73 m².

$$141 \times \min(\text{Creatinina sérica}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Creatinina sérica}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0,993^{\text{Edad}} \\ (\times 1,018 \text{ en mujeres})(\times 1,159 \text{ en raza negra})$$

Siendo:

$\kappa = 0,7$ en mujeres y $0,9$ en hombres

$\alpha = -0.329$ en mujeres y -0.411 en hombres

mín= valor mínimo entre (Creatinina sérica/ κ) y 1

máx= valor máximo entre (Creatinina sérica/ κ) y 1

- Hemoglobina: variable cuantitativa continua expresada en g/dL en la analítica más reciente en el momento de la inclusión. Se definió anemia como la presencia de hemoglobina inferior a 13 g/dL en varones y menor a 12 g/dL en mujeres.

5.5.2.8. Tratamiento farmacológico

- Tratamiento anticoagulante prescrito: Variable cualitativa politópica (warfarina, acenocumarol, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán).
- Anticoagulante previo: Variable cualitativa dicotómica (Si/No) que expresa la toma o no de AVK con anterioridad a la nueva prescripción.
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- Antialdosterónicos: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- Diuréticos de asa: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).
- Antiinflamatorios no esteroideos: Variable cualitativa dicotómica (Si/No).

5.6. Periodo de observación

La fecha de inicio de estudio fue la fecha de primera prescripción del ACOD. Se estableció una fecha fin de estudio común para todos los pacientes incluidos (30 de octubre de 2018), si bien para el caso de los pacientes fallecidos durante el seguimiento la fecha fin de estudio fue la fecha de muerte. Tal y como se ha mencionado anteriormente, los eventos del estudio durante el seguimiento fueron recogidos a través de la revisión de historias clínicas electrónicas y contacto telefónico con los pacientes o familiares en caso de defunción.

5.7. Análisis estadístico

Las variables continuas normales se resumieron utilizando media y desviación estándar. Las variables categóricas se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación de variables se emplearon diferentes test estadísticos. En el caso de las variables con distribución normal: si una variable es de tipo cuantitativo y la otra categórica, para la comparación de las medias con una variable dicotómica se utilizó la prueba estadística t de Student. En los casos en que la variable cualitativa tuviera más de 2 categorías, se utilizó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA) tras comprobar que se cumplían los supuestos del modelo (independencia, normalidad e igualdad de varianzas).

En el caso de ambas variables de tipo categórico, se realizó una tabulación cruzada (tablas de contingencia) empleando el estadístico chi-cuadrado de Pearson para contrastar la hipótesis de independencia (en tablas rxs) o el test de Fisher (en tablas 2x2).

Para estudiar la asociación entre las distintas variables independientes y los eventos en el seguimiento (diferencias en la función renal), se realizó un primer análisis univariante de regresión logística binaria, calculando la odds ratio (OR) (con su IC al 95% y la significación estadística en cada caso). En el análisis univariante se incluyeron todas las variables clínicas y analíticas que pudieran condicionar la aparición de cada evento.

Posteriormente, para identificar los factores independientes de eventos en el seguimiento se realizaron análisis de regresión logística binaria multivariante en los que se incluyeron aquellas variables asociadas a los eventos en los análisis univariantes y las que a juicio del investigador fueron consideradas como importantes para el ajuste. Previo al inicio de la recogida de los datos, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar las variables con importancia en la aparición de eventos. Finalmente, antes de la realización de los análisis de regresión se eliminaron todas aquellas variables

con una varianza cercana a cero y aquellas que podrían causar problemas de colinealidad debido a su alta correlación.

5.8. Aspectos Éticos

El estudio cumplió los requisitos de la Declaración de Helsinki, sin interferir ni modificar los cuidados clínicos de cada uno de los pacientes, según criterios del médico responsable en cada caso. Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, la participación en el mismo no implicó riesgo alguno para los pacientes ni para los profesionales. No obstante, los datos aportados por el estudio podrían ayudar a un mejor conocimiento de los pacientes con FANV.

Respecto a la confidencialidad de los datos, se realizó una exportación de manera anónima en formato Excel para poder efectuar el análisis en el software estadístico. Todos los pacientes reclutados fueron identificables a lo largo del estudio, aunque en la base de datos informatizada su información figuraba disociada y las claves para la identificación permanecieron debidamente custodiadas por la investigadora principal del estudio. La investigadora mantuvo una lista personal de los números y nombres de los pacientes, que permitía una identificación y comprobación posterior de los registros, si hubiera sido necesario.

La investigadora principal garantiza que la información referente a la condición médica y la identidad de los pacientes fue confidencial a todos los efectos y nunca fue desvelada ni divulgada. La obtención, archivo y uso de la información personal de los pacientes se hizo de acuerdo con la legislación vigente en España (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal).

El protocolo de estudio cuenta con la aprobación del gerente del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca que emitió un dictamen favorable.

6. RESULTADOS

6.1. Análisis descriptivo de la población

6.1.1. Descripción de la población general

6.1.1.1. Características clínicas y analíticas

Durante el estudio se incluyeron un total de 2321 pacientes a los que se les inicio tratamiento anticoagulante por una FANV.

Las características clínicas principales se describen en la tabla 1. La edad media de los pacientes incluidos era de 76 ± 10 años y el 53,4% eran mujeres. La mayoría de los pacientes presentaba antecedentes de HTA (86,6%) y cerca del 40% eran diabéticos. La presencia de otras comorbilidades como la cardiopatía isquémica (19,7%), la insuficiencia cardiaca (24,3%) y el antecedente de ictus y/o AIT (19,7%) también fue frecuente. La media de los valores de la escala de riesgo tromboembólico CHADS VASC era $4,1 \pm 1,6$.

Tabla 5. Características clínicas y analíticas de la población

Variables	N = 2321
Edad (años)	76 ± 10 Mujeres 77 ± 9 Hombres 73 ± 11 (p< 0,001)
Mujeres	1240 (53,4)
Raza Caucásica	2308 (99,4)
IMC (Kg/m ²)	$30,6 \pm 11,32$
Primer diagnóstico	1335 (57,5)
Paroxística	1079 (48,8)
Permanente	1132 (51,2)
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>	
Hipertensión arterial	2009 (86,6)
Diabetes Mellitus	899 (38,7)
Fumador activo	214 (9,2)
<i>Comorbilidades</i>	
Cardiopatía Isquémica	457 (19,7)
Stent previo	271 (11,7)

Variables	N = 2321
Insuficiencia Cardíaca	564 (24,3)
Ictus y/o AIT	457 (19,7)
Embolismo Periférico	22 (0,9)
Arteriopatía periférica	113 (5,0)
Hepatopatía	56 (2,4)
EPOC y/o asma	255 (11,0)
Alcoholismo	69 (3,0)
Hemorragia mayor	176 (7,6)
Neoplasia	313 (13,5)
<i>Otros</i>	
CHA2DS2 VASC (puntos)	4,1 ± 1,6
Hemoglobina (g/dl)	13,38 ± 1,9

IMC = índice de masa corporal; AIT= Accidente isquémico transitorio; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los valores se expresan en media ± desviación estándar y n (%). Edad

6.1.1.2. Función renal

La tabla 6 muestra la descripción de la función renal de la población de estudio. La mayor parte de los pacientes con FANV que inician anticoagulación oral presentan una función renal normal o levemente deteriorada, si bien cerca de un 40% presentan un deterioro moderado o severo, siendo excepcional la presencia de FGe <15 ml/min/1,73 m².

Tabla 6. Función renal basal de la población.

FG según CKD-EPI	N = 2321
ml/min/1.73 m ²	67,1 ± 21,1
G1 FGe >90 ml/min/1.73 m ²	318 (13,4)
G2 FGe 89-60 ml/min/1.73 m ²	1160 (49,0)
G3a FGe 59-45 ml/min/1.73 m ²	254 (10,7)
G3b FGe 44-30 ml/min/1.73 m ²	462 (19,5)
G4 FGe 29-15 ml/min/1.73 m ²	123 (5,2)
G5 FGe <15 ml/min/1.73 m ²	4 (0,2)

FG = Filtrado glomerular expresado en ml/min/1.73 m². Los valores expresan media ± desviación estándar

6.1.1.3. Tratamiento farmacológico

Tal y como refleja la tabla 7 cerca del 60% de los pacientes estaban anticoagulados con AVK, de los cuales solo 9 estaban con warfarina mientras el resto se estaban con acenocumarol. Entre los ACOD el grupo más numeroso con un 18,4% fue el de apixabán seguido por rivaroxabán (11,8%) y después dabigatrán (9,3%) y edoxabán (2,2%). El 70,6% recibían tratamiento con IECAs/ARA II y algo más del 40% diurético de asa. Los pacientes con antialdosterónicos no alcanzaron el 10% y el consumo de AINES no alcanzó el 1%.

Tabla 7. Tratamiento farmacológico

Fármacos	N = 2321
Warfarina	9 (0,4)
Acenocumarol	1345 (57,9)
Dabigatrán	217 (9,3)
Rivaroxabán	273 (11,8)
Apixabán	426 (18,4)
Edoxabán	51 (2,2)
IECA/ARAII	1638 (70,6)
Antialdosterónicos	191 (8,2)
Diuréticos de asa	992 (42,7)
AINES	19 (0,8)

IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AINES= Antiinflamatorios no esteroideos. Los valores se expresan en media \pm desviación estándar y n (%).

6.1.2. Descripción de la población en función del tipo de tratamiento anticoagulante

6.1.2.1. Características clínicas y analíticas en función del tipo de tratamiento anticoagulante

En nuestra población, 1354 pacientes estaban anticoagulados con AVK (warfarina y acenocumarol) y 967 pacientes con ACOD representando este grupo el 40.9% del total (Tabla 8).

La edad media y el sexo fueron similares en ambos grupos de pacientes. Respecto a los FRCV existió una tendencia a presentar más HTA entre los pacientes que iniciaron ACODs, mientras que el tabaquismo fue más prevalente en el grupo que recibió AVK 10,7% frente a 7,1%, $p = 0,003$.

Entre las comorbilidades, la insuficiencia cardiaca, el ictus y/o AIT y los episodios previos de hemorragia mayor fueron más frecuentes en el grupo de los pacientes anticoagulados con ACOD, siendo la diferencia de porcentajes cercana al doble y estadísticamente significativa. Por otra parte, la hepatopatía es la única comorbilidad registrada con mayor representación en el grupo de AVK; 3.6% frente 0.7%, $p < 0.001$.

Tabla 8 de características clínicas de la población en función del tratamiento anticoagulante

Variables	AVK N = 1354	ACOD N = 967	p
Edad (años)	75 ± 10	76 ± 10	0,491
Mujeres	704 (52,0)	536 (55,4)	0,102
Raza Caucásica	1345 (99,3)	963 (99,6)	0,424
IMC (Kg/m ²)	30,5 ± 5,6	30,9 ± 16,2	0,344
Primer diagnóstico	1122 (82,9)	213 (22,0)	<0,001
Paroxística	668 (52,1)	411 (44,2)	<0,001
Factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión arterial	1157 (85,5)	852 (88,1)	0,064
Diabetes Mellitus	526 (38,8)	376 (38,6)	0,893
Fumador activo	145 (10,7)	69 (7,1)	0,003
Comorbilidades			
Cardiopatía Isquémica	255 (18,8)	202 (20,9)	0,219
Stent previo	148 (10,9)	123 (12,7)	0,186
Insuficiencia Cardiaca	308 (22,7)	256 (26,5)	0,039
Ictus y/o AIT	177 (13,1)	280 (29)	<0,001
Embolismo Periférico	11 (0,8)	11 (1,1)	0,425
Arteriopatía periférica	72 (5,3)	44 (4,6)	0,403
Hepatopatía	49 (3,6)	7 (0,7)	<0,001

	AVK	ACOD	
Variables	N = 1354	N = 967	p
EPOC y/o asma	135 (10,0)	120 (12,4)	0,064
Alcoholismo	48 (3,5)	21 (2,2)	0,055
Hemorragia mayor	63 (4,7)	113 (11,7)	<0,001
Neoplasia	177 (13,1)	136 (14,1)	0,490
Otros			
CHA2DS2 VASC (puntos)	3,9 ± 1,6	4,4 ± 1,7	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	13,4 ± 2,1	13,3 ± 1,8	1,166

AVK = Antagonistas de la vitamina K; ACOD = Anticoagulantes orales directos. IMC = Índice de masa corporal. EPOC enfermedad pulmonar obstructiva; AIT accidente isquémico transitorio. Los valores se expresan en media ± desviación estándar y n (%).

6.1.2.2. Función renal en función del tipo de tratamiento anticoagulante

La función renal medida por CKD-EPI fue similar en los pacientes con AVK y ACOD ($p > 0,05$), siendo la media superior a 60ml/min en ambos grupos (Tabla 9).

Tabla 9. Función renal en función del tratamiento anticoagulante

	AVK	ACOD	
Función renal	N = 1394	N = 967	p
FGe CKD-EPI (ml/min/1.73 m ²)	66,8 ± 21,3	67,6 ± 20,7	0,385
G1 FGe >90 ml/min/1.73 m ²	183 (13,1)	135 (13,9)	0,586
G2 FGe 89-60 ml/min/1.73 m ²	674 (48,2)	486 (50,1)	
G3a FGe 59-45 ml/min/1.73 m ²	148 (10,6)	106 (10,9)	
G3b FGe 44-30 ml/min/1.73 m ²	263 (18,2)	199 (20,5)	
G4 FGe 29-15 ml/min/1.73 m ²	83 (5,9)	40 (4,1)	
G5 FGe <15 ml/min/1.73 m ²	3 (0,2)	1 (0,1)	

AVK = Antagonistas de la vitamina K; ACOD = Anticoagulantes orales directos. FGe = Filtrado glomerular estimado expresado en ml/min/1.73 m². Los valores se expresan en media ± desviación estándar y n (%).

6.1.2.3. Tratamiento farmacológico en función del tipo de tratamiento anticoagulante

En un total de 48 pacientes no se consiguió registrar el tratamiento farmacológico. El uso de IECAS/ARA II no difirió en función del tratamiento anticoagulante. Sin

embargo, los pacientes que iniciaron ACOD estaban más frecuentemente tratados con diuréticos de asa y antialdosterónicos que los que recibieron AVK (45,3 y 9,8% respectivamente frente 39,8 y 6,9%, $p < 0,05$). El uso de AINEs fue infrecuente y similar a en ambos grupos de tratamiento (Tabla 10).

Tabla 10. Tratamiento de la población en función del tipo de tratamiento anticoagulante

Fármacos	AVK n = 1350	ACOD n = 963	P
IECA/ARAII	949 (70,3)	664 (69,0)	0,488
Antialdosterónicos	94 (7,0)	93 (9,7)	0,019
Diuréticos de asa	538 (39,9)	435 (45,2)	0,011
AINEs	8 (0,6)	10 (1,0)	0,230

AVK = Antagonistas de la vitamina K; ACOD = Anticoagulantes orales directos; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos. Los valores se expresan en media \pm desviación estándar y n (%).

6.1.3. Descripción de la población en función del tipo de ACOD

6.1.3.1. Características clínicas y analíticas en función del tipo de ACOD

La tabla 11 muestra las características clínicas y analíticas de la población en función del tipo de ACOD empleado. Los pacientes que recibieron apixabán fueron los que mayor porcentaje de comorbilidades presentaron, mientras que los que recibieron dabigatrán fueron los que menos. Por otro lado, los pacientes que recibieron edoxabán fueron de mayor edad y presentaron más frecuentemente de antecedentes de neoplasias. Por el contrario, este grupo (edoxabán) fue el que menos implante de stent o ictus y/o AIT presentaba previo al inicio de la anticoagulación.

Tabla 11. Características clínicas de la población en función del ACOD

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	
VARIABLES	N = 217	N = 273	N = 426	N = 51	p
Edad (años)	73 ± 11	76 ± 10	77 ± 9	78 ± 8	<0,001
Mujeres	119 (54,8)	152 (55,7)	239 (56,1)	26 (51,0)	0,914
Raza Caucásica	216 (99,5)	271 (99,3)	425 (99,8)	51 (100,0)	0,746
IMC (kg/m ²)	32,2 ± 2,4	30,6 ± 6,0	30,8 ± 7,6	27,8 ± 4,4	0,333
Primer diagnóstico	42 (19,4)	73 (26,7)	89 (20,9)	9 (17,6)	0,150
Paroxística	106 (49,1)	105 (43,4)	179 (42,2)	21 (43,8)	0,419
Factores de riesgo cardiovascular					
Hipertensión arterial	178 (82,0)	247 (90,5)	383 (89,9)	44 (86,3)	0,014
Diabetes Mellitus	76 (35,0)	93 (34,1)	185 (43,4)	19 (37,3)	0,051
Fumador activo	17 (7,8)	20 (7,3)	28 (6,6)	4 (7,8)	0,939
Comorbilidades					
Cardiopatía Isquémica	33 (15,2)	48 (17,6)	110 (25,8)	11 (21,6)	0,006
Stent previo	16 (7,4)	28 (10,3)	77 (18,1)	2 (3,9)	<0,001
Insuficiencia Cardíaca	57 (26,3)	47 (17,2)	138 (32,5)	14 (27,5)	<0,001
Ictus y/o AIT	56 (25,8)	64 (23,4)	145 (34,0)	15 (5,4)	0,015
Embolismo Periférico	5 (2,3)	3 (1,1)	3 (0,7)	0 (0,0)	0,269
Arteriopatía periférica	6 (2,8)	11 (4,0)	24 (5,6)	3 (5,9)	0,373
Hepatopatía	1 (0,5)	1 (0,4)	4 (0,9)	1 (2,0)	0,561
EPOC y/o asma	36 (16,6)	33 (12,1)	45 (10,6)	6 (11,8)	0,182
Alcoholismo	4 (1,8)	8 (2,9)	6 (1,4)	3 (5,9)	0,150
Hemorragia mayor	21 (9,7)	19 (7,0)	68 (16,0)	5 (9,8)	0,002
Neoplasia	25 (11,5)	30 (11,0)	70 (16,4)	11 (21,6)	0,054
Otros					
CHA2DS2 VASC	4,1 ± 1,9	4,2 ± 1,5	4,8 ± 1,7	4,6 ± 1,4	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	13,6 ± 1,8	13,4 ± 1,8	13,1 ± 1,9	12,9 ± 1,9	0,006

ACOD = Anticoagulantes orales directos; IMC = índice de masa corporal; AIT = Accidente isquémico transitorio; EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los valores se expresan en media ± desviación estándar y n (%).

6.1.3.2. Función renal en función del tipo de ACOD

La función renal de los pacientes que iniciaron dabigatrán fue la mejor, seguida de rivaroxabán, apixabán y edoxabán (Tabla 12, $p < 0,001$). Dabigatrán y rivaroxabán fueron los más empleados en pacientes con FGe >90 ml/min/m², mientras que apixabán fue el más empleado cuando el FGe era <45 ml/min/m².

Tabla 12. FG estimado de la población en función del ACOD

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	
Función renal	N = 217	N = 273	N = 426	N = 51	p
FGe CKD-EPI (ml/min/1.73 m ²)	74,1 ± 18,5	68,9 ± 21,7	64,1 ± 20,5	60,8 ± 18,2	<0,001
G1 FGe >90 ml/min/1.73 m ²	46 (21,1)	46 (16,8)	41 (9,6)	2 (3,9)	<0,001
G2 FGe 89-60 ml/min/1.73 m ²	118 (54,1)	130 (47,6)	211 (49,3)	27 (52,9)	
G3a FGe 59-45 ml/min/1.73 m ²	7 (3,2)	27 (9,9)	61 (14,3)	11 (21,6)	
G3b FGe 44-30 ml/min/1.73 m ²	42 (19,3)	58 (21,2)	90 (21,0)	9 (17,6)	
G4 FGe 29-15 ml/min/1.73 m ²	4 (1,8)	11 (4,0)	23 (5,4)	2 (3,9)	
G5 FGe <15 ml/min/1.73 m ²	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	

FGe = Filtrado glomerular estimado expresado en ml/min/1.73 m². Los valores expresan media ± desviación estándar. Los valores expresan media ± desviación estándar

6.1.3.3. Tratamiento farmacológico en función del tipo de ACOD

El tratamiento con IECAs/ARAII, antialdosterónicos y AINEs fue similar en todos los grupos de pacientes con distintos ACOD, mientras que el uso previo de diuréticos de asa fue más frecuente entre los pacientes que iniciaron apixabán (Tabla 13).

Tabla 13. Tratamientos de la población en función del tratamiento con ACOD

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	p
	N = 217	N = 273	N = 426	N = 51	
IECA/ARAII	139 (64,1)	192 (71,1)	299 (70,4)	34 (66,7)	0,317
Antialdosterónicos	19 (8,8)	29 (10,7)	39 (9,2)	6 (11,8)	0,816
Diuréticos de asa	87 (40,1)	99 (36,7)	226 (53,2)	23 (45,1)	<0,001
AINEs	1 (0,5)	3 (1,1)	5 (1,2)	1 (2,0)	0,748

ACOD = Anticoagulantes orales directos; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos. Los valores se expresan en media ± desviación estándar y n (%)

6.1.4. Descripción de la población en función de las categorías de FGe

6.1.4.1. Características clínicas y analíticas en función de la categoría de FGe

De los 2321 pacientes con datos de FGe por CKD-EPI los englobados en la categoría G2 conforman el grupo más numeroso representando un total de 1160 un 49,97% del total. En el otro extremo tan solo 4 pacientes estarían encuadrados en la categoría G5. En general, los pacientes con peor función renal presentaron peores características clínicas y mayor grado de comorbilidad, si bien el antecedente de consumo de tóxicos (tabaco o alcohol) fue mayor en aquellos sujetos con función renal más preservada (Tabla 14).

Tabla 14. Características clínicas y comorbilidades de la población en función del FGe

	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5	p
Variabes	N = 318	N = 1160	N = 254	N = 462	N = 123	N = 4	
Edad (años)	63 ± 10	76 ± 8	81 ± 6	79 ± 7	80 ± 7	77 ± 3	<0,001
Mujeres	133 (41,8)	602 (51,9)	144 (56,7)	282 (61,0)	77 (62,6)	2 (50,0)	<0,001
Raza Caucásica	311 (97,8)	1155 (99,6)	254 (100)	462 (100)	122 (99,2)	4 (100)	0,002
IMC (Kg/m ²)	31 ± 6	30 ± 5	30 ± 5	32 ± 23	31 ± 5	29 ± 2	0,115
Primer diagnóstico	174 (54,7)	667 (57,5)	139 (54,7)	275 (59,5)	77 (62,6)	3 (75)	0,282
Paroxística	169 (55,2)	543 (49,0)	108 (44,3)	204 (46,6)	55 (49,1)	0 (0,0)	0,055
Permanente	137 (44,8)	565 (51,0)	136 (55,7)	234 (53,4)	57 (50,9)	3 (100)	0,055
Factores de riesgo cardiovascular							
Hipertensión arterial	252 (79,2)	986 (85,0)	233 (91,7)	421 (91,1)	113 (91,9)	4 (100)	<0,001
Diabetes Mellitus	113 (35,5)	425 (36,6)	108 (42,5)	194 (42,0)	57 (46,3)	2 (50,0)	0,101
Fumador activo	66 (20,8)	102 (8,8)	17 (6,7)	27 (5,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	<0,001
Comorbilidades							
Cardiopatía Isquémica	40 (12,6)	215 (18,5)	65 (25,6)	102 (22,1)	35 (28,5)	0 (0,0)	<0,001
Stent previo	24 (7,5)	126 (10,9)	34 (13,4)	66 (14,3)	21 (17,1)	0 (0,0)	0,032
Insuficiencia Cardíaca	45 (14,2)	256 (22,1)	87 (34,3)	117 (25,3)	58 (47,2)	1 (25,0)	<0,001
Ictus y/o AIT	44 (13,1)	246 (21,2)	59 (23,2)	95 (20,6)	13 (10,6)	0 (0,0)	0,005
Embolismo Periférico	3 (0,9)	10 (0,9)	2 (0,8)	5 (1,1)	2 (1,6)	0 (0,0)	0,097
Arteriopatía periférica	14 (4,4)	48 (4,1)	20 (7,9)	24 (5,2)	10 (8,1)	0 (0,0)	0,023

	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5	
Hepatopatía	10 (3,1)	22 (1,9)	8 (3,1)	11 (2,4)	5 (4,1)	0 (0,0)	0,653
EPOC y/o asma	36 (11,3)	124 (10,7)	31 (12,2)	52 (11,3)	10 (8,1)	2 (50,0)	0,205
Alcoholismo	21 (6,6)	40 (3,4)	3 (1,2)	5 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001
Hemorragia mayor	16 (5,0)	83 (7,2)	25 (9,8)	37 (8,0)	15 (12,2)	0 (0,0)	0,152
Neoplasia	24 (7,5)	156 (13,4)	51 (20,1)	59 (12,8)	22 (17,9)	1 (25,0)	0,001
Otros							
CHA2DS2 VASC	1,9 ± 1,1	2,7 ± 1,0	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,0	3,5 ± 1,0	4,0 ± 0,8	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	14,1 ± 1,7	13,6 ± 2,0	12,4 ± 1,7	13,1 ± 1,7	11,6 ± 1,7	13,3 ± 2,0	<0,001

FG= Filtrado glomerular; IMC = índice de masa corporal; AIT = Accidente isquémico transitorio; EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Los valores se expresan en media ± desviación estándar y n (%).

6.1.4.2. Tratamiento farmacológico en función de las categorías de FGe

La tabla 15 resume los tratamientos concomitantes que recibían los pacientes antes de iniciar la anticoagulación en las distintas categorías. Tal y como se puede observar, el uso previo de IECAS/ARA II fue elevado en todas las categorías de FGe, aumentando de forma progresiva desde las categorías iniciales hasta la G3b para posteriormente caer en la G4 y G5. El uso de diuréticos también aumento de forma importante conforme los pacientes presentaban peor función renal (G1 24,5% a G5 100%, p <0,001), mientras que no se encontró asociación entre la prescripción de antialdosterónicos y AINES y la función renal de nuestra población (p >0,05).

Tabla 15. Tratamientos en función de la categoría de FGe

	G1	G2	G3a	G3b	G4	G5	
Fármacos	N = 318	N = 1160	N = 254	N = 462	N = 123	N = 4	P
IECA/ARAII	199 (62,6)	776 (67,3)	193 (76)	359 (77,9)	83 (67,5)	3 (75,0)	<0,001
Antialdosterónicos	29 (9,1)	90 (7,8)	28 (11,0)	30 (6,5)	10 (8,2)	0 (0,0)	0,489
Diuréticos de asa	78 (24,5)	440 (38,2)	149 (58,7)	208 (45,1)	94 (76,4)	4 (100)	<0,001
AINES	0 (0,0)	14 (1,2)	0 (0,0)	3 (0,7)	1 (0,8)	0 (0,0)	0,216

FG= Filtrado glomerular; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AINES= Antiinflamatorios no esteroideos. Los valores se expresan en media ± desviación estándar y n (%).

6.2. Análisis de la evolución de la función renal

6.2.1. Evolución de la función renal en la población general

6.2.1.1. Evolución de las medias de FGe a lo largo del seguimiento

La función renal de la población de estudio mostró un deterioro a lo largo del seguimiento de $67,1 \pm 21,1$ ml/min/1.73 m² basal a $63,7 \pm 23,6$ ml/min/1,73 m² a los 36 meses de seguimiento (Figura 8, todas las p de comparación basal y todos los puntos de corte de seguimiento <0,001).

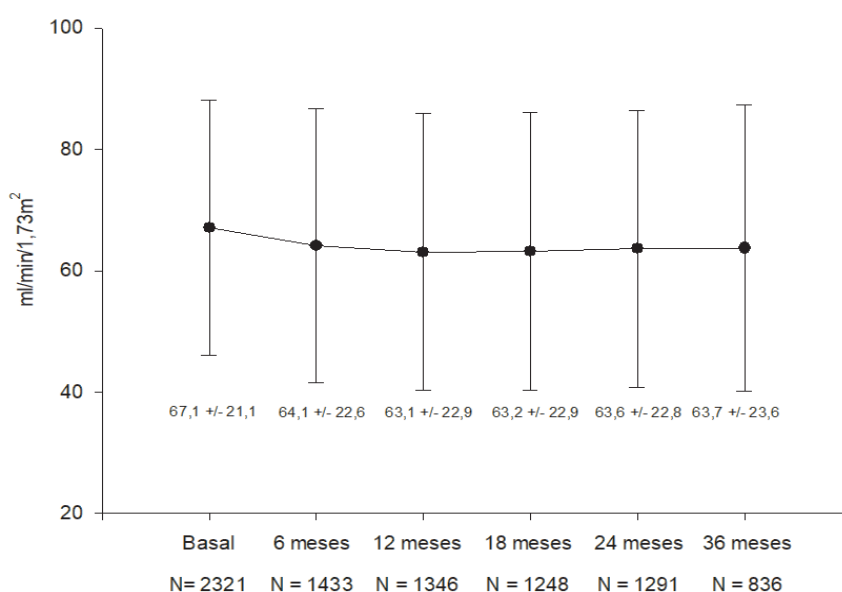


Fig. 8. Evolución de la función renal a lo largo del seguimiento en la población general. Los valores se expresan en media \pm desviación estándar. La N indica el número de pacientes con función renal disponible en cada momento del seguimiento.

6.2.1.2. Cambios absolutos y relativos de FGe a lo largo del seguimiento

Por otro lado, en la tabla 16 se muestra la magnitud absoluta y relativa de los cambios de la función renal a lo largo del seguimiento con respecto a la función renal basal. Se observa un descenso del FGe significativo desde los primeros 6 meses de seguimiento que aumenta a lo largo del seguimiento y alcanza $-4,6$ ml/min/1.73 m² y $-5,1\%$ a los 36 meses (todas las p de comparación para todos los puntos de corte de seguimiento <0,001).

Tabla 16. Cambios absolutos y relativos de la función renal a lo largo del seguimiento con respecto a la función renal basal

	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Tipo de cambio	N = 1414	N = 1326	N = 1227	N = 1272	N = 820
Δ Abs, ml/min/1,73 m ²	-1,5 \pm 12,9	-2,5 \pm 14,3	-2,8 \pm 14,7	-3,4 \pm 13,9	-4,6 \pm 15,6
Δ relativo, %	-0,7 \pm 24,1	-2,0 \pm 25,5	-2,6 \pm 26,7	-3,5 \pm 26,3	-5,1 \pm 27,3

Los valores se expresan en media \pm desviación estándar. Abs = absoluto. La N indica el número de pacientes con función renal disponible basalmente y en cada momento del seguimiento.

6.2.1.3. Variaciones significativas de la función renal a corto y medio plazo

Por último, en la figura 9 se observa un aumento progresivo del porcentaje de pacientes con deterioro de la función renal significativo (>20% de descenso del FGe) a lo largo del seguimiento, siendo del 17% a los 6 meses y del 26,5% a los 36 meses. Por el contrario, el porcentaje de sujetos en los que observamos una mejora de la función renal significativa (>20% de aumento del FGe) permanece en todo momento cercano al 13% y los que permanecen sin cambios bajan del 69,7% al 60,5% (p <0,001).

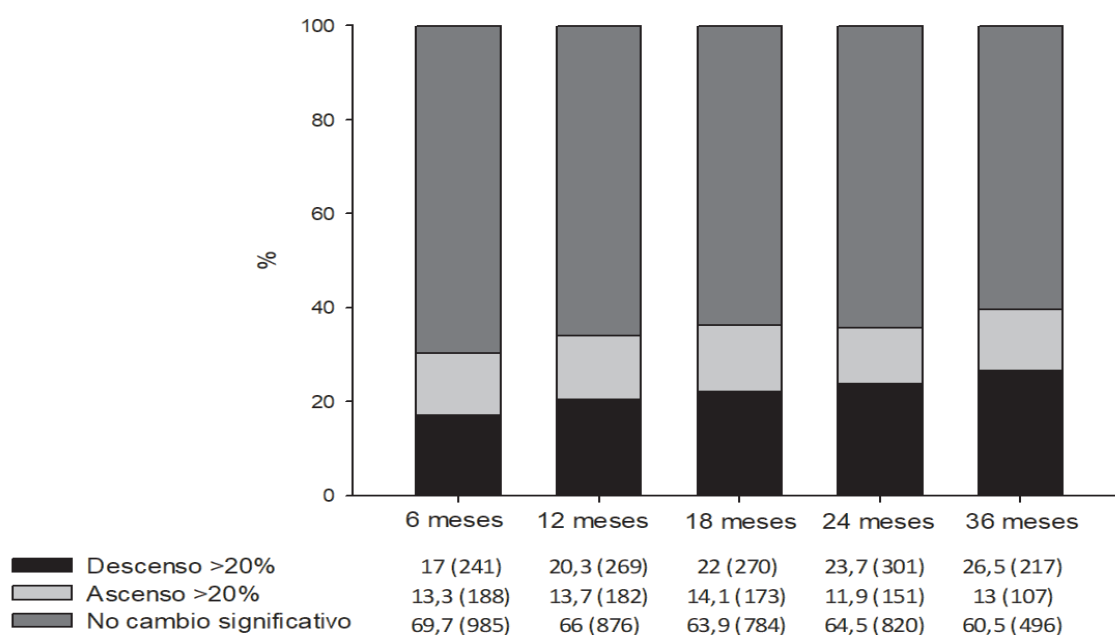


Fig. 9. Evolución del porcentaje de pacientes que presentan variaciones superiores al 20% de la función renal basal en el seguimiento. Los valores se expresan en número y %.

6.2.2. Factores determinantes del deterioro de la función renal

Tal y como se ha mostrado en el apartado anterior, el porcentaje de pacientes que presentó deterioro significativo de la función renal aumentó a lo largo del seguimiento: 17% (n = 241) a los 6 meses, 20,3% (n = 269) a los 12 meses, 22% (n = 270) a los 18 meses, 23,7% (n = 301) a los 24 meses y 26,5% (n = 217) a los 36 meses.

6.2.2.1. Factores determinantes del deterioro de la función renal a corto plazo

6.2.2.1.1. Características de la población en función de la aparición del deterioro de la función renal a corto plazo

En la tabla 17 vienen detalladas las características de la población en función de la aparición del deterioro de la función renal a los 6 y 12 meses de seguimiento. Los pacientes que presentaron deterioro de la función renal a corto plazo fueron de mayor edad, presentaron más frecuentemente DM y una tendencia a ser más hipertensos. Además tuvieron mayor número de comorbilidades como la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, antecedentes de sangrado mayor y neoplasias. A su vez, estos pacientes presentaron mayores puntuaciones CHA2DS2 VASC y peores datos analíticos (hemoglobina y FGe más bajos). Desde el punto de vista farmacológico los pacientes que presentaron deterioro de la función renal precoz recibieron con mayor frecuencia AVK y diuréticos de asa.

Tabla 17. Características de la población en función de la aparición del deterioro de la función renal a corto plazo

	Descenso FGe $\geq 20\%$ 6 meses			Descenso FGe $\geq 20\%$ 12 meses		
	Si N = 241	No N = 1173	p	Si N = 269	No N = 1058	p
Edad (años)	77 \pm 8	75 \pm 9	<0,001	77 \pm 8	75 \pm 9	<0,001
Mujeres	138 (57,3)	613 (52,3)	0,157	147 (54,6)	557 (52,6)	0,557
Raza Caucásica	241 (100)	1166 (99,4)	0,610	268 (99,6)	1052 (99,4)	0,695
IMC (Kg/m ²)	29,9 \pm 5,3	30,7 \pm 10,9	0,160	30,5 \pm 6,2	30,7 \pm 11,1	0,715
Primer diagnóstico	127 (52,7)	660 (56,3)	0,310	137 (50,9)	570 (53,9)	0,387
Paroxística	98 (42,6)	559 (49,9)	0,045	126 (49,2)	500 (49,5)	0,946
Factores de riesgo cardiovascular						
Hipertensión arterial	217 (90,0)	1009 (86,6)	0,096	244 (90,7)	917 (86,7)	0,076
Diabetes Mellitus	119 (49,4)	461 (39,3)	0,004	133 (49,4)	402 (38,0)	0,001
Fumador activo	19 (7,9)	114 (9,7)	0,373	18 (6,7)	100 (9,5)	0,158
Comorbilidades						
Cardiopatía Isquémica	68 (28,2)	241 (20,5)	0,009	75 (27,9)	218 (20,6)	0,011
Stent previo	43 (17,8)	142 (12,1)	0,017	46 (17,1)	136 (12,9)	0,072
Insuficiencia Cardíaca	95 (39,4)	291 (24,8)	<0,001	89 (33,1)	262 (24,8)	0,006
Ictus y/o AIT	53 (22,0)	226 (19,3)	0,333	62 (23,0)	188 (17,8)	0,049
Embolismo Periférico	4 (1,7)	12 (1,0)	0,399	4 (1,5)	10 (0,9)	0,441
Arteriopatía periférica	16 (6,6)	58 (4,9)	0,284	13 (4,8)	50 (4,7)	0,941
Hepatopatía	3 (1,2)	34 (2,9)	0,155	7 (2,6)	28 (2,6)	0,968
EPOC y/o asma	33 (13,7)	125 (10,7)	0,174	32 (11,9)	118 (11,2)	0,731
Alcoholismo	4 (1,7)	28 (2,4)	0,492	3 (1,7)	32 (3,0)	0,094
Hemorragia mayor	29 (9,5)	97 (8,3)	0,518	32 (11,9)	76 (7,2)	0,012
Neoplasia	45 (18,7)	180 (15,3)	0,199	53 (19,7)	154 (14,6)	0,039
Otros						
CHA2DS2 VASC (puntos)	4,8 \pm 1,5	4,1 \pm 1,6	<0,001	4,7 \pm 1,5	4,1 \pm 1,5	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	12,4 \pm 1,9	13,3 \pm 2,1	<0,001	12,4 \pm 1,8	13,5 \pm 2,0	<0,001
FGe (ml/(min/1,73 m ²))	42,6 \pm 17	68,8 \pm 20,5	<0,001	43,4 \pm 16,9	68,3 \pm 20,6	<0,001
Tratamiento farmacológico						
ACOD	118 (49,0)	499 (42,5)	0,068	142 (52,8)	472 (44,6)	0,017
IECA/ARAI	180 (74,7)	804 (68,9)	0,075	197 (73,5)	735 (69,7)	0,227
Antialdosterónicos	30 (12,4)	95 (8,1)	0,034	27 (10,1)	87 (8,3)	0,344
Diuréticos de asa	138 (57,3)	503 (43,1)	<0,001	138 (51,5)	449 (42,6)	0,009
AINES	2 (0,5)	6 (0,8)	0,558	2 (0,7)	6 (0,6)	0,737

FGe = filtrado glomerular estimado; IMC = índice de masa corporal; AIT= Accidente isquémico transitorio; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AINES= Antiinflamatorios no esteroideos. Los valores se expresan en media \pm desviación estándar y n (%).

6.2.2.1.2. Análisis de regresión logística binaria univariado para predecir el deterioro de la función renal a corto plazo

En la tabla 18 se muestra la magnitud de la asociación univariada entre las diferentes características de la población y la aparición de deterioro de la función renal a los 6 y 12 meses de seguimiento.

Tabla 18. Análisis de regresión logística binaria univariado para predecir el deterioro de la función renal a corto plazo

	Descenso FGe $\geq 20\%$ 6 meses			Descenso FGe $\geq 20\%$ 12 meses		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (años)	1,03	1,01-1,04	<0,001	1,03	1,01-1,04	<0,001
Sexo (mujer)	1,22	0,92-1,61	0,157	1,68	0,82-1,41	0,557
Raza Caucásica	-	-	-	1,52	0,18-12,75	0,695
IMC (Kg/m ²)	0,98	0,95-1,01	0,160	0,99	0,98-1,01	0,715
Primer diagnóstico	0,86	0,65-1,14	0,310	0,88	0,68-1,62	0,387
Paroxística	1,70	1,28-2,27	0,045	1,01	0,76-1,32	0,946
Factores de riesgo cardiovascular						
Hipertensión arterial	1,47	0,93-2,31	0,096	1,50	0,95-2,34	0,076
Diabetes Mellitus	1,50	1,14-1,99	0,004	1,59	1,21-2,08	0,001
Fumador activo	0,79	0,47-1,3	0,373	0,68	0,40-1,15	0,158
Comorbilidades						
Cardiopatía Isquémica	1,52	1,11-2,08	0,009	1,49	1,09-2,02	0,011
Stent previo	1,57	1,08-2,29	0,017	1,39	0,97-2,01	0,072
Insuficiencia Cardíaca	1,97	1,47-2,63	<0,001	1,50	1,12-2,00	0,006
Ictus y/o AIT	1,18	0,43-1,65	0,333	1,38	1,00-1,91	0,049
Embolismo Periférico	1,63	0,52-5,10	0,399	1,58	0,49-5,08	0,441
Arteriopatía periférica	1,36	0,77-2,42	0,284	1,02	0,54-1,91	0,941
Hepatopatía	0,42	0,13-1,38	0,155	0,98	0,42-2,27	0,968
EPOC y/o asma	1,33	0,88-2,00	0,174	1,07	0,71-1,63	0,731
Alcoholismo	0,69	0,24-1,98	0,492	0,36	0,11-1,19	0,094
Hemorragia mayor	1,17	0,72-1,88	0,518	1,74	1,12-2,7	0,012
Neoplasia	1,26	0,88-1,81	0,199	1,44	1,01-2,03	0,039

	Descenso FGe $\geq 20\%$ 6 meses			Descenso FGe $\geq 20\%$ 12 meses		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Otros						
CHA2DS2 VASC (puntos)	1,27	1,17-1,38	<0,001	1,27	1,17-1,38	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	0,78	0,72-0,84	<0,001	0,75	0,70-0,81	<0,001
FGe (ml/(min/1,73 m ²))	0,93	0,93-0,94	<0,001	0,94	0,93-0,94	<0,001
Tratamiento farmacológico						
ACOD	1,29	0,98-1,71	0,068	1,38	1,06-1,81	0,017
IECA/ARAII	1,33	0,97-1,82	0,075	1,20	0,89-1,62	0,227
Antialdosterónicos	1,60	1,03-2,48	0,034	1,24	0,79-1,96	0,344
Diuréticos de asa	1,76	1,33-2,34	<0,001	1,43	1,09-1,87	0,009
AINES	1,61	0,32-8,05	0,558	1,31	0,26-6,56	0,737

OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza. FGe = filtrado glomerular estimado; IMC = índice de masa corporal; AIT= Accidente isquémico transitorio; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. AVK = Antagonistas de la vitamina K; ACOD = Anticoagulantes orales directos; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos

6.2.2.1.3. Análisis de regresión logística binaria multivariado para predecir el deterioro de la función renal a corto plazo

Tras los análisis univariados, se realizó un análisis de regresión logística binaria multivariado para identificar los factores determinantes del deterioro de la función renal a corto plazo (6 y 12 meses de seguimiento). Para ello se incluyeron las variables asociadas de forma estadísticamente significativa en el análisis univariado y también las que fueron consideradas a priori como relevantes para el ajuste por parte del investigador.

La puntuación CHA2DS2 VASC y la hemoglobina fueron predictores independientes del deterioro de la función renal tanto a 6 como a 12 meses, mientras la insuficiencia cardíaca lo fue para 6 meses y el sexo y el FGe para 12 meses (Tabla 19).

Tabla 19. Análisis de regresión logística binaria multivariado para predecir el deterioro de la función renal a corto plazo

	Descenso FGe $\geq 20\%$ 6 meses ¹			Descenso FGe $\geq 20\%$ 12 meses ²		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Sexo (mujer)				0,72	0,54-0,97	0,032
Insuficiencia Cardíaca	1,45	1,05-2,00	0,023			
CHA2DS2 VASC (\times puntos)	1,14	1,03-1,25	0,012	1,25	1,14-1,38	<0,001
Hemoglobina (\times g/dl)	0,82	0,76-0,89	<0,001	0,75	0,69-0,81	<0,001
FGe (\times ml/min/1,73 m ²)				1,01	1,01-1,02	0,001

OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza y FGe = filtrado glomerular estimado.

¹Ajustado por edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, ictus y/o accidente isquémico transitorio, sangrado mayor, filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m²), tipo de anticoagulante, IECAS/ARAI, antialdosterónicos y diuréticos de asa.

²Ajustado por edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ictus y/o accidente isquémico transitorio, sangrado mayor, tipo de anticoagulante, IECAS/ARAI, antialdosterónicos y diuréticos de asa.

6.2.2.2. Factores determinantes del deterioro de la función renal a medio plazo

6.2.2.2.1. Características de la población en función de la aparición del deterioro de la función renal a medio plazo

Para el estudio de los factores determinantes del deterioro de la función renal a medio plazo se analizaron los cambios de los FGe a 18, 24 y 36 meses. Sin embargo, de cara a simplificar la presentación de los resultados y facilitar la comprensión de estos, en el siguiente apartado solo incluimos los análisis realizados con los FGe a 18 y 36 meses. Previo a esto comprobamos que los resultados a 24 meses no aportaban información adicional sobre los otros dos puntos de corte.

En la tabla 20 vienen detalladas las características de la población en función de la aparición del deterioro de la función renal a los 18 y 36 meses de seguimiento. De forma similar al deterioro a corto plazo, los pacientes que presentaron deterioro de la función renal a medio plazo fueron de mayor edad, presentaron más frecuentemente FRCV y un mayor número de comorbilidades como la cardiopatía isquémica, insufi-

ciencia cardíaca, enfermedad arterial periférica y antecedentes de sangrado mayor. A su vez, estos pacientes presentaron mayores puntuaciones CHA2DS2 VASC y peores datos analíticos (hemoglobina y FGe más bajos). Desde el punto de vista farmacológico los pacientes que presentaron deterioro de la función renal a medio plazo recibieron con mayor frecuencia IECAS/ARAII y diuréticos de asa. Al contrario del análisis a corto plazo, no hubo diferencias en cuanto al tipo anticoagulante y el deterioro de la función renal a medio plazo.

Tabla 20. Características de la población en función de la aparición del deterioro de la función renal a medio plazo

	Descenso FGe $\geq 20\%$ 18 meses			Descenso FGe $\geq 20\%$ 36 meses		
	Si N = 270	No N = 957	p	Si N = 217	No N = 603	p
Edad (años)	77 \pm 8	74 \pm 9	<0,001	76 \pm 7	73 \pm 9	<0,001
Mujeres	145 (53,7)	511 (53,4)	0,929	108 (49,8)	335 (55,6)	0,143
Raza Caucásica	270 (100,0)	950 (99,3)	-	214 (98,6)	600 (99,5)	0,209
IMC (Kg/m ²)	30,3 \pm 5,4	31,0 \pm 12,5	0,411	30,3 \pm 5,6	32,1 \pm 19,9	0,121
Primer diagnóstico	153 (56,7)	540 (56,4)	0,944	119 (54,8)	361 (59,9)	0,198
Paroxística	129 (50,2)	466 (50,9)	0,835	106 (51,2)	313 (53,5)	0,569
Factores de riesgo cardiovascular						
Hipertensión arterial	249 (92,2)	835 (87,3)	0,026	198 (91,2)	512 (84,9)	0,020
Diabetes Mellitus	146 (54,1)	363 (37,9)	<0,001	105 (48,4)	218 (36,2)	0,002
Fumador activo	23 (8,5)	93 (9,7)	0,54	24 (11,1)	58 (9,6)	0,549
Comorbilidades						
Cardiopatía Isquémica	79 (29,3)	179 (18,7)	<0,001	57 (26,3)	96 (15,9)	0,001
Stent previo	51 (18,9)	107 (11,2)	0,001	35 (16,1)	62 (10,3)	0,023
Insuficiencia Cardíaca	98 (36,3)	204 (21,3)	<0,001	74 (34,1)	113 (18,7)	<0,001
Ictus y/o AIT	56 (20,7)	171 (17,9)	0,284	40 (18,4)	105 (17,4)	0,736
Embolismo Periférico	2 (0,7)	13 (1,4)	0,422	2 (0,9)	5 (0,8)	0,899
Arteriopatía periférica	25 (9,3)	36 (3,8)	<0,001	19 (8,8)	28 (4,6)	0,028
Hepatopatía	7 (2,6)	25 (2,6)	0,986	2 (0,9)	16 (2,7)	0,154
EPOC y/o asma	33 (12,2)	105 (11,0)	0,566	27 (12,4)	63 (10,4)	0,421
Alcoholismo	7 (2,6)	24 (2,5)	0,938	6 (2,8)	16 (2,7)	0,930

	Descenso FGe $\geq 20\%$ 18 meses			Descenso FGe $\geq 20\%$ 36 meses		
	Si N = 270	No N = 957	p	Si N = 217	No N = 603	p
Hemorragia mayor	30 (11,1)	69 (7,2)	0,039	24 (11,1)	37 (6,1)	0,019
Neoplasia	46 (17,0)	134 (14,0)	0,214	31 (14,3)	68 (11,3)	0,244
Otros						
CHA2DS2 VASC (puntos)	4,7 \pm 1,5	4,0 \pm 1,5	<0,001	4,5 \pm 1,5	3,8 \pm 1,5	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	12,6 \pm 1,8	13,4 \pm 2,0	<0,001	12,9 \pm 2,0	13,6 \pm 1,8	<0,001
FGe (ml(min/1,73 m ²))	42,6 \pm 16,4	69,1 \pm 20,4	<0,001	44,0 \pm 17,1	71,1 \pm 20,2	0,005
Tratamiento farmacológico						
ACOD	121 (44,8)	408 (42,6)	0,523	92 (42,4)	239 (36,6)	0,477
IECA/ARAI	207 (77,0)	676 (70,9)	0,049	107 (78,3)	407 (68,1)	0,005
Antialdosterónicos	33 (12,3)	81 (8,5)	0,061	22 (10,6)	46 (7,7)	0,192
Diuréticos de asa	145 (53,9)	387 (40,6)	<0,001	121 (55,8)	222 (37,1)	<0,001
AINES	2 (0,7)	9 (0,9)	0,762	2 (0,9)	5 (0,8)	0,903

FGe = filtrado glomerular estimado; IMC = índice de masa corporal; AIT= Accidente isquémico transitorio; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AINES= Antiinflamatorios no esteroideos. Los valores se expresan en media \pm desviación estándar y n (%).

6.2.2.2.2. Análisis de regresión logística binaria univariado para predecir el deterioro de la función renal a medio plazo

En la tabla 21 se muestra la magnitud de la asociación univariada entre las diferentes características de la población y la aparición de deterioro de la función renal a los 18 y 36 meses de seguimiento.

Tabla 21. Análisis de regresión logística binaria univariado para predecir el deterioro de la función renal a medio plazo

	Descenso FGe $\geq 20\%$ 18 meses			Descenso FGe $\geq 20\%$ 36 meses		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (años)	1,03	1,02-1,056	<0,001	1,04	1,02-1,06	<0,001
Sexo (mujeres)	1,01	0,77-1,32	0,929	0,79	0,58-1,08	0,143
Raza Caucásica	-	-	-	0,35	0,07-1,78	0,209
IMC (Kg/m ²)	0,99	0,96-1,01	0,411	0,97	0,95-1,00	0,121
Primer diagnóstico	1,01	0,76-1,32	0,944	0,81	0,59-1,11	0,198
Paroxística	1,03	0,78-1,35	0,835	1,09	0,79-1,50	0,569
Factores de riesgo cardiovascular						
Hipertensión arterial	1,73	1,06-2,81	0,026	1,85	1,10-3,11	0,020
Diabetes Mellitus	1,92	1,46-2,53	<0,001	1,65	1,21-2,26	0,002
Fumador activo	0,86	0,53-1,39	0,54	1,16	0,70-1,92	0,549
Comorbilidades						
Cardiopatía Isquémica	1,79	1,32-2,44	<0,001	1,88	1,29-2,73	0,001
Stent previo	1,85	1,28-2,66	0,001	1,67	1,07-2,62	0,023
Insuficiencia Cardíaca	2,10	1,57-2,81	<0,001	2,24	1,58-3,17	<0,001
Ictus y/o AIT	1,20	0,85-1,68	0,284	1,07	0,71-1,60	0,736
Embolismo Periférico	1,54	0,12-2,41	0,422	1,11	0,21-5,77	0,899
Arteriopatía periférica	2,61	1,53-4,43	<0,001	1,97	1,07-3,60	0,028
Hepatopatía	0,99	0,42-2,32	0,986	0,34	0,07-1,49	0,154
EPOC y/o asma	1,13	0,74-1,71	0,566	1,21	0,75-1,96	0,421
Alcoholismo	1,03	0,44-2,42	0,938	1,04	0,40-2,70	0,930
Hemorragia mayor	1,60	1,02-2,52	0,039	1,90	1,11-3,26	0,019
Neoplasia	1,26	0,87-1,81	0,214	1,31	0,83-2,07	0,244
Otros						
CHA2DS2 VASC (puntos)	1,33	1,21-1,45	<0,001	1,30	1,18-1,45	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	0,78	0,72-0,84	<0,001	0,82	0,75-0,89	<0,001
FGe (ml(min/1,73 m ²))	0,93	0,92-0,94	<0,001	1,69	1,17-2,44	0,005
Tratamiento farmacológico						
ACOD	1,09	0,83-1,43	0,523	1,12	0,81-1,53	0,477
IECA/ARAI	1,37	1,00-1,88	0,049	1,69	1,17-2,44	0,005
Antialdosterónicos	1,50	0,98-2,31	0,061	1,42	0,83-2,40	0,192
Diuréticos de asa	1,71	1,30-2,25	<0,001	2,13	1,55-2,92	<0,001
AINES	0,78	0,16-3,67	0,762	1,10	0,21-5,75	0,903

OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza. FGe = filtrado glomerular estimado; IMC = índice de masa corporal; AIT= Accidente isquémico transitorio; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. AVK = Antagonistas de la vitamina K; ACOD = Anticoagulantes orales directos; IECA= Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II= Antagonistas de los receptores de la angiotensina II; AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos.

6.2.2.2.3. Análisis de regresión logística binaria multivariado para predecir el deterioro de la función renal a medio plazo

Tras los análisis univariados, se realizó un análisis de regresión logística binaria multivariado para identificar los factores determinantes del deterioro de la función renal a medio plazo (18 y 36 meses de seguimiento). Al igual que en los análisis a corto plazo, se incluyeron las variables asociadas de forma estadísticamente significativa en el análisis univariado y también las que fueron consideradas a priori como relevantes para el ajuste por parte del investigador.

En este caso la edad, la hemoglobina y el FGe fueron predictores independientes del deterioro de la función renal tanto a 18 como a 36 meses. Por otro lado, el sexo masculino, las puntuaciones elevadas de CHA2DS2 VASC, el uso de diuréticos de asa

Tabla 22. Análisis de regresión logística binaria multivariado para predecir el deterioro de la función renal a medio plazo

	Descenso FGe $\geq 20\%$ 18 meses			Descenso FGe $\geq 20\%$ 36 meses		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (\times año)	1,04	1,02-1,06	<0,001	1,03	1,01-1,05	0,036
Sexo (mujer)				0,48	0,34-0,68	<0,001
Diabetes mellitus	1,70	1,28-2,27	<0,001			
Cardiopatía isquémica	1,59	1,14-2,19	0,006			
Insuficiencia Cardíaca	1,79	1,31-2,44	<0,001			
Ictus y/o AIT				1,96	1,14-3,45	0,015
CHA2DS2 VASC (\times puntos)				1,38	1,16-1,63	<0,001
Hemoglobina (\times g/dl)	0,85	0,79-0,92	<0,001	0,87	0,79-0,95	0,003
FGe (\times ml/min/1,73 m ²)	1,01	1,01-1,02	0,008	1,01	1,01-1,02	0,006
Diuréticos de asa				1,69	1,19-2,40	0,004

OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza; AIT = accidente isquémico transitorio y FGe = filtrado glomerular estimado.

¹Ajustado por sexo, hipertensión arterial, ictus y/o accidente isquémico transitorio, sangrado mayor, escala CHA2DS2 VASC (puntos), tipo de anticoagulante, IECAS/ARAI, antialdosterónicos y diuréticos de asa.

²Ajustado por edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, sangrado mayor, tipo de anticoagulante, IECAS/ARAI y antialdosterónicos.

y la presencia de comorbilidades como la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca y la enfermedad cerebrovascular también fueron predictores de deterioro de la función renal a medio plazo (Tabla 22).

6.2.3. Evolución de la función renal en relación con el tipo de tratamiento anticoagulante

A continuación, mostramos los resultados de la evolución de la función renal en función del tipo de tratamiento anticoagulante a lo largo de todo el periodo de seguimiento. Para ello mostramos la evolución de la media del FGe en ambos grupos de tratamiento, así como la comparativa entre los cambios absolutos y relativos de los FGe, y el porcentaje de aparición de deterioro de la función renal significativo con respecto al FGe basal.

6.2.3.1. Evolución de las medias de FGe en función del tratamiento anticoagulante

Tal y como se observa en la figura 10, la evolución de las medias de FGe a lo largo del periodo de estudio fue similar en ambos grupos de tratamiento ($p > 0,05$ para todas las comparaciones).

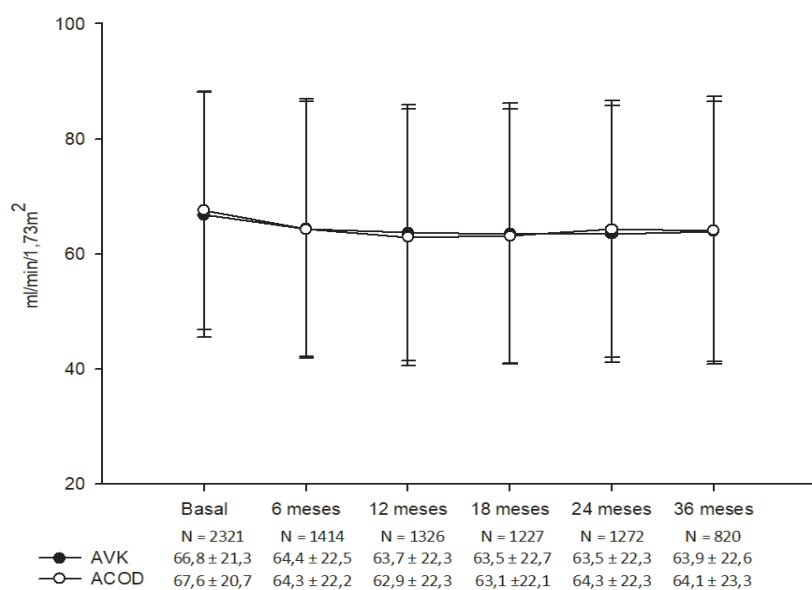


Fig. 10. Evolución de las medias de FGe en función del tratamiento anticoagulante.

6.2.3.2. Cambios absolutos y relativos de FGe en función del tratamiento anticoagulante

En las tablas 23 y 24 se detallan los cambios absolutos y relativos de los FGe en función del tipo de anticoagulante. Los cambios absolutos y relativos del FGe a corto plazo fueron diferentes en ambos grupos de tratamiento, mientras que a medio plazo no se observaron diferencias significativas.

Tal y como se observa en las tablas, a los 6 y 12 meses de seguimiento, los pacientes que recibieron ACOD frente a los que recibieron AVK experimentaron descensos absolutos y relativos del FGe de mayor magnitud.

Tabla 23. Cambios absolutos de la función renal a lo largo del seguimiento con respecto a la función renal basal en función del tratamiento anticoagulante

Seguimiento	AVK		ACOD		p
	N	ml/min/1,73 m ²	N	ml/min/1,73 m ²	
6 meses	797	-0,7 ± 13,1	617	-2,7 ± 12,7	0,003
12 meses	712	-1,6 ± 13,6	614	-3,6 ± 14,9	0,010
18 meses	698	-2, ± 14,9	529	-3,3 ± 14,4	0,321
24 meses	716	-3,4 ± 14,2	556	-3,4 ± 13,6	0,953
36 meses	489	-4,3 ± 15,6	331	-5,1 ± 15,6	0,491

Los valores se expresan en media ± desviación estándar. La N indica el número de pacientes con función renal disponible basalmente y en cada momento del seguimiento.

Tabla 24. Cambios relativos de la función renal a lo largo del seguimiento con respecto a la función renal basal en función del tratamiento anticoagulante

Seguimiento	AVK		ACOD		N
	N	%	N	%	
6 meses	797	-0,8 ± 25,6	617	-2,6 ± 21,8	0,007
12 meses	712	-0,5 ± 26,1	614	-3,8 ± 24,6	0,020
18 meses	698	-1,9 ± 28,0	529	-3,4 ± 24,8	0,359
24 meses	716	-3,3 ± 28,4	556	-3,8 ± 23,2	0,702
36 meses	489	-4,4 ± 27,6	331	-2,6 ± 21,8	0,007

Los valores se expresan en media ± desviación estándar. La N indica el número de pacientes con función renal disponible basalmente y en cada momento del seguimiento.

6.2.3.3. Variaciones significativas de la función renal en función del tratamiento anticoagulante

Al igual que observamos con el descenso absoluto y relativo del FGe, el porcentaje de pacientes que presentó deterioro significativo de la función renal (descenso del FGe $\geq 20\%$) a corto plazo fue superior en aquellos que recibieron ACOD, mientras que a medio plazo no se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento anticoagulante.

Tabla 25. Variaciones significativas de la función renal en función del tratamiento anticoagulante

Seguimiento	AVK		ACOD		p
	N	N (%)	N	N (%)	
6 meses	797	123 (15,4)	617	118 (19,1)	0,067
12 meses	712	127 (17,8)	614	142 (23,1)	0,016
18 meses	698	149 (21,3)	529	121 (22,9)	0,523
24 meses	716	165 (23,0)	556	136 (24,5)	0,556
36 meses	489	125 (25,6)	331	92 (27,8)	0,477

Los valores se expresan en número y porcentaje. La N indica el número de pacientes con función renal disponible basalmente y en cada momento del seguimiento.

6.2.3.4. Análisis de regresión logística binaria para evaluar el efecto del tipo de anticoagulante y el deterioro significativo de la función renal

La tabla 26 se muestra los resultados de los análisis de regresión logística univariados y multivariados que evalúan el efecto del tipo de tratamiento anticoagulante y la aparición de deterioro de la función renal a lo largo del seguimiento, objetivándose la ausencia de asociación independiente entre el tipo de tratamiento y la aparición del evento renal en cualquier momento del seguimiento.

Tabla 26. Análisis de regresión logística binaria para evaluar el efecto del tipo de anticoagulante y el deterioro de la función renal

Seguimiento	Univariado			Multivariado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
6 meses	1,29	0,98-1,71	0,067	1,26	0,94-1,69	0,125
12 meses	1,39	1,06-1,82	0,016	1,29	0,97-1,74	0,177
18 meses	1,09	0,83-1,43	0,523	0,94	0,69-1,26	0,665
24 meses	1,08	0,83-1,40	0,556	0,96	0,73-1,28	0,797
36 meses	1,12	0,82-1,54	0,477	1,10	0,78-1,56	0,582

OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza. Ajustado por edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca; ictus y/o accidente isquémico transitorio, sangrado mayor; CHA2DS2 VASC (puntos); hemoglobina (g/dL); filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m²), tipo de anticoagulante, IECAS/ARAI, antialdosterónicos y diuréticos de asa.

6.2.4. Evolución de la función renal en relación con el tipo de ACOD

6.2.4.1. Evolución de la media de FGe en función del tipo de ACOD

Para realizar los análisis de la evolución de la función renal en función del tipo de ACOD, se excluyeron los pacientes bajo tratamiento con edoxabán debido a que fueron pocos los que recibieron este agente y su seguimiento fue significativamente inferior al resto (no disponíamos de datos respecto al seguimiento a medio plazo debido a su posterior comercialización).

En la figura 11 se muestra la evolución de las medias de FGe a lo largo del periodo de estudio, objetivándose diferencias significativas entre los FGe en función del tipo de ACOD a lo largo de todo el seguimiento ($p < 0,05$ para todas las comparaciones de medias en los distintos puntos de corte). En general, los pacientes que recibieron dabigatrán presentaron la mejor función renal a lo largo de todo el periodo de seguimiento, mientras que los que recibieron apixabán presentaron las cifras más bajas de FGe.

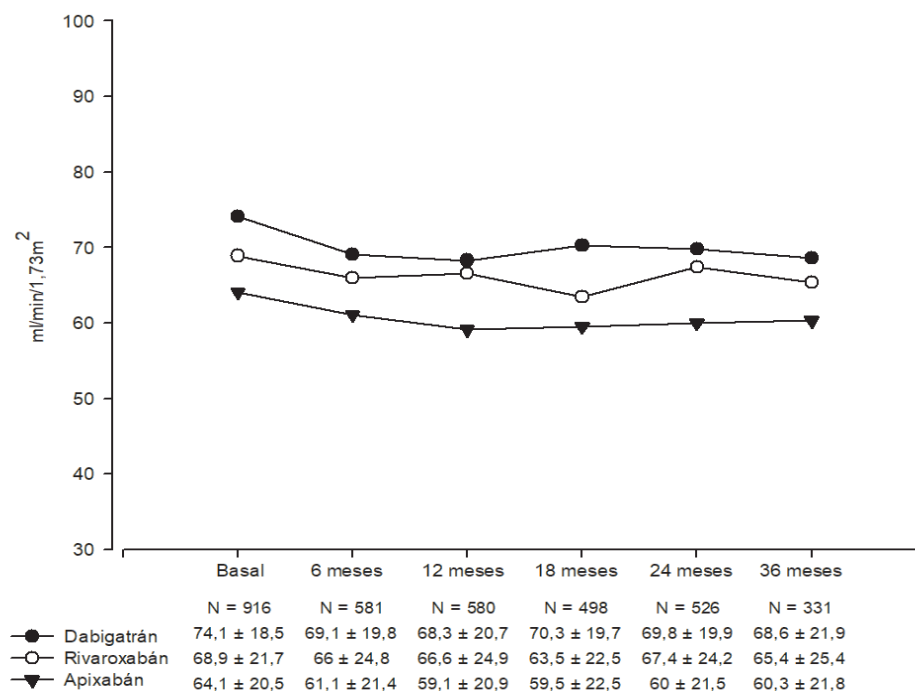


Fig. 11. Evolución de la media de FGe en función del tipo de ACOD.

6.2.4.2. Cambios absolutos y relativos del FGe en función del tipo de ACOD

Tal y como se observa en las tablas 27 y 28, no existieron diferencias significativas en los cambios absolutos y relativos de FGe en función del tipo de ACOD empleado.

Tabla 27. Cambios absolutos de la función renal a lo largo del seguimiento con respecto a la función renal basal en función del tipo de ACOD

Seguimiento	Dabigatrán		Rivaroxabán		Apixabán		p
	N	ml/min/1,73 m ²	N	ml/min/1,73 m ²	N	ml/min/1,73 m ²	
6 meses	127	-4,1 ± 12,1	167	-3,8 ± 12,7	287	-2,1 ± 12,9	0,233
12 meses	140	-3,8 ± 14,6	159	-4,3 ± 15,5	281	-4,0 ± 15,1	0,961
18 meses	111	-3,9 ± 13,8	151	-3,7 ± 13,9	236	-3,4 ± 15,1	0,956
24 meses	119	-3,7 ± 12,9	163	-3,5 ± 13,6	244	-3,8 ± 14,0	0,980
36 meses	86	-5,0 ± 14,5	108	-5,2 ± 13,8	137	-4,9 ± 17,5	0,987

Los valores se expresan en media ± desviación estándar. La N indica el número de pacientes con función renal disponible basalmente y en cada momento del seguimiento.

Tabla 28. Cambios relativos de la función renal a lo largo del seguimiento con respecto a la función renal basal en función del tipo de ACOD

Seguimiento	Dabigatrán		Rivaroxabán		Apixabán		p
	N	%	N	%	N	%	
6 meses	127	-5,1 ± 17,3	167	-4,7 ± 20,1	287	-1,5 ± 24,3	0,165
12 meses	140	-4,5 ± 23,7	159	-4,6 ± 24,3	281	-3,9 ± 25,6	0,951
18 meses	111	-3,9 ± 23,6	151	-4,3 ± 23,4	236	-3,7 ± 26,1	0,971
24 meses	119	-4,2 ± 19,6	163	-4,2 ± 21,6	244	-4,5 ± 25,2	0,986
36 meses	86	-6,6 ± 21,6	108	-7,7 ± 24,7	137	-4,7 ± 31,4	0,674

Los valores se expresan en media ± desviación estándar. La N indica el número de pacientes con función renal disponible basalmente y en cada momento del seguimiento.

6.2.4.3. Variaciones significativas de la función renal en función del tipo de ACOD

El porcentaje de aparición de deterioro de la función renal significativo aumento a lo largo del seguimiento si bien no se observaron diferencias significativas en función del tipo de ACOD empleado (Tabla 29).

Tabla 29. Deterioro de la función renal significativo (descenso $\geq 20\%$ FGe) a lo largo del seguimiento en función del tipo de ACOD

Seguimiento	Dabigatrán		Rivaroxabán		Apixabán		p
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
6 meses	127	21 (16,5)	167	38 (22,8)	287	55 (19,2)	0,398
12 meses	140	26 (18,6)	159	40 (25,2)	281	72 (25,6)	0,248
18 meses	111	25 (22,5)	151	36 (23,8)	236	57 (24,2)	0,945
24 meses	119	35 (21,5)	163	27 (22,7)	244	69 (28,3)	0,244
36 meses	86	25 (23,1)	108	26 (30,2)	137	41 (29,9)	0,422

Los valores se expresan en número y porcentaje. La N indica el número de pacientes con función renal disponible basalmente y en cada momento del seguimiento.

6.2.4.4. Análisis de regresión logística binaria para evaluar el efecto del tipo de ACOD y el deterioro de la función renal

Tal y como se observa en las tablas 30 y 31, el tipo de ACOD no se asoció con la aparición de deterioro de la función renal a lo largo del seguimiento.

Tabla 30. Análisis de regresión logística binaria univariado para evaluar el efecto del tipo de ACOD y el deterioro de la función renal

Seguimiento	Dabigatrán			Rivaroxabán		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
6 meses	0,84	0,48-1,45	0,524	1,24	0,78-1,98	0,361
12 meses	0,66	0,40-1,09	0,108	0,98	0,62-1,53	0,914
18 meses	0,91	0,53-1,56	0,739	0,98	0,61-1,59	0,944
24 meses	0,74	0,45-1,24	0,258	0,69	0,44-1,11	0,124
36 meses	0,71	0,39-1,26	0,236	1,02	0,56-1,83	0,961

OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza. OR expresadas con respecto al ACOD tomado de referencia: apixabán.

Tabla 31. Análisis de regresión logística binaria multivariado para evaluar el efecto del tipo de ACOD y el deterioro de la función renal

Seguimiento	Dabigatrán			Rivaroxabán		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
6 meses	1,05	0,58-1,89	0,875	1,63	0,97-1,72	0,650
12 meses	0,74	0,43-1,26	0,269	1,09	0,67-1,77	0,773
18 meses	1,18	0,66-2,12	0,584	1,22	0,72-2,07	0,460
24 meses	0,94	0,54-1,63	0,820	0,87	0,53-1,44	0,581
36 meses	1,55	0,79-3,05	0,201	0,78	0,41-1,48	0,441

OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza. OR expresadas con respecto al ACOD tomado de referencia: apixabán. Ajustado por edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca; ictus y/o accidente isquémico transitorio, sangrado mayor, CHA2DS2 VASC (puntos); hemoglobina (g/dL); filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73m²), tipo de anticoagulante, IECAS/ARAI, antialdosterónicos y diuréticos de asa.

7. DISCUSIÓN

La FA es la arritmia con relevancia clínica más frecuente y la ERC afecta aproximadamente al 10% de la población mundial. Ambas constituyen un problema sanitario en nuestro medio tanto por la morbimortalidad asociada que conllevan como por el coste que supone su tratamiento. La aparición de eventos tromboembólicos en estos pacientes está determinada por los factores propios de la FA a los que se añaden las alteraciones provocadas por la ERC. Por todo ello resulta interesante conocer qué pacientes presentan deterioro de la función renal y cuáles son los factores que nos ayudarían a predecir la progresión de la misma en pacientes con FANV que inician anticoagulación en la práctica clínica habitual.

Nuestros resultados nos informan de que la mayor parte de los pacientes con FANV que inician anticoagulación oral en nuestro medio, presentan una función renal normal o levemente deteriorada, si bien cerca de un 40% presentan un deterioro moderado o severo de la misma, siendo excepcional la presencia de FGe <15 ml/min/1,73m². Respecto a la evolución de la función renal, durante el seguimiento observamos que en estos pacientes el FGe desciende de manera significativa desde los primeros 6 meses hasta los 36 meses, periodo en el cuál la caída de FGe alcanza una pérdida media de 4,6ml/min/1,73 m². El porcentaje de pacientes que experimentó un deterioro de la función renal significativo aumentó de forma gradual a lo largo del seguimiento hasta alcanzar aproximadamente a 1 de cada 4 pacientes a los 36 meses. Por el contrario, el porcentaje de sujetos en los que observamos una mejora de la función renal significativa permanece estable en torno al 13% durante todo el periodo de observación. Los factores determinantes del deterioro de la función renal a corto plazo fueron el sexo, el antecedente de insuficiencia cardiaca, la puntuación CHA2DS2 VASC, el FGe y la hemoglobina y en el medio plazo, a los anteriores, se añadieron la edad, la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular.

Para finalizar, respecto a la influencia del tipo de ACO en la evolución de la función renal, los pacientes que iniciaron su tratamiento con ACOD frente a los que

lo hicieron con AVK, presentaron un deterioro de la función renal más acusado a corto plazo, si bien esta asociación no se mantuvo tras ajustar por otros factores de confusión y además, en el análisis a medio plazo la función renal no estuvo influida por el tipo de tratamiento anticoagulante. El tipo de agente empleado dentro del grupo de los ACOD tampoco tuvo repercusión en la evolución de la función renal ni a corto ni a medio plazo.

7.1. Descripción de la población

Nuestra población de estudio estaba formada por 2321 pacientes con elevada representación de mujeres, de edad avanzada y raza casi exclusivamente caucásica. La HTA es el FRCV más prevalente (86,6%) con un alto porcentaje también de pacientes con DM (38,7%). Esto concuerda con el conocimiento publicado previamente de que la HTA es el FRCV que con más frecuencia se vincula a FA (13). La DM es otro FRCV conocido de la FA presente hasta en 1 de cada 4 pacientes (145).

Si comparamos nuestra población con la de los 4 estudios pivotaes que sustentaron la utilización de los ACOD en la FANV y comparan el dabigatrán, el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán frente a la warfarina, la edad fue ligeramente menor en estos, oscilando entre los 70 años en el ARISTOTLE y los 73 años de media del ROCKET, siendo en nuestro estudio la media de 76 ± 10 años. El porcentaje de mujeres respecto a nuestro trabajo en estos cuatro ensayos fue menor, no superando en ninguno de los casos el número de mujeres el 40% de total de pacientes incluidos (101) (102) (103) (104). Sabemos que la prevalencia de la FA aumenta por encima de los 60 años y que aunque no hay diferencia en la prevalencia por sexo en conjunto, sí la hay según la década analizada siendo la prevalencia en mujeres mayor a partir de los 80 años lo que podría justificar que la edad media de las mujeres fuera mayor en nuestra muestra (10). Un aspecto destacable es la práctica ausencia de etnias diferentes a la caucásica en nuestra población y que sí están representadas en mayor o menor medida en estos ensayos clínicos.

En cuanto a los FRCV, la HTA es el más prevalente rondando el 90% de forma similar a nuestra población excepto en el RE-LY que es algo más bajo, situándose cercano al 80%, (78.8%).

El porcentaje de pacientes con DM en nuestra muestra fue del 38.7% también es comparable a las poblaciones estudiadas en los cuatro ensayos clínicos que varía entre en 23.4% en caso del RE-LY y el 40% en la población incluida en el ROCKET AF (101) (102).

La presencia de CI en las muestras de estos 4 grandes ensayos oscila en torno al 15% y en nuestro trabajo es del 19,7%; Por el contrario en nuestra población el porcentaje de pacientes con IC fue menor, 24,3% cuando lo comparamos con esos mismos estudios en los que variaba entre el 32% de RE-LY y el 63% del ROCKET- AF (105).

Pese a ser una población más anciana la presencia de comorbilidades previas como se ha descrito, no es más elevada que en las poblaciones de los estudios pivotaes, tampoco en referencia a la aparición de un ictus previo al inicio de tratamiento anticoagulante (19,7%). La puntuación CHA2DS2 VASC que documentamos fue 4.1 (\pm 1.6) que la hace comparable a las puntuaciones en estos cuatro ensayos clínicos mencionados que incluyeron a pacientes con riesgo tromboembólico moderado alto.

7.1.1. Características de los pacientes en relación a la anticoagulación

En la población estudiada 1354 pacientes estaban anticoagulados con AVK y 967 con ACOD en el momento de inicio lo que representa el 41,6% del total. No existen diferencias significativas en cuanto a la edad, sexo o IMC. En las FA de primer diagnóstico el 82,9% de los pacientes estaban anticoagulados con AVK, este aspecto probablemente esté relacionado con los requisitos del visado de los ACOD en nuestra región en el momento del estudio, que implica en la mayoría de los casos haber empleado previamente AVK y haber presentado hipersensibilidad, alguna complicación derivada de la anticoa-

gulación a pesar de un rango terapéutico adecuado o imposibilidad de conseguir este mismo o de acceder a la realización los controles adecuados. En este sentido también podría justificarse el mayor porcentaje de pacientes con ictus previos en el grupo de los ACODs.

La IC también presentó una diferencia significativa entre el grupo con AVK y ACOD. La IC o su gravedad se ha asociado en algunos estudios con peor control del rango terapéutico con AVK atribuido a una menor metabolización en el hígado de los AVK por la congestión hepática causada por la insuficiencia cardíaca lo que podría justificar una mayor propensión al uso con ACOD por el riesgo aumentado de hemorragia de estos pacientes (146).

La hepatopatía es otra comorbilidad que presenta diferencias significativas entre los dos grupos de tratamientos anticoagulantes representando en nuestro trabajo 50 pacientes en el grupo de los AVK y 7 pacientes en el de los ACOD representando el 3,6 y el 0,7% respectivamente. Esto podría explicarse porque los pacientes con enfermedad hepática han sido excluidos en gran medida de los ensayos de ACOD por su metabolismo hepático en mayor o menor medida. La estrategia de anticoagulación óptima para pacientes con FA tienen enfermedad hepática sigue sin estar clara.

Es también significativa la diferencia entre ambos grupos de nuestro trabajo a favor de los ACOD en pacientes con antecedentes de hemorragia mayor. En el metaanálisis de Ruff et al. en 2014 que incluía los 4 estudios pivótales que comparan la eficacia y seguridad de los ACOD con la warfarina se observaba una reducción de hemorragia grave en todos los subgrupos en los pacientes tratados con ACOD siendo esta reducción mayor en los centros en los que el tiempo de rango terapéutico era menor al 66% (105). Este mejor resultado en cuanto a seguridad invita al uso de ACOD en pacientes que han experimentado ya un evento hemorrágico mayor.

7.1.2. Características de la población en función del tipo de ACOD

Cuando realizamos el análisis de las características de la población en función del tipo de ACOD encontramos diferencias significativas en la edad, siendo los pacientes más mayores tratados con edoxabán (78 ± 7) y los más jóvenes con dabigatrán (73 ± 11). Además existieron diferencias significativas entre ellos en la HTA, la DM, la CI, insuficiencia cardiaca, ictus previos y episodios de hemorragia previa mayor siendo el apixabán el que acumula valores más altos. El grupo de pacientes tratados con apixabán es el segundo grupo de mayor edad, 77 ± 9 años, y es además el más numeroso, 428 pacientes. En esta línea, en 2014, se publicaron las tendencias de prescripción de ACO en FA a partir del registro nacional danés en más de 43.000 pacientes que iniciaban por primera vez la anticoagulación oral. Las conclusiones de este trabajo mostraban un aumento de la utilización de los ACOD y evidenciaba un descenso de las prescripciones en el dabigatrán desde 2014, especialmente entre pacientes de edad avanzada, a cambio de un mayor uso de apixabán en ese grupo de pacientes (147). Probablemente los datos publicados acerca de la seguridad y efectividad del apixabán, sean el origen de este cambio de tendencia.

Finalmente, destacar que en conjunto, en este trabajo de forma similar a lo ocurrido en otros países europeos, observamos una tendencia al aumento del empleo de los ACOD con una disminución simultánea de los AVK en pacientes con ERC leve a moderada, pero no así en aquellos con pacientes con ERC grave (148).

7.1.3. Características de la población en relación a la función renal

Al realizar en análisis de las características de la población teniendo en cuenta la categoría de la función renal se encontraron diferencias entre los distintos grupos en la edad, HTA, la DM, y los antecedentes de IC, arteriopatía periférica, infartos previos e ictus previos. A pesar de encontrarse una tendencia a más prevalencia de DM en los estadios de peor función renal la diferencia entre los grupos no fue significativa. La

puntuación CHA2DS2 VASC aumentaba con la progresión de categoría y también se detectaron diferencias entre los distintos grupos con los niveles de hemoglobina.

En RE- LY comentado previamente, los pacientes estaban equilibrados en cuanto a la edad, sexo, HTA, DM, insuficiencia cardiaca e ictus y/o AIT previo en el brazo de la warfarina y dabigatrán. Sin embargo cuando revisaban estas variables en relación a la función renal, con los puntos de corte establecidos de $\text{Acl Cr} > 80\text{ml/min}$, entre 50 y 80ml/min y $< 50\text{ml/min}$ tanto la edad como los FRCV aumentaban a medida que empeoraba el Acl Cr (108).

En el estudio ENGAGE AF-TIMI se repetían estos resultados: Los grupos en cada brazo de tratamiento de ACO estaban equilibrados en las características basales pero cuando se realizó el análisis de subgrupos de función renal establecidos ($\text{Acl Cr } 30\text{-}50\text{ ml/min}$, $>50\text{ ml/min}$, $50\text{-}95\text{ ml/min}$ y $>95\text{ ml/min}$) los pacientes con peor función renal eran más mayores, había más mujeres y más patología cardiovascular establecida (113).

En un trabajo realizado en Italia en condiciones de mundo real que comparaba la utilización de dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán en pacientes un AclCr con fórmula de C- G mayor a 60ml/min ($60\text{-}89\text{ mL/min}$, 413 pacientes) o menor a 60ml/min ($15\text{-}59\text{ ml/min}$, 219 pacientes) con seguimiento durante 2 años también revisaron las características de la población de acuerdo a la función renal. La edad media era significativamente menor en el grupo de pacientes sin ERC, $68\text{ años} \pm 11$ frente $78\text{ años} \pm 8$; $p < 0.001$. El porcentaje de mujeres era más elevado en el grupo de los pacientes con ERC. En cuanto a los FRCV al igual que en nuestro trabajo, la HTA y la DM, la arteriopatía periférica y los episodios de IAM también eran más frecuentes en el grupo con ERC siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Los episodios de insuficiencia cardiaca previos casi eran el doble en los pacientes con $\text{AclCr} < 60\text{ml/min}$ ($10,2$ frente $32,7$; $p < 0,00$). La puntuación CHA2DS2 VASC también fue más elevada en el grupo de menor FG e. De igual modo en nuestro trabajo al analizar la puntuación del riesgo tromboembólico au-

mentaba a medida que empeoraba la categoría de FGe. Se pone de manifiesto con estos resultados la acumulación de más FRCV en la población con peor categoría de función renal. En los pacientes sin ERC, las tasas de hemorragia mayor a los 2 años fueron más altas en el grupo de rivaroxabán (HR = 2,9, IC del 95%; 1,1–7,3; p = 0,047) mientras que el dabigatrán mostró un exceso no significativo de eventos tromboembólicos (HR = 4,3; IC del 95%: 0,9-20,8; p = 0,068). En los pacientes con ERC, se observó una tasa significativamente mayor de eventos tromboembólicos con rivaroxabán (HR = 6,3, IC del 95%: 1,1 a 38,1; p = 0,044) (149).

7.2. Descripción de la función renal

El objetivo principal de nuestra investigación es la descripción de la evolución de la función renal a corto y medio plazo en pacientes con FANV que inician anticoagulación oral por los que nos resulta interesante comentar cuál es el punto de partida de nuestra población y compararlo con el de los pacientes incluidos en otros estudios ya que la heterogeneidad de las fórmulas empleadas al medir la función renal así como la exclusión de pacientes con filtrados más bajos puede influir en los resultados a la hora de evaluar la evolución de la función renal y debe tenerse en cuenta a la hora de extrapolarlos a la práctica clínica habitual. La función renal en nuestro trabajo fue calculada con la fórmula de CKD-EPI, recomendada por las principales sociedades internacionales como parámetro de estimación, siendo del 67 ± 21 ml/min/1.73 m² al inicio del seguimiento. Utilizamos también, con una finalidad ilustrativa, las categorías por FGe definidas por las guías KDIGO en 2012 cuya distribución en función de los FGe y la albuminuria se realizó con implicaciones pronósticas en relación con el riesgo de progresión de la ERC así como del riesgo de IRA y la mortalidad (33). Así vemos como el 49,0% de los pacientes en nuestro trabajo se engloban en la categoría G2 a la que se atribuye un riesgo bajo de progresión de ERC y que el siguiente grupo más numeroso pertenece a la categoría G3b (ERC moderada- severa) con un riesgo moderado de progresión de la

ERC; La categoría G4 representa un 5,2% del total de pacientes (n=123) cuyo riesgo de progresión de la ERC es considerado alto.

Si revisamos qué métodos de medición de la función renal se utilizaron en otros estudios observamos que el RE-LY se empleó la fórmula de CKD-EPI y C- G dejando la de MDRD para el análisis de sensibilidad; en el ROCKET AF y en el ENGAGE TIMI la fórmula utilizada fue el AclCr de C- G y para los análisis de sensibilidad la de CKD EPI. En el ARISTOTLE la función renal se estimó con ambas, CKD EPI y C- G (101) (102) (103) (104). El empleo de diferentes fórmulas para calcular la función renal dificulta la comparación entre los diferentes trabajos.

Al comparar en nuestro estudio el FG e por la fórmula de CKD-EPI entre los pacientes anticoagulados con AVK frente ACOD no existían diferencias significativas entre ambos grupos en el momento basal. La categoría de FGe con mayor porcentaje de pacientes en ambos grupos fue la G2, cerca del 50%, seguida por la G3b 18,2% en el grupo de los AVK y 20,5% en el de los ACOD.

Cuando se analizaron los FG iniciales de los cuatro ACOD incluidos en nuestra investigación existieron diferencias significativas ($p < 0,001$) siendo el FG e medio más alto el del dabigatrán 74 ± 18 ml/min/1,73 m² y el más bajo el edoxabán 61 ± 18 ml/min/1,73 m². Esta ventaja del dabigatrán respecto a los otros tres podría explicarse por su elevada eliminación renal, aproximadamente el 80% (101). Aunque la eliminación renal del edoxabán es cercana al 50%, con Acl Cr mayores a 95ml/min/1,73 m² presenta una tendencia a disminuir su eficacia respecto a la warfarina, lo que podría justificar que los pacientes con edoxabán fueran aquellos con FGe más bajos (113). Los pacientes en diálisis fueron excluidos inicialmente en nuestra investigación. En cuanto a las categorías de FGe aunque la más prevalente continuó siendo la G2 en todos los grupos tratados con los diferentes ACODs, se encontraron diferencias significativas en cuanto a la distribución en el resto de categorías de manera acorde a las diferencias en el FGe.

Si comparamos nuestros datos relativos a la función renal inicial con el estudio RE-LY que comparaba la warfarina con el dabigatrán, los pacientes con FGe <30 ml/min/ 1.73 m² calculado con la fórmula de C- G eran excluidos (101). La media de FG e en los 3 grupos que fueron analizados, dabigatrán 150 mg, 110 mg y warfarina era ligeramente superior a 65 ml/min/ 1.73 m² sin que existieran diferencias significativas entre los tres grupos, muy similar a la media de nuestro grupo. La categoría de ERC de las KDIGO más numerosa fue la G2 (FG e 60- 90 ml/min/ 1.73 m²) tanto en el análisis post- hoc del RE- LY como en el nuestro superando el 50% de los pacientes incluidos en ambos casos. Los pacientes con categoría 4-5 (FG e < 30 ml) representaban menos del 1% en el caso del RE- LY, una cifra claramente menor que en nuestro trabajo que incluyo a 123 pacientes con categoría G4 y 4 con categoría G 5 no en diálisis (127).

En el estudio pivotal en anticoagulación del rivaroxabán, el ROCKET AF, se excluyó a los pacientes con AclCr menor a 30 ml/min calculado con C-G. El Acl Cr medio estimado en el ROCKET AF fue de 67 ml/min (RIQ 53-88 ml/min) sin que existieran diferencias significativas entre el grupo de rivaroxabán y el de warfarina unos resultados superponibles a los nuestros (102).

En el ensayo ARISTOTLE los pacientes con creatinina mayor a 2,5 mg/dl o un AclCr $< a 25$ ml/min eran excluidos. El análisis post- hoc de la eficacia y seguridad el apixabán en comparación con la warfarina en relación a la función renal a lo largo del tiempo el deterioro de función renal fue establecido de nuevo como un el descenso mayor del 20% en 12 meses basándose en la relevancia clínica demostrada en trabajos previos (142). Por este motivo, este es el mismo criterio que se ha utilizado en esta investigación para establecer el evento.

En el ensayo clínico que evaluó la eficacia y seguridad de pacientes con FA anticoagulados con edoxabán frente a la warfarina, un Acl Cr $< a 30$ ml/min era un criterio de exclusión (104). De los 14071 pacientes incluidos en el brazo de edoxabán a dosis alta

60 mg frente warfarina el 19,5% presentaba un Acl Cr < a 50 ml/min, el 58,3% un Acl Cr entre 50 y 95ml/min y el 22,2% un Acl Cr > a 95 ml/min. El establecer estos puntos de corte distintos a los recomendados por la clasificación de la ERC por las KDIGO dificulta la comparación con otros trabajos puesto incluye a pacientes de las categorías G1, G2 y G3a en el mismos grupo; No obstante, se puede sobreentender que por los márgenes establecidos el grueso de pacientes al igual que en nuestra muestra está englobada en la categoría G2 (90- 60 ml/min). Los resultados mostraron que la eficacia relativa, la seguridad y el beneficio clínico neto de edoxabán a dosis altas (60 mg) comparado con warfarina fueron consistentes con los hallazgos generales del ensayo cuando se evalúan por el pre especificado subgrupos renales definidos por disfunción renal moderada (Acl Cr 30-50 ml / min), en el que la mayoría de los pacientes se sometieron reducción de la dosis de edoxabán y disfunción renal leve o nula (Acl Cr> 50 mL / min). La evaluación de la tasa de eventos por Acl Cr como variable continua mostró que con Acl Cr próximos a 90ml, la tasa de eventos para el edoxabán fue similar a la de warfarina y superaba a la de la warfarina a Acl Cr más altos ($p= 0,01$). Esto es atribuido al descenso de concentración de edoxabán con Acl Cr más altos (113).

7.3. Tratamiento Médico de la población

En nuestra población se recogió información sobre los fármacos que de acuerdo con la evidencia previa disponible pueden repercutir en la función renal y son de uso extendido en los pacientes con FANV, los IECAS/ARA II, los diuréticos de asa, los antialdosterónicos y los AINEs. Cerca del 70% de los pacientes estaban en tratamiento con IECA/ARAII y en torno al 42% tomaban diuréticos de asa.

Cuando revisamos el tratamiento en función del tratamiento anticoagulante, existieron diferencias significativas entre el grupo tratado con AVK y ACOD en el porcentaje de pacientes con antialdosterónicos y diuréticos de asa probablemente esta diferencia está relacionada con la mayor presencia en de insuficiencia cardiaca en el grupo ACOD.

Al analizar las diferencias de los tratamientos en función de la categoría del filtrado glomerular, de forma similar, se observaron diferencias con significación estadística en los tratamientos con diuréticos de asa e IECAs/ARA II probablemente por la mayor presencia de insuficiencia cardíaca e HTA en los estadios más avanzados de ERC. Entre los diferentes ACODs el uso de diuréticos de asa fue mayor en el grupo de pacientes tratados con apixabán que es su vez, el grupo con mayor prevalencia de IC.

Si revisamos la medicación utilizada en los 4 estudios pivótales mencionados con anterioridad, en comparación con nuestro trabajo, en el RE-LY el tratamiento con IECAs/ARAII es muy cercano al 70% y cerca de la mitad de los pacientes recibían tratamiento con diurético (101); En el ROCKET AF solo algo más del 50% de los pacientes tomaban IECA/ARAII y en contraposición el 60% tomaban algún tipo de diurético (102); En el ARISTOTLE se reporta que más de un 70% de pacientes recibían IECAs/ARAII pero no se recogió información sobre los diuréticos (103). En el ENGAGE TIMI 48 no se aporta información sobre ninguno de estos dos fármacos, recogieron los tratamientos antiagregantes y antiarrítmicos (104).

El extendido uso de IECAs/ARA II, diuréticos y antialdosterónicos está relacionado con la elevada presencia de HTA e insuficiencia cardíaca en las poblaciones estudiadas como se ha detallado previamente ya que forman parte del esqueleto terapéutico de estas patologías.

7.4. Evolución de la función renal

El descenso de la FGe en nuestra población en conjunto a los 6 meses fue de $-1,5 \pm 12,9$ 6 ml/min/1.73 m² y a los 36 meses fue de $-4,6 \pm 15,6$ ml/min/1.73 m² lo que representa un $-0,7\% \pm 24,1$ y $-5,1\% \pm 27,3$ respectivamente. Se considera un descenso del FGe normal a partir de los 40 años $0,7- 1$ ml/min/1.73 m² por año por lo que de entrada nuestra población presenta un descenso de FGe superior a la normalidad lo que podría

explicarse por el aumento de FRCV en los pacientes con FA y ERC (33).

Este mismo año se han publicado los resultados de un estudio observacional retrospectivo que trataba de evaluar los cambios en la función renal en los pacientes incluidos en el registro nacional Sueco de pacientes con FA anticoagulados. Tras excluir a los menores de 18 y aquellos con prótesis valvulares o estenosis mitral un total de 6567 pacientes fueron incluidos en el análisis de los cuales cerca del 62% disponía de medidas anuales repetidas de creatinina para poder valorar la evolución anual de la función renal. El descenso del FGe anual fue del $-1.1 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en conjunto, sin encontrarse diferencias significativas entre aquellos que estaban tratados con warfarina frente a los ACOD (150).

En el análisis post-hoc de los resultados renales de los pacientes incluidos en el ensayo RE-LY el descenso (media y DE) en el conjunto de la población anticoagulada a los 30 meses fue $-3,68 \pm 0,24 \text{ ml/min}$ (127). En los datos aportados un análisis de la población del estudio ROCKET AF dirigido a valorar la eficacia y seguridad del rivaroxabán en relación a la evolución de la función renal el descenso medio de AclCr en la población fue de $-3,9 \text{ ml} \pm 14.9 \text{ ml/min}$ (media y DE) (137). En el análisis similar realizado con los pacientes del ensayo ARISTOTLE, a los 12 meses el descenso medio de FGe en su población global fue -1.02 ml/min (RIQ, $-6,72$ a $4,52 \text{ ml/min}$).

En comparación con nuestro trabajo los descensos de función renal detectados son equiparables hasta los 24 meses de seguimiento y son ligeramente superiores en el corte de los 36 meses. Cabe resaltar en este punto que estos ensayos excluyeron pacientes con FGe menores a 30 ml/min (en el ensayo ARISTOTLE los pacientes con creatinina mayor a $2,5 \text{ mg/dl}$ o un AclCr $< 25 \text{ ml/min}$) que en nuestra población representan el 5,4% del total de pacientes y que el periodo de seguimiento en nuestra investigación es más largo que en los ensayos pivotaes mencionados.

En los siguientes apartados trataremos otras diferencias en las características de la población en relación a la función renal o influencia del tipo de anticoagulación que pudieran explicar estos resultados.

7.4.1. Análisis de variaciones significativas de la función renal

Se estableció el criterio de aparición de descenso significativo de la función renal cuando este es mayor $>20\%$ de forma similar al ensayo posthoc del ARISTOTLE que analizó la función renal y otros trabajos realizados previamente (142). Un total de 241 pacientes del conjunto de nuestra población del total de 1418 pacientes con seguimiento a los 6 meses (17%) y a los 36 meses 217 pacientes del total de 820 pacientes con seguimiento en ese momento (26,5%) experimentaron descenso de $FG > 20\%$.

En el estudio observacional publicado en 2022 mencionado previamente realizado en la población del registro sueco de pacientes anticoagulados por FA también analizaron los descensos en el FGe superiores al 20% respecto a sus cifras basales que experimentó hasta el 34.9% de la población en conjunto siendo esta cifra superior en los pacientes que recibían warfarina (36.6%) frente a los que tomaban ACOD (31.9%) (150). Esta cifra es superior a la encontrada en nuestro trabajo a pesar de que la población incluida en su muestra no tiene más comorbilidad que la nuestra. Podríamos considerar para explicar esta diferencia que en este estudio no establecen para su análisis puntos de corte temporales fijos a lo largo de un seguimiento establecido, si no que analizan medidas repetidas de los pacientes en 1 año.

En la literatura científica previa, encontramos otro estudio de cohortes retrospectivo diseñado para evaluar los efectos de warfarina, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán en la función renal utilizando los datos de la U.S administrative data base que incluía a 9769 pacientes que iniciaban anticoagulación en el contexto de FANV. Establecieron como resultado renal el descenso mayor al 30% del FGe . Las tasas brutas de eventos por 100 años-persona fueron de 17,03 (IC del 95%: 15,65 a 18,55), para $\geq 30\%$ y el riesgo acumulado al final de 2 años fue del 24,4% (IC 95%: 22,5% a 26,4%) (151).

Como se ha mencionado previamente una de las dificultades existentes a la hora

de comparar objetivos renales en los ensayos y estudios observacionales es la ausencia de unanimidad a la hora de establecer los mismos (a diferencia del MACE – Mayor Adverse Cardiac Event-). En este análisis establecieron arbitrariamente como punto de corte para valorar el empeoramiento de la función renal en un descenso mayor al 30%. A pesar de esta no despreciable desventaja, el riesgo acumulado a los dos años en el estudio mencionado es similar al porcentaje de pacientes que experimentaron un descenso significativo en nuestra población a los 24 meses (23,7%). Comentar finalmente, aunque no es el objetivo central de nuestro estudio, que un porcentaje estable en torno al 13% durante el seguimiento experimentó mejoría de la función renal que se podría explicar por la intervención adecuada sobre los factores iniciadores y de progresión de la ERC.

7.4.2. Análisis de las características de la población en relación a las variaciones de la función renal significativas a corto plazo y medio plazo

Iniciamos el análisis de aparición de nuestro evento renal comparando las características del grupo de nuestra población en el que se había producido el evento frente al que no había experimentado el descenso del FG > 20% a corto y medio plazo.

En el corto plazo las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos fueron la edad, IC y DM, puntuación de CHA2DS2 VASC más elevada y menores niveles de hemoglobina y de FGe y mayor uso de diuréticos de asa.

A medio plazo la población que experimentó el descenso >20% de FGe además padecía más arteriopatía periférica, eran más hipertensos y eran tratados con más IECAS/ARA II y diuréticos de asa que la población en la que no se produjo el evento.

En la literatura encontramos datos en relación a las características de la población que experimentaba un descenso significativo de la función renal en dos subanálisis de ensayos pivotaes:

En el 2016 se llevó a cabo un análisis los pacientes que habían participado en el ROCKET AF que incluía pacientes que habían sido randomizados desde diciembre de 2006 hasta junio de 2009 y con al menos un control de creatinina en el seguimiento. Al comparar las características basales de los pacientes que experimentaban el deterioro de función renal con los que permanecían con función renal estable, los primeros eran más mayores (73 años frente 72; $p < 0,001$), tenían más HTA (93% frente 90%; $p < 0,001$), DM (43% frente 39%; $p < 0,001$), IAM previo (18% frente 16%; $p = 0,0024$) o insuficiencia cardiaca (65% frente 61%; $p < 0,001$), más antecedentes de ictus (56% frente a 52%; $p < 0,001$) y eran tratados con más IECAs/ARA II y diuréticos que la población que no experimentaba el deterioro de la función renal. El CHA2DS2 VASC también tenía una mayor puntuación en el grupo con empeoramiento de la función renal. En cuanto a la función renal basal no existían diferencias entre ambos grupos en AclCr calculado con la fórmula de Cockcroft Gault. No se aportaron datos sobre los niveles de hemoglobina (137).

Aunque en este trabajo no se realizó la distinción entre el corto y medio plazo los resultados en cuanto a características basales de la población de estudio que experimentó una peor evolución de la función renal son superponibles a los nuestros.

Entre los pacientes con empeoramiento de la función renal el tratamiento con rivaroxabán se asoció con tasas más bajas de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en comparación con la warfarina, sin un aumento en el objetivo combinado de hemorragia (137). El porcentaje de pacientes con empeoramiento de la función renal $>20\%$ es prácticamente igual al nuestro 26,5% a los 36 meses y aunque compararon las características basales de los pacientes con y sin empeoramiento de la función renal no analizaron los predictores de este suceso.

En el análisis post- hoc del ARISTOTLE que analiza la evolución de la función renal las características basales de la población que se relacionaron con deterioro de FGe mayor al 20% fueron la edad, niveles de hematocrito más bajos, IC, ECV y DM.

El periodo de seguimiento fue de 1,8 años y no diferenciaron evolución a corto y medio plazo probablemente por este motivo. No obstante las características de la población en el grupo con aparición del evento renal son de nuevo comparables a las nuestras.

7.4.3. Análisis de las variables con efecto predictor en el evento renal

Las variables que se asociaron de manera significativa en nuestro análisis multivariable como factor de riesgo de desarrollar el evento de descenso de FGe mayor al 20% a corto plazo fueron el sexo, el antecedente de insuficiencia cardiaca, la puntuación CHA2DS2 VASC, el FGe y la hemoglobina (tablas 19).

El papel que desempeña el sexo masculino en la progresión de la ERC no está claramente definido habiendo estudios que han encontrado peor pronóstico renal en los varones pero esto no se ha constatado en otros trabajos atribuyendo este efecto a otras circunstancias asociadas al sexo que se podrían justificar la evolución renal (152) (153). Para intentar comprender porque en esta investigación el sexo femenino presentaba mayor riesgo de deterioro de función renal comparamos las edades de los dos sexos y las mujeres tenían una edad media mayor que los varones. Además nuestra muestra tenía una representación de mujeres superior a la mayoría de estudios. Estas dos circunstancias podría justificar este hallazgo.

El antecedente de IC aparece ya en el corto plazo como factor predictor; Esta puede acelerar la presentación y progresión de la ERC; La presencia de ambas condiciones además puede condicionar la respuesta a los tratamientos convencionales o aumentar el riesgo de toxicidad de los mismos (154) (155).

En nuestro análisis multivariante la escala de riesgo CHA2DS2 VASC también se posicionó como predictor de empeoramiento de la función renal. Esta escala es utilizada para la estratificación del riesgo tromboembólico, agrupa una a los principales FRCV que se han relacionado tanto con la progresión de la enfermedad renal como con la FA. Este hecho fue documentado en 2018 al analizar los datos recogidos en dos cohortes

de pacientes con FA y ERC estadio G 3 y 4 de las guías KDIGO en Alemania y Reino Unido con más de 36.000 pacientes en conjunto y más de 250.000 mediciones de FGe. En el grupo alemán el FGe basal medio fue de 52,0 ml / min / 1,73 m² y disminuyó 1,03 ml / min / 1,73 m² / año (IC del 95%: 0,86–1,19; p <0,0001). En el inglés, el FGe basal medio fue de 48,0 ml / min / 1,73 m² y disminuyó 0,44 ml / min / 1,73 m² / año (IC del 95%: 0,37–0,51; p <0,0001). En ambos conjuntos de datos, las puntuaciones más altas de CHA2DS2 VASC (mediana: 4 puntos) se asociaron fuertemente tanto con un FGe basal más bajo (p <0,0001) como con una progresión más rápida de la ERC (p = 0,002). Los valores medios de la FGe basal fueron más altos en pacientes con una puntuación CHAD2DS2 VASC de 0 en comparación con los pacientes con una puntuación de 8 puntos. Por el contrario, las disminuciones anuales de la FGe fueron menores en los pacientes con una puntuación de 0 en comparación con los pacientes con una puntuación de 8 puntos en ambas bases de datos (156). Este comportamiento del CHAD2DS2 VASC fue el observado en esta investigación manteniendo su influencia como predictor de la evolución de la función renal durante los 36 meses de seguimiento.

En cuanto al FGe, en las guías KDIGO de 2012 sobre la evaluación y manejo de la ERC se establece que las categorías con peor FGe y/o mayor albuminuria presentan un mayor riesgo de progresión a ERCT (33).

Respecto a la hemoglobina los niveles más bajos se asociaron a mayor riesgo de presentar peor función renal. El descenso de hemoglobina es común entre los pacientes con ERC y su prevalencia aumenta a medida que el FG desciende. En el análisis epidemiológico de la anemia asociada con insuficiencia renal crónica entre adultos en los Estados Unidos de la Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición se los niveles de hemoglobina disminuían en adultos con sólo modestos descensos en la función renal. La magnitud de la disminución de la hemoglobina fue mayor para los hombres que para las mujeres en cualquier nivel Acl Cr (56). Es por esto que los pacientes con peor hemoglobina podrían tratarse de aquellos con peor función renal.

A medio plazo se añaden también a las variables detectadas en el corto plazo con influencia en la evolución de la función renal la edad, la DM, la cardiopatía isquémica y el antecedente de ictus previo.

La edad es un factor de riesgo identificado de riesgo de progresión de ERC lo que podría justificar la edad más avanzada en el grupo de pacientes empeoraron la función renal durante el seguimiento y puesto que su efecto es dependiente del tiempo se detectó su influencia en un seguimiento más prolongado (152).

Otro FRCV que presentó un mayor porcentaje con diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes que experimentó el evento renal medio plazo fue la DM. En este sentido la DM se ha identificado en numerosos estudios como un factor iniciador y de progresión de ERC (49) (50).

La probabilidad de presentar CI aumenta cuando el FG desciende después de ajustar por otros FRCV (157). Podría interferirse que la presencia de más CI en el grupo que desarrolló el evento renal podría relacionarse con un peor pronóstico de la función renal.

Al realizar el análisis de las variables que podrían tener influencia en la evolución de la función renal de un estudio post- hoc del RE- LY sobre la evolución de la función renal, la edad, el sexo, la historia de IAM previo y asociación con ARA II, amiodarona o diuréticos fueron las que tuvieron el mayor impacto en el FGe con resultados estadísticamente significativos en todos los casos referidos; Para estudiar la evolución de la función renal en los pacientes con DM considerados de alto riesgo de progresión, se llevó a cabo el análisis de este subgrupo. Los FG e iniciales fueron más bajos en los pacientes diabéticos frente a los no diabéticos y además sufrían un deterioro mayor de la función renal. A los 30 meses de seguimiento el descenso de FG e era mayor en el grupo de pacientes diabéticos tratados con warfarina frente a los tratados con dabigatrán resultando esta diferencia estadísticamente significativa (127).

En nuestro trabajo la aparición del evento descenso de FG e $> 20\%$ la presencia de DM no se mostró como predictor del evento renal corto plazo pero sí a medio plazo; No realizamos de manera separada el análisis del subgrupo de pacientes con DM, pero puesto que en el RE- LY se especifica que estos pacientes presentaban peor FG e que los no diabéticos esta diferencia podría estar es su caso justificada en parte por este hecho. Los autores atribuyen el beneficio del dabigatrán al efecto antiinflamatorio, de disminución del estrés vascular y estabilización de la placa que produciría la inhibición de la trombina a través de su relación con el receptor PAR 2 (131).

En el análisis post- hoc del ARISTOTLE que revisa la función renal en pacientes anticoagulados con apixabán frente a warfarina a lo largo de 1,8 años, ajustados por la función renal basal, las variables que se asociaron con deterioro de función renal mayor al 20% fueron la edad, los niveles de hemoglobina, la insuficiencia cardiaca o ECV y la DM; Un hallazgo interesante de este trabajo que destacan sus autores, es que el 86% de los pacientes el deteriora su función renal de manera muy lenta lo que implicaría la escasa necesidad de monitorización de la función renal salvo en el grupo de pacientes con los FRCV descritos en los que podría ocurrir un descenso más rápido o en aquellos con peor función renal inicial (142).

En cuanto a la enfermedad cerebrovascular, son muchos los FRCV que comparte con la ERC. La interacción entre ambas entidades se podría atribuir al hecho de que tanto el riñón como el cerebro tienen fuertes similitudes en su organización vascular y ambos órganos están muy vascularizados por lo que es muy probable que cualquier afección vascular tenga efectos similares en ambos sistemas (158) (159).

Son escasos los estudios en vida real que analizan los factores predictores de la evolución de la función renal en pacientes con FANV anticoagulada. De nuevo, en el análisis realizado y publicado recientemente, sobre el registro sueco de pacientes con FA anticoagulados, examinaron qué factores de riesgo de asociaban con un descenso del

FGe anual mayor al 20%. La edad, el sexo femenino, la presencia de DM, IC o de ictus previo fueron las variables que alcanzaron significación estadística siendo estos resultados comparables a los encontrados en esta investigación (150).

7.4.4. Evolución de la función renal en relación con el tratamiento anticoagulante

Al realizar el análisis de la evolución de las medias de FGe en función del tipo de tratamiento anticoagulante no se hallaron diferencias entre los AVK y los ACOD con un descenso similar en ambos grupo. Sin embargo cuando observamos los cambios absolutos y relativos respecto a la función renal basal a corto plazo los ACOD experimentaron un deterioro de la función renal mayor que los AVK aunque estas diferencias no se mantuvieron a medio plazo.

Comparamos nuestros resultados con un análisis post- hoc del RE- LY sobre la evolución de FGe de los pacientes incluidos en el estudio. Los resultados mostraron un deterioro de esta que fue mayor en los pacientes tratados con warfarina frente al dabigatrán y además este deterioro se veía aumentado en los pacientes diabéticos y en aquellos que previamente habían recibido AVK (127). Los autores eligieron la fórmula de estimación de CKD- EPI por su mayor precisión a la hora de evidenciar los cambios en la función renal. La creatinina se midió a los 3, 6, 12, 24 y 30 meses. El descenso en términos de FG fue mayor en el grupo de la warfarina frente a cualquiera de los dos grupos de dabigatrán (110 o 150mg al día) siendo esta diferencia estadísticamente significativa a los 30 meses y no en los periodos anteriores. Los resultados de descenso de FG e a los 30 meses para dabigatrán 150 mg fueron (2.57 ± 0.24 ; $p= 0,0009$), dabigatrán 110 mg (-2.46 ± 0.23 ; $p= 0,0002$) frente a warfarina (-3.68 ± 0.24). En nuestro trabajo no se encontraron diferencias significativas en términos de FG e en ninguno de los momentos analizados 6, 12, 24 y 36 meses al analizar los FGe de los pacientes tratados con ACOD en conjunto frente a tratados los AVK. Es cierto que si bien la diferencia hallada en el análisis del RE-LY es estadísticamente significativa a los 30 meses, representa

solo 1ml en este periodo. A pesar de que el seguimiento en nuestro trabajo alcanza los 36 meses es posible que no hayamos detectado esta pequeña diferencia a favor de los ACOD por la n de nuestra muestra que pese a ser considerable, más de 2300 pacientes, es claramente inferior a la cifra de pacientes analizadas en este post- hoc del RE- LY, más de 16400 (127).

Revisamos el análisis de la evolución de la función renal de los pacientes que habían participado en el ROCKET AF que comparaba los resultados de los pacientes tratados con warfarina versus rivaroxabán. El 26,3% de los pacientes incluidos experimentaron un deterioro del Acl Cr sin que se encontraran diferencias en la aparición del evento –establecido en un descenso del Acl Cr > 20%– entre los que recibían rivaroxabán o warfarina aunque sí hubo una pequeña diferencia en términos de descenso de ml de AclCr a favor de la warfarina ($-4,3 \pm 14,6$ ml/min frente $-3,5 \pm 15,1$; $p < 0,001$)(137).

En el análisis post- hoc del ARISTOTLE que revisa la función renal en pacientes anticoagulados con apixabán frente a warfarina a lo largo de 1,8 años, el descenso global medio de FGe fue de 1.02ml/min en 1 año (percentil 25 al 75: -6,72 a 4,52ml/min); Solo en el 13,6% de los pacientes (2294) disminuyó el FG > 20% al año sin que se encontraran diferencias en la evolución renal entre la warfarina y el apixabán (142).

Se ha considerado la hipótesis de que el uso de warfarina se asocia más frecuentemente con períodos de tiempo por encima del rango terapéutico fundamental para inducir NAA, frente a los ACOD que tienen un perfil farmacodinámico más predecible (160). De manera similar, la progresión de la ERC puede deberse a múltiples episodios de NAA que no se resuelven o se resuelven parcialmente en el mismo paciente que ocurren más comúnmente con warfarina que con ACOD. Si estas hipótesis son correctas, el hecho de que apixabán no muestre mejores resultados renales que la warfarina puede deberse a la anticoagulación supraterapéutica con este agente debido a la falta de ajuste de dosis: de hecho, de acuerdo con las recomendaciones de dosificación actuales,

apixabán se prescribe a la dosis estándar al margen de la función renal a menos que el paciente también tenga un peso corporal bajo (<60 kg) o sea mayor de 80 años. Este no es el caso de rivaroxabán o edoxabán: para estos dos agentes, se recomienda la reducción de la dosis cuando el AclCr cae por debajo de 50 ml/min.

La magnitud de las variaciones en los análisis disponibles fue pequeña y se necesitan datos prospectivos adicionales, en particular de ensayos aleatorios, antes de que se puedan hacer recomendaciones para la selección de ACOD versus AVK por el beneficio protector de la función renal.

7.4.5. Evolución de la función renal en relación al tipo de ACOD

En cuanto a la evolución de la función renal en relación al tipo de ACOD, en nuestro análisis excluimos el edoxabán por escaso número de pacientes al final del seguimiento. En todos los momentos analizados los pacientes tratados con dabigatrán presentaron mejores cifras de FGe y los tratados con apixabán peores siendo estas diferencias significativas aunque sin embargo los cambios experimentados en los tres grupos de pacientes fueron similares tanto en cifras absolutas como relativas. Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que experimentaron un deterioro de la función renal > al 20% a lo largo del seguimiento entre dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. En nuestra investigación el tipo de ACOD tampoco influyó en la aparición del evento renal.

Un estudio retrospectivo publicado en el 2017 que incluía 9769 pacientes con FA anticoagulados con warfarina, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán se investigaron los cambios que se producían en la función renal tomando como referencia los resultados de los análisis post- hoc del RE- LY y ROCKET AF. Al analizar en conjunto los tres ACODs, para el evento descenso de FG e >30% se observaba una disminución del riesgo (HR = 0,77; IC del 95%, 0,66- 0,89; p <0,001) en comparación con warfarina. Al comparar cada ACOD con warfarina de forma independiente, el dabigatrán y el rivaroxabán mantuvieron este efecto protector sobre el descenso del FGe > 30%; sin

embargo, apixabán no tuvo una relación estadísticamente significativa con ninguno de los resultados renales (151). En nuestra muestra el grupo más numeroso de pacientes con ACOD fue el del apixabán, 428 pacientes, lo que podría haber influido en el hecho de que no se encontraran diferencias a favor de los ACOD y que se amortiguaran los efectos beneficiosos del rivaroxabán y del dabigatrán puesto que el análisis de eventos se hizo de manera conjunta para todos los ACODs.

Nuestros resultados en cuanto evolución de la función renal parecen acordes a lo acontecido en otras muestras poblacionales y el hallazgo de los factores predictivos de deterioro de la misma establecidos en nuestra investigación son coherentes con el conocimiento previo de acuerdo con lo expuesto. Pensamos que resultaría muy valioso en la interpretación y comparación de los resultados de los ensayos clínicos futuros que evalúen la función renal establecer unos objetivos renales universales, de forma similar al MACE (Major Adverse Cardiac Event), y la utilización generalizada de la fórmula de estimación de la función renal CKD- EPI.

8. LIMITACIONES

Una de las principales limitaciones de este trabajo es su diseño observacional que nos impide establecer relaciones de causalidad e implica que los resultados deban ser valorados con cautela. Debido a su carácter retrospectivo y a que la información del estudio obtuvo de las historia clínicas, no se disponía del registro de algunas variables en todos los pacientes y las definiciones de las variables independientes no fueron del todo homogéneas.

En este sentido, al tratarse originalmente de una base de datos derivada de pacientes en seguimiento de patología cardiológica no se recogía habitualmente la albuminuria ni se especificaba la etiología de la insuficiencia renal, dos factores que están implicados en la progresión de la enfermedad renal.

El hecho de que este trabajo incluya solamente pacientes de un área sanitaria española limitan la validez externa de los resultados. Como contra partida, al tratarse de un registro de práctica clínica real consideramos que su validez en nuestro medio es elevada.

A pesar de que durante la prescripción del tratamiento anticoagulante se insistió de forma constante en la importancia de una correcta toma, la adhesión al tratamiento es otro aspecto difícil de controlar en estudios en condiciones de vida real; Para realizar nuestro análisis hemos asumido un uso continuado y adecuado de la medicación por parte del paciente.

Aun cuando hubo algunos pacientes con pérdida de seguimiento, los resultados en la evolución de la función renal en todos los puntos de corte analizados en ambos grupos, aquellos tratados con ACOD y AVK, han sido coherentes.

Finalmente, para intentar eliminar los factores de confusión en la identificación de los factores independientes de eventos, antes de la realización de los análisis de regresión se eliminaron todas aquellas variables con una varianza cercana a cero y aquellas que podrían causar problemas de colinealidad debido a su alta correlación.

Por todo ello, los resultados con respecto a la ausencia de diferencias en los eventos entre los grupos de tratamiento debe interpretarse con precaución y serían necesarios futuros estudios con mayor número de pacientes y de carácter experimental para resolver este asunto.

9. CONCLUSIONES

- La mayor parte de los pacientes con FANV que inician anticoagulación oral presentan una función renal normal o levemente deteriorada, si bien cerca de un 40% presentan un deterioro moderado o severo de la misma, siendo excepcional la presencia de FGe <15 ml/min/1,73 m².
- En pacientes con FANV que inician anticoagulación oral, se observa un descenso del FGe significativo desde los primeros 6 meses de seguimiento que aumenta a lo largo del seguimiento y alcanza $-4,6$ ml/min/1.73 m² y $-5,1\%$ a los 36 meses.
- El porcentaje de pacientes con FANV que inician anticoagulación oral y experimentan deterioro de la función renal significativo aumenta de forma gradual a lo largo del seguimiento y alcanza el 26,5% a los 36 meses. Por el contrario, el porcentaje de sujetos en los que observamos una mejora de la función renal significativa permanece cerca del 13% durante todo el periodo de observación.
- En pacientes con FANV que inician anticoagulación oral, los factores determinantes del deterioro de la función renal a corto plazo son el sexo, el antecedente de insuficiencia cardiaca, la puntuación CHA2DS2 VASC, el FGe y la hemoglobina.
- En pacientes con FANV que inician anticoagulación oral, los factores determinantes del deterioro de la función renal a medio plazo son la edad, el sexo, la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad cerebrovascular, la puntuación CHA2DS2 VASC , el FGe y la hemoglobina.
- Los pacientes con FANV que inician ACOD frente a los que inician AVK, presentan un deterioro de la función renal más acusado a corto plazo, si bien esta asociación no se mantiene tras ajustar por otros factores de confusión.

- La evolución de la función renal a medio plazo en pacientes con FANV que inician anticoagulación no se ve influida por el tipo de tratamiento anticoagulante.
- La evolución de la función renal a corto y medio plazo en pacientes con FANV que inician ACOD es independiente del tipo de agente empleado.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Pritchett ELC. Management of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 7 de mayo de 1992;326(19):1264-71.
2. Atrial fibrillation: Current understandings and research imperatives. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 de diciembre de 1993;22(7):1830-4.
3. Lip GY, Metcalfe MJ, Rae AP. Management of paroxysmal atrial fibrillation. *Q J Med*. Agosto de 1993;86(8):467-72.
4. Disch DL, Greenberg ML, Holzberger PT, Malenka DJ, Birkmeyer JD. Managing Chronic Atrial Fibrillation: A Markov Decision Analysis Comparing Warfarin, Quinidine, and Low-Dose Amiodarone. *Annals of Internal Medicine*. 15 de marzo de 1994;120(6):449-57.
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 9 de mayo de 2001;285(18):2370-5.
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 25 de febrero de 2014;129(8):837-47.
7. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 11 de julio de 2015;386(9989):154-62.
8. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 19 de julio de 2011;58(4):395-401.

9. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 15 de abril de 2014;129(15):1568-76.
10. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 1 de abril de 2014;67(4):259-69.
11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 07 de 2016;37(38):2893-962.
12. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 8 de agosto de 2017;136(6):583-96.
13. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, Cifkova R, Erdine SE, Kjeldsen S, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group «Hypertension Arrhythmias and Thrombosis» of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. Febrero de 2012;30(2):239-52.
14. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 28 de abril de 2009;119(16):2146-52.
15. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, Tieleman RG, Van der Harst P, Hillege HL, et al. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality: A Community-Based Study From the Netherlands. *J Am Coll Cardiol*. 1 de septiembre de 2015;66(9):1000-7.
16. Ziolo MT, Mohler PJ. Defining the role of oxidative stress in atrial fibrillation and diabetes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Febrero de 2015;26(2):223-5.

17. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol*. 15 de octubre de 2014;114(8):1217-22.
18. Overvad TF, Skjøth F, Lip GYH, Lane DA, Albertsen IE, Rasmussen LH, et al. Duration of Diabetes Mellitus and Risk of Thromboembolism and Bleeding in Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *Stroke*. Agosto de 2015;46(8):2168-74.
19. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS registry). *American Journal of Cardiology*. 1 de abril de 1988;61(10):714-7.
20. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. Mayo de 1995;98(5):476-84.
21. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 7 de diciembre de 2015;36(46):3250-7.
22. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 24 de noviembre de 2004;292(20):2471-7.
23. Karason K, Mølgaard H, Wikstrand J, Sjöström L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol*. 15 de abril de 1999;83(8):1242-7.
24. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Lip GYH, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med*. Julio de 2013;126(7):640.e9-17.

25. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. Julio de 2017;18(7):490-500.
26. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med*. 18 de diciembre de 2001;135(12):1061-73.
27. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med*. 9 de julio de 1992;327(2):94-8.
28. Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev*. Noviembre de 2012;8(4):265-72.
29. Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 15 de marzo de 2004;93(6):710-3.
30. Elosua R, Arquer A, Mont L, Sambola A, Molina L, García-Morán E, et al. Sport practice and the risk of lone atrial fibrillation: a case-control study. *Int J Cardiol*. 14 de abril de 2006;108(3):332-7.
31. DuBose TD. American Society of Nephrology Presidential Address 2006: chronic kidney disease as a public health threat--new strategy for a growing problem. *J Am Soc Nephrol*. Abril de 2007;18(4):1038-45.
32. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. Agosto de 2007;72(3):247-59.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.*, 3 (2013): 1-150

34. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. Mayo de 2014;63(5):713-35.
35. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney International*. Noviembre de 2015;88(5):950-7.
36. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol*. Julio de 2016;27(7):2135-47.
37. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30(1):78-86.
38. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 7 de noviembre de 2007;298(17):2038-47.
39. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrología (English Edition)*. 1 de noviembre de 2018;38(6):606-15.
40. Llisterri JL, Micó-Pérez RM, Velilla-Zancada S, Rodríguez-Roca GC, Prieto-Díaz MÁ, Martín-Sánchez V, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in the Spanish population attended in primary care: Results of the IBERICAN study. *Med Clin (Barc)*. 26 de febrero de 2021;156(4):157-65.
41. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis*. Marzo de 2009;53(3 Suppl 3):S4-16.

42. Burton C, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. Junio de 1996;27(6):765-75.
43. Eardley KS, Zehnder D, Quinkler M, Lepenies J, Bates RL, Savage CO, et al. The relationship between albuminuria, MCP-1/CCL2, and interstitial macrophages in chronic kidney disease. *Kidney Int*. abril de 2006;69(7):1189-97.
44. Iseki K, Ikemiya Y, Fukiyama K. Blood pressure and risk of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int Suppl*. Junio de 1996;55:S69-71.
45. Anderson AH, Yang W, Townsend RR, Pan Q, Chertow GM, Kusek JW, et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 17 de febrero de 2015;162(4):258-65.
46. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 19 de agosto de 2003;139(4):244-52.
47. Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis*. Noviembre de 1999;34(5):795-808.
48. Lorenzo V, Saracho R, Zamora J, Rufino M, Torres A. Similar renal decline in diabetic and non-diabetic patients with comparable levels of albuminuria. *Nephrol Dial Transplant*. Marzo de 2010;25(3):835-41.
49. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 12 de agosto de 2000;321(7258):405-12.

50. de Boer IH, Afkarian M, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, et al. Renal outcomes in patients with type 1 diabetes and macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. Octubre de 2014;25(10):2342-50.
51. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. Enero de 2008;73(1):19-33.
52. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. Junio de 2014;85(6):1303-9.
53. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. Junio de 2002;13(6):1663-72.
54. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol*. Enero de 2008;3(1):226-36.
55. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol*. Enero de 2004;15 Suppl 1:S58-63.
56. Hsu C yuan, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol*. Febrero de 2002;13(2):504-10.
57. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijpkens YW, van Manen JG, et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. Octubre de 2007;22(10):2909-16.

58. Scialla JJ, Appel LJ, Astor BC, Miller ER, Beddhu S, Woodward M, et al. Net endogenous acid production is associated with a faster decline in GFR in African Americans. *Kidney Int.* Julio de 2012;82(1):106-12.
59. Bruce MA, Beech BM, Crook ED, Sims M, Wyatt SB, Flessner MF, et al. Association of socioeconomic status and CKD among African Americans: the Jackson Heart Study. *Am J Kidney Dis.* junio de 2010;55(6):1001-8.
60. McManus DD, Corteville DCM, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. Relation of Kidney Function and Albuminuria with Atrial Fibrillation (From the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 1 de diciembre de 2009;104(11):1551-5.
61. Marinigh R, Lane DA, Lip GYH. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 22 de marzo de 2011;57(12):1339-48.
62. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 28 de junio de 2011;123(25):2946-53.
63. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study. *American Heart Journal.* 1 de octubre de 2009;158(4):629-36.
64. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *European Heart Journal.* 21 de junio de 2018;39(24):2314-25.

65. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. Febrero de 2006;151(2):492-500.
66. Qamar A, Bhatt DL. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 12 de abril de 2016;133(15):1512-5.
67. Benjamin EJ, Chen PS, Bild DE, Mascette AM, Albert CM, Alonso A, et al. Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation*. 3 de febrero de 2009;119(4):606-18.
68. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicky N, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. Mayo de 2009;20(5):933-9.
69. Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation*. 20 de noviembre de 2001;104(21):2608-14.
70. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J*. marzo de 2006;27(5):512-8.
71. Wolf G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. *Kidney Int*. Diciembre de 2006;70(11):1914-9.
72. Xu D, Murakoshi N, Sairenchi T, Irie F, Igarashi M, Nogami A, et al. Anemia and reduced kidney function as risk factors for new onset of atrial fibrillation (from the Ibaraki prefectural health study). *Am J Cardiol*. 1 de febrero de 2015;115(3):328-33.

73. Nelson Sarah E., Shroff Gautam R., Li Shuling, Herzog Charles A. Impact of Chronic Kidney Disease on Risk of Incident Atrial Fibrillation and Subsequent Survival in Medicare Patients. *Journal of the American Heart Association*. 1(4):e002097.
74. Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Go AS. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 20 de octubre de 2014;3(5):e001303.
75. Friedrichs K, Klinke A, Baldus S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends in Molecular Medicine*. 1 de octubre de 2011;17(10):556-63.
76. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int*. Agosto de 2005;68(2):766-72.
77. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*. Septiembre de 1998;32(3):695-703.
78. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. Agosto de 1991;22(8):983-8.
79. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart*. Abril de 2013;99(8):542-7.
80. Von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P, et al. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis--data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace*. Septiembre de 2015;17(9):1354-62.

81. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ*. 3 de abril de 2012;184(6):E329-336.
82. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 20 de diciembre de 2014;384(9961):2235-43.
83. Bansal N, Xie D, Sha D, Appel LJ, Deo R, Feldman HI, et al. Cardiovascular Events after New-Onset Atrial Fibrillation in Adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *JASN*. 1 de diciembre de 2018;29(12):2859-69.
84. Arnson Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, Reges O, Balicer R, Leibowitz M, et al. Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Cardiology*. 2020;145(3):178-86.
85. Gunasekaran P, Parashara DK. Peri-procedural Management of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in Chronic Kidney Disease: A Review of Existing Heterogeneity and Contemporary Evidence. *J Atr Fibrillation*. Diciembre de 2015;8(4):1230.
86. Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, et al. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population—the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant*. 1 de julio de 2007;22(7):1910-5.
87. System URD. *USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. *Am J Kidney Dis*. 2006;51.
88. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients

- with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 15 de enero de 2013;127(2):224-32.
89. Apostolakis S, Guo Y, Lane DA, Buller H, Lip GYH. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J*. Diciembre de 2013;34(46):3572-9.
90. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernandez S, Fernández H, Gallego P, Valdés M, et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. Mayo de 2013;109(5):956-60.
91. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 19 de julio de 2011;58(4):395-401.
92. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Rev Nephrol*. Marzo de 2007;3(3):138-53.
93. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 29 de octubre de 2019;74(17):2204-15.
94. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients

- with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 28 de agosto de 2012;60(9):861-7.
95. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 1 de febrero de 2021;42(5):373-498.
96. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Revista Española de Cardiología*. 2017;70(01):50-50.
97. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 19 de junio de 2007;146(12):857-67.
98. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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*. Febrero de 2010;137(2):263-72.
99. Wan Yi, Heneghan Carl, Perera Rafael, Roberts Nia, Hollowell Jennifer, Glasziou Paul, et al. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 1 de noviembre de 2008;1(2):84-91.
100. Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet*. Diciembre de 1986;11(6):483-504.

101. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 17 de septiembre de 2009;361(12):1139-51.
102. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 8 de septiembre de 2011;365(10):883-91.
103. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 15 de septiembre de 2011;365(11):981-92.
104. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 28 de noviembre de 2013;369(22):2093-104.
105. CT Ruff, RP Giugliano, E Braunwald, EB Hoffman, N Deenadayalu, MD Ezekowitz, AJ Camm et al. 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(9921):955-962.
106. ESC Scientific Document Group, Steffel J, Roldan-Schilling V, Rowell N, Collins R, Camm AJ, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *EP Europace*. 19 de marzo de 2018;20(8):1231-42.
107. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*. Octubre de 2009;15 Suppl 1:9S-16S.
108. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to

- baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 4 de marzo de 2014;129(9):961-70.
109. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*. Octubre de 2005;78(4):412-21.
110. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. Enero de 2009;37(1):74-81.
111. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 3 de marzo de 2011;364(9):806-17.
112. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. Noviembre de 2012;33(22):2821-30.
113. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 5 de julio de 2016;134(1):24-36.
114. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. marzo de 2010;159(3):331-9.
115. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S ichi, Uchiyama S, Goto S, et al. Safety and efficacy of adjusted dose of rivaroxaban in Japanese patients with

- non-valvular atrial fibrillation: subanalysis of J-ROCKET AF for patients with moderate renal impairment. *Circ J.* 2013;77(3):632-8.
116. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 de noviembre de 2017;11:CD011373.
117. Andò G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 15 de marzo de 2017;231:162-9.
118. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, et al. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 1 de enero de 2016;117(1):69-75.
119. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* octubre de 2010;12(10):1360-420.
120. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2016;14(3):461-7.
121. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney International.* 2 de julio de 2011;80(2):181-9.
122. Marcelino G, Hemett OM, Descombes E. Acute Renal Failure in a Patient with Rivaroxaban-Induced Hypersensitivity Syndrome: A Case Report with a Review

- of the Literature and of Pharmacovigilance Registries. *Case Rep Nephrol.* 2020;2020:6940183.
123. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis.* Diciembre de 2009;54(6):1121-6.
124. Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, Nadasdy T, Nadasdy G, Wu H, et al. Warfarin-Related Nephropathy Modeled by Nephron Reduction and Excessive Anticoagulation. *J Am Soc Nephrol.* 1 de octubre de 2011;22(10):1856.
125. Kapoor KG, Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J.* abril de 2008;38(4):281-3.
126. Yanagita M. Gas6, warfarin, and kidney diseases. *Clin Exp Nephrol.* Diciembre de 2004;8(4):304-9.
127. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 16 de junio de 2015;65(23):2481-93.
128. Brodsky SV, Collins M, Park E, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy G, et al. Warfarin Therapy That Results in an International Normalization Ratio above the Therapeutic Range Is Associated with Accelerated Progression of Chronic Kidney Disease. *Nephron Clinical Practice.* 2010;115(2):c142-6.
129. Madhusudhan T, Kerlin BA, Isermann B. The emerging role of coagulation proteases in kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* Febrero de 2016;12(2):94-109.
130. Lee IO, Kratz MT, Schirmer SH, Baumhäkel M, Böhm M. The Effects of Direct Thrombin Inhibition with Dabigatran on Plaque Formation and Endothelial Function

- in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 de noviembre de 2012;343(2):253.
131. Bea Florian, Kreuzer Joerg, Preusch Michael, Schaab Sandra, Isermann Berend, Rosenfeld Michael E., et al. Melagatran Reduces Advanced Atherosclerotic Lesion Size and May Promote Plaque Stability in Apolipoprotein E- Deficient Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1 de diciembre de 2006;26(12):2787-92.
132. Bennis Y, Vengadessane S, Bodeau S, Gras V, Bricca G, Kamel S, et al. [Vascular calcifications, the hidden side effects of vitamin K antagonists]. *Therapie.* Septiembre de 2016;71(4):355-63.
133. Poterucha TJ, Goldhaber SZ. Warfarin and Vascular Calcification. *Am J Med.* 2016;129(6):635.e1-4.
134. Spronk HMH, Soute B a. M, Schurgers LJ, Thijssen HHW, De Mey JGR, Vermeer C. Tissue-specific utilization of menaquinone-4 results in the prevention of arterial calcification in warfarin-treated rats. *J Vasc Res.* Diciembre de 2003;40(6):531-7.
135. Luo G, Ducey P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1 de marzo de 1997;386(6620):78-81.
136. Zou R, Tao J, Shi W, Yang M, Li H, Lin X, et al. Meta-analysis of safety and efficacy for direct oral anticoagulation treatment of non-valvular atrial fibrillation in relation to renal function. *Thromb Res.* Diciembre de 2017;160:41-50.
137. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation.* 5 de julio de 2016;134(1):37-47.

-
138. Chan YH, Yeh YH, See LC, Wang CL, Chang SH, Lee HF, et al. Acute Kidney Injury in Asians With Atrial Fibrillation Treated With Dabigatran or Warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 29 de 2016;68(21):2272-83.
139. Alonso JJ, Muñoz J, Gómez-Doblas JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G, et al. Prevalence of Stable Angina in Spain. Results of the OFRECE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. Agosto de 2015;68(8):691-9.
140. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, Harindhanavudhi T, Ayash H, Guglielmi KE, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. febrero de 2010;5(2):173-81.
141. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 5 de mayo de 2009;150(9):604-12.
142. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 01 de 2016;1(4):451-60.
143. Rossignol P, Cleland JGF, Bhandari S, Tala S, Gustafsson F, Fay R, et al. Determinants and consequences of renal function variations with aldosterone blocker therapy in heart failure patients after myocardial infarction: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Circulation*. 17 de enero de 2012;125(2):271-9.
144. Madder RD, Hickman L, Crimmins GM, Puri M, Marinescu V, McCullough PA, et al. Validity of estimated glomerular filtration rates for assessment of baseline and serial renal function in patients with atherosclerotic renal artery stenosis: implications for clinical trials of renal revascularization. *Circ Cardiovasc Interv*. Junio de 2011;4(3):219-25.

145. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II: rationale and design of the ORBIT-AF II registry - PubMed [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25066554/>
146. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. Insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular no valvular y control de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. *Rev Esp Cardiol*. 1 de enero de 2016;69(1):75-6.
147. Staerk L, Fosbøl EL, Gadsbøll K, Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Lamberts M, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation usage according to age among patients with atrial fibrillation: Temporal trends 2011-2015 in Denmark. *Sci Rep*. 11 de agosto de 2016;6:31477.
148. Potpara TS, Ferro C, Lip GYH, Dan GA, Lenarczyk R, Mallamaci F, et al. Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in clinical practice: a joint European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) physician-based survey. *Europace*. 1 de marzo de 2020;22(3):496-505.
149. Godino C, Melillo F, Rubino F, Arrigoni L, Cappelletti A, Mazzone P, et al. Real-world 2-year outcome of atrial fibrillation treatment with dabigatran, apixaban, and rivaroxaban in patients with and without chronic kidney disease. *Intern Emerg Med*. Noviembre de 2019;14(8):1259-70.
150. Batra G, Modica A, Renlund H, Larsson A, Christersson C, Held C. Oral anticoagulants, time in therapeutic range and renal function over time in real-life patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Open Heart*. Septiembre de 2022;9(2):e002043.
151. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 28 de noviembre de 2017;70(21):2621-32.

-
152. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int.* Enero de 2006;69(2):375-82.
153. Jafar TH, Schmid CH, Stark PC, Toto R, Remuzzi G, Ruggenti P, et al. The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* Octubre de 2003;18(10):2047-53.
154. McCullough PA, Kellum JA, Haase M, Müller C, Damman K, Murray PT, et al. Pathophysiology of the Cardiorenal Syndromes: Executive Summary from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). ADQI Consensus on AKI Biomarkers and Cardiorenal Syndromes. 2013;182:82-98.
155. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev.* 1 de mayo de 2015;20(3):259-72.
156. Beyer-Westendorf J, Kreutz R, Posch F, Ay C. The CHA2DS2-VASc score strongly correlates with glomerular filtration rate and predicts renal function decline over time in elderly patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Int J Cardiol.* 15 de febrero de 2018;253:71-7.
157. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C yuan. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *New England Journal of Medicine.* 23 de septiembre de 2004;351(13):1296-305.
158. Mogi M, Horiuchi M. Clinical Interaction between Brain and Kidney in Small Vessel Disease. *Cardiol Res Pract.* 9 de enero de 2011;2011:306189.

159. Lau WL, Nunes ACF, Vasilevko V, Floriolli D, Lertpanit L, Savoj J, et al. Chronic Kidney Disease Increases Cerebral Microbleeds in Mouse and Man. *Transl Stroke Res.* Febrero de 2020;11(1):122-34.
160. Mavrakanas TA, Charytan DM, Winkelmayr WC. Direct oral anticoagulants in chronic kidney disease: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* Septiembre de 2020;29(5):489-96.